SKRIPSI

LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI GEN BERBASIS ADENO-ASSOCIATED VIRUS PADA PASIEN HEMOFILIA

JULIANE CARMELITA KENDE

NIM: D1B121110

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2025

SKRIPSI

LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI GEN BERBASIS ADENO-ASSOCIATED VIRUS PADA PASIEN HEMOFILIA

Disusun dan diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Universitas Megarezky

JULIANE CARMELITA KENDE
D1B121110

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MEGAREZKY

MAKASSAR

2025

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul:

LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI GEN BERBASIS ADENO-ASSOCIATED VIRUS PADA PASIEN HEMOFILIA

Telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan
Tim Penguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Megarezky
Pada hari Selasa tanggal 29 Juli 2025

Pembimbing I	Pembimbing II
apt. Agriawan Sudirman, S.Farm., M.Farm.Klin	apt. Nurul Inayah, S.Farm., M.Si
NIDN: 0920049601	NIDN: 0917079004

Mengetahui,
Ketua Program Studi

Dr.apt. Nurhikma Awaluddin, S.Farm., M.Si
NIDN: 0922029102

HALAMAN PENGESAHAN

Pada hari ini Selasa tanggal 29 Juli 2025, bertempat di Ruang tutorial 1, Lantai 3 Gedung D Universitas Megarezky, telah dilaksanakan Ujian sidang skripsi sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi terhadap mahasiswa atas nama:

Nama	:	Juliane Carmelita Kende
Nim	:	D1B121110
Tempat/Tanggal Lahir	:	Timika, 09 Juli 2003
Program Studi	:	S1 Farmasi
Judul Skripsi	:	LITERATURE REVIEW: EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI GEN BERBASIS ADENO-ASSOCIATED VIRUS PADA PASIEN HEMOFILIA

Yang telah diuji oleh Tim Penguji Skripsi, sebagai berikut:

Tim Penguji	Tanda Tangan
1. apt. Agriawan Sudirman, S.Farm., M.Farm.Klin	(.....)
2. apt. Nurul Inayah, S.Farm., M.Si	(.....)
3. Dr.apt. Nurhikma Awaluddin, S.Farm., M.Si	(.....)

Mengetahui,

Dekan,	Ketua Program Studi
Dr. apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si	**Dr. apt. Nurhikma A, S.Farm., M.Si**
NIDN. 0927099701	**NIDN. 0922029102**

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini yang berjudul: "Literature Review: Efektivitas Dan Keamanan Terapi Gen Berbasis Adeno-Associated Virus Pada Pasien Hemofilia".

Penyusunan Skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Sarjana S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Megarezky Makassar. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak, Skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan dengan baik.

Dengan penuh rasa hormat dan cinta, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta Bapak Joni Kende dan Ibu Tini Daniel Sarubang, yang senantiasa mendoakan, mendampingi, serta memberikan semangat, kasih sayang, dan dukungan moral maupun materil tanpa henti. Tanpa keikhlasan dan doa dari Bapak dan Ibu, penyusunan Skripsi ini tidak akan pernah terwujud.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Dr. H. Alimuddin, SH., MH., M.Kn sebagai Pembina Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas arahan dan pembinaan yang senantiasa menjadi fondasi dalam pengembangan institusi dan mahasiswa.
2. Ibu Alm. Hj. Suryani, SH., MH sebagai Pendiri Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dedikasi dan kontribusi luar biasa dalam mendirikan lembaga pendidikan yang menjadi wadah pengembangan ilmu dan

karakter.

3. Bapak Moch. Noer Alim Qolby, S.H., LLM Sebagai Ketua Yayasan Pendidikan Islam Mega Rezky Makassar, atas dukungan dan kebijakan strategis yang memfasilitasi proses pendidikan dan penelitian secara berkelanjutan.
4. Bapak Prof. Dr. Anwar Ramli, SE., M.Si sebagai Rektor Universitas Megarezky, atas motivasi dan arahannya dalam membangun budaya akademik yang unggul dan berdaya saing.
5. Ibu apt. Besse Yuliana, S.Si., M.Si, sebagai Dekan Fakultas Farmasi, atas kesempatan dan dukungan yang diberikan selama masa studi.
6. Ibu apt. Nurhikma Awaluddin, S.Farm., M.Si, sebagai Ketua Program Studi S1 Farmasi atas bimbingan akademik yang berkelanjutan dan inspiratif.
7. Dosen Pembimbing I Bapak apt. Agriawan Sudirman, S.Farm., M.Farm.Klin dan Dosem Pembimbing II Ibu apt. Nurul Inayah, S.Farm., M.Si yang telah memberikan arahan, saran, dan evaluasi dalam penyusunan karya tulis ini dengan penuh kesabaran dan keikhlasan.
8. Ibu Mirfaidah Nadjamuddin, S.Si., M.Si sebagai Pembimbing Akademik (PA), atas pendampingan dan bimbingan akademik selama masa studi penulis.
9. Seluruh Dosen dan Staf Akademik Universitas Megarezky, atas ilmu, perhatian, dan pelayanan yang diberikan selama proses studi.
10. Universitas Megarezky Makassar atas izin, dukungan, dan kerja samanya selama pelaksanaan penelitian
11. Teman-teman seperjuangan dan semua pihak yang turut membantu secara

langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan Skripsi ini. Terkhususnya Saudari Rini Pasapan, Pricilia Valentina Ikanubun, Helena Valentina Tappi, dan Linda Londong selaku sahabat penulis selama masa perkuliahan yang selalu menemani dan memberikan dukungan serta motivasi bagi penulis. Juga saudari Cintya Padua, Nova Andriani, Nursakinah Mutia dan Sinar Astika Lambe selaku sahabat penulis yang selalu setia menemani penulis dalam suka maupun duka.

12. Saudara Hendra selaku partner bagi penulis, atas segala perhatian, doa, ketulusan, dan semangat yang diberikan, sehingga segala beban yang di alami penulis menjadi lebih ringan.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan karya ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan karya ini di masa mendatang. Akhir kata, semoga karya ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca, serta menjadi kontribusi yang berarti dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 29 Juli 2025

penulis

ABSTRAK

Juliane Carmelita Kende (D1B121110), Literature Review: Efektivitas Dan Keamanan Terapi Gen Berbasis Adeno-Associated Virus Pada Pasien Hemofilia (Dibimbing oleh Agriawan Sudirman dan Nurul Inayah).

Hemofilia merupakan kelainan perdarahan herediter yang ditandai oleh defisiensi faktor pembekuan VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B). Terapi konvensional yang melibatkan infus profilaksis faktor pembekuan seumur hidup memiliki sejumlah keterbatasan, termasuk risiko pembentukan inhibitor, beban terapi jangka panjang, dan rendahnya kepatuhan pasien. Terapi gen berbasis adeno-associated virus (AAV) telah muncul sebagai pendekatan inovatif yang berpotensi memberikan ekspresi endogen faktor pembekuan secara berkelanjutan melalui satu kali pemberian. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan terapi gen berbasis AAV pada pasien hemofilia A dan B melalui kajian pustaka. Penelitian dilakukan dengan metode studi pustaka berupa pencarian literatur, menggunakan data yang dikumpulkan dari artikel dan jurnal ilmiah yang diakses melalui basis data seperti PubMed, ScienceDirect, DOAJ, dan Google Scholar. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi gen berbasis AAV, termasuk valoctocogene roxaparvovec, etranacogene dezaparvovec, dan fidanacogene elaparvovec, secara konsisten meningkatkan kadar FVIII atau FIX dalam plasma dan secara signifikan menurunkan Annual Bleeding Rate (ABR). Efek samping yang paling umum dilaporkan adalah peningkatan kadar alanine aminotransferase (ALT) yang bersifat ringan dan sementara. Respons imun terhadap kapsid AAV dapat terjadi, namun umumnya dapat dikendalikan dengan pemberian kortikosteroid.

Kata Kunci: Hemofilia, Terapi Gen, Adeno-Associated Virus, Valoctocogene roxaparvovec, Etranacogene dezaparvovec, Fidanacogene elaparvovec

ABSTRACT

***Juliane Carmelita Kende (D1B121110)**, Literature Review: Effectiveness and Safety of Adeno-Associated Virus-Based Gene Therapy in Hemophilia Patients (Supervised by Agriawan Sudirman and Nurul Inayah).*

Hemophilia is an inherited bleeding disorder characterized by a deficiency of coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). Conventional therapy, involving lifelong prophylactic infusion of clotting factors, has several limitations, including the risk of inhibitor formation, the burden of long-term treatment, and low patient adherence. Adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy has emerged as an innovative approach with the potential to provide sustained endogenous expression of clotting factors through a single administration. This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of AAV-based gene therapy in patients with hemophilia A and B through a literature review. The study was conducted using a literature review method, retrieving data from articles and scientific journals accessed through databases such as PubMed, ScienceDirect, DOAJ, and Google Scholar.

The findings indicate that AAV-based gene therapies, including valoctocogene roxaparvovec, etranacogene dezaparvovec, and fidanacogene elaparvovec, consistently increase plasma FVIII or FIX levels and significantly reduce the Annual Bleeding Rate (ABR). The most commonly reported adverse effectt is a mild and transient elevation in alanine aminotransferase (ALT). Immune responses to the AAV capsid may occur but can generally be managed with corticosteroid administration.

***Keywords:** Hemophilia, Gene Therapy, Adeno-Associated Virus, Valoctocogene Roxaparvovec, Etranacogene Dezaparvovec, Fidanacogene Elaparvovec*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN. iii
KATA PENGANTAR iv
ABSTRAK vii
ABSTRACT viii
DAFTAR ISI ix
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii
BAB I PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 5
C. Tujuan Penelitian 5
D. Manfaat Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 7
A. Definisi Hemofilia 7
B. Epidemiologi Hemofilia 10
C. Patofisiologi 11
D. Diagnosis Hemofilia 13
E. Tata Laksana Terapi Hemofilia 13
F. Terapi Gen Berbasis Adeno-Associated Virus 22

G. Kerangka Teori 32
H. Kerangka Konsep 33
BAB III METODE PENELITIAN 34
A. Desain Penelitian 34
B. Strategi Pencarian Literatur 34
C. Framework 35
D. Kriteria Seleksi 35
E. Sintesis Data 36
F. Langkah-Langkah Pencarian Literature Review 37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 38
A. Hasil Kajian Literature Review 38
B. Pembahasan 53
BAB V PENUTUP 67
A. Kesimpulan 67
B. Saran 67
DAFTAR PUSTAKA 69
LAMPIRAN 73

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Kajian *Literature Review* Valoctocogene roxaparvovec 38

Tabel 4.2 Hasil Kajian *Literature Review* Etranacogene dezaparvovec 43

Tabel 4.3 Hasil Kajian *Literature Review* Fidanacogene elaparvovec.....47

Tabel 4.4 Perbandingan terapi gen pada hemofilia A dan hemofilia B 49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.A Definisi Hemofilia 9

Gambar 2.B Epidemiologi Hemofilia 10

Gambar 2.C Patofisiologi.....12

Gambar 2.F Terapi Gen Berbasis Adeno-Associated Virus 25

Gambar 2.G Kerangka Teori 32

Gambar 2.H Kerangka Konsep 33

Gambar 3.F Langkah-Langkah Pencarian Literature Review.....37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Skema Proses Pencarian Artikel 73

Lampiran 2 Literatur Yang Digunakan Dalam Penelitian 74

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hemofilia merupakan gangguan pembekuan darah herediter terbanyak di dunia saat ini dan diturunkan secara X-linked recessive. Terdapat 2 jenis hemofilia yaitu hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A terjadi akibat mutasi gen faktor VIII dan menyebabkan defisiensi faktor VIII yang dibutuhkan dalam pembentukan fibrin, sedangkan hemofilia B merupakan suatu kondisi kekurangan faktor IX yang juga dibutuhkan dalam proses pembentukan fibrin. Insiden hemofilia A adalah 1:5.000-10.000 kelahiran bayi lelaki dan merupakan 85-90% dari seluruh kasus hemofilia, sedangkan sisanya adalah hemofilia B (defisiensi faktor IX) (Kemenkes, 2021).

Prevalensi hemofilia A di seluruh dunia adalah 1/5000 kelahiran bayi laki-laki, dan hemofilia B adalah 1/30000. Sementara itu, hemofilia C menyerang 1 dari 1000000 populasi. Menurut laporan tahunan Federasi Dunia Hemofilia (WFH) pada tahun 2022, di 125 negara, 257.146 penderita hemofilia teridentifikasi, di antaranya 208.957 menderita hemofilia A, dan 42.203 menderita hemofilia B. Tiongkok menduduki peringkat pertama dalam jumlah penderita hemofilia yang terdaftar pada tahun 2022, dengan jumlah total 32.638 penderita, diikuti oleh India, dan Amerika Serikat. Di Irak, laporan tahunan Federasi Hemofilia Dunia (WFH) pada tahun 2022, mengidentifikasi 3.306 penderita hemofilia, 2.671 di antaranya menderita hemofilia A dan 635 menderita hemofilia B, dengan prevalensi sekitar 7,4/100.000 penduduk (Abood et al., 2024).

Menurut (Kemenkes, 2021), Prevalensi di Indonesia sampai dengan akhir 2018 pasien hemofilia tercatat sebanyak 2098 pasien berdasarkan data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI), yang diperkirakan hanya 10% dari total estimasi pasien, yaitu 20.000-25.000 kasus.

Pasien dengan hemofilia berat cenderung mengalami pendarahan pada sendi, otot, atau jaringan lunak setelah trauma atau bahkan tanpa penyebab yang jelas. Mereka juga dapat mengalami episode hemoragik yang mengancam jiwa seperti pendarahan intrakranial. Orang dengan defisiensi faktor ringan atau sedang dapat mengalami pendarahan spontan, sedangkan pendarahan berlebihan hanya terjadi setelah trauma atau prosedur medis invasif (Rodríguez-Merchán et al., 2021).

Standar perawatan saat ini untuk hemofilia berat adalah pemberian profilaksis faktor pembekuan secara intravena. Profilaksis ini sebaiknya dimulai sedini mungkin, sebelum terjadi kerusakan sendi yang tidak dapat diperbaiki, umumnya pada usia sekitar satu atau dua tahun. Injeksi intravena harus dilakukan secara rutin, biasanya setiap beberapa hari, diperlukan karena waktu paruh faktor VIII dan IX yang secara alami pendek. Profilaksis ini direncanakan untuk dilaksanakan seumur hidup. Namun regimen ini cukup membebani tenaga kesehatan, pengasuh, dan juga pasien itu sendiri. Selain itu, setelah terpapar faktor pembekuan sebagian pasien hemofilia akan membentuk antibodi penetralisir atau inhibitor terhadap faktor yang diberikan. Pasien hemofilia dengan inhibitor bahkan lebih sulit ditangani karena terapi pengganti faktor tidak lagi efektif karena tidak dapat mencegah atau menghentikan perdarahan. Penyakit genetik seperti hemofilia merupakan beban besar bagi masyarakat secara luas (Chou et al., 2023).

Hemofilia adalah salah satu penyakit pertama yang dipertimbangkan untuk terapi gen karena patologi penyakitnya yang sudah dipahami dengan baik serta validasi terapi penggantian protein. Kloning gen F8 dan F9 merupakan titik balik dalam perawatan hemofilia, yang memungkinkan produksi industri yang terkontrol dari protein rekombinan untuk penggunaan klinis, serta membuka peluang terapi gen sebagai potensi penyembuhan. Standar perawatan saat ini untuk hemofilia adalah penggunaan profilaksis konsentrat FVIII atau FIX, tetapi metode ini memerlukan pemberian intravena (IV) yang sering. Selain itu, ketidakpatuhan terhadap terapi IV telah menyebabkan hasil pengobatan yang kurang optimal bagi pasien. Meskipun protein rekombinan dengan waktu paruh lebih panjang dan solusi alternatif baru, seperti antibodi bispesifik (misalnya, emicizumab), telah mengurangi frekuensi dosis, terapi ini tetap memerlukan pemberian secara kronis. Ditambah dengan kebutuhan untuk menangani perdarahan yang terjadi secara mendadak serta tantangan kepatuhan yang berkelanjutan, masih ada kebutuhan akan terapi yang lebih nyaman dan efektif (Lisowski et al., 2021).

Kemajuan teknologi dan pemahaman yang lebih baik tentang vektor virus terapeutik telah memungkinkan pengembangan terapi transfer gen yang aman, tidak berbahaya, dan dapat secara spesifik menargetkan jaringan tertentu untuk mengobati berbagai penyakit genetik yang disebabkan oleh satu gen yang rusak (penyakit monogenik). Setelah melalui penelitian selama puluhan tahun dan berhasil mengatasi berbagai tantangan besar, kini terapi gen yang menggunakan virus adeno-associated virus (AAV) mulai menunjukkan hasil yang menjanjikan, terutama dalam pengobatan hemofilia (Hart et al., 2021).

Jenis terapi gen yang paling maju untuk hemofilia adalah transfer gen, di mana informasi genetik FVIII atau FIX yang fungsional ditransfer ke dalam sel pasien dan diekspresikan secara endogen. Dalam konteks ini, terapi gen yang berhasil akan menghasilkan produksi endogen jangka panjang dan berkelanjutan dari protein FVIII atau FIX pada konsentrasi yang cukup untuk memulihkan keadaan normal hemostatis. Penambahan gen untuk terapi gen hemofilia melibatkan vektor virus terkait Adeno-Associated Virus (AAV) (Thornburg et al., 2023).

Tujuan utama terapi gen untuk pasien dengan hemofilia adalah untuk dapat memproduksi suatu pengobatan yang diberikan sebagai infusi sekali waktu dan memungkinkan ekspresi faktor pembekuan selama jangka panjang, dengan pemeliharaan konsentrasi FVIII dan FIX plasma dalam keadaan stabil (Angriani, 2024).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik untuk mengevaluasi efektifitas terapi gen berbasis adeno-associated virus serta profil keamanan terapi gen berbasis AAV.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah terapi gen dengan Adeno-Associated Virus (AAV) efektif untuk meningkatkan pembekuan darah pada pasien hemofilia berdasarkan *Literature Review*?
2. Apakah terapi gen dengan AAV aman digunakan tanpa menyebabkan efek samping yang berbahaya berdasarkan *Literature Review*?
3. Bagaimana perbandingan respons terapi gen AAV pada pasien hemofilia A dan hemofilia B berdasarkan *Literature Review*?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui keefektifan terapi gen dengan Adeno-Associated Virus (AAV) dalam meningkatkan pembekuan darah pada pasien hemofilia berdasarkan *Literterture Review*
2. Untuk mengetahui keamanan terapi gen dengan AAV pada pasien hemofilia berdasarkan *Literature Review*
3. Untuk mengetahui perbandingan respons terapi gen AAV pada pasien hemofilia A dan hemofilia B berdasarkan *Literature Review*

D. Manfaat Penelitian

1. Mahasiswa

   Diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi tentang tren, perkembangan, dan tantangan terbaru dalam terapi gen berbasis Adeno-Associated Virus (AAV) untuk hemofilia sesuai dengan *Literature Review*
2. Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber refererensi untuk meningkatkan ilmu pengetahuan tentang keefektifan terapi gen berbasis Adeno-Associated Virus (AAV) serta memberikan bukti terkait pengobatan yang optimal bagi pasien hemofilia.

3. Masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat menambah informasi dan pengetahuan tentang potensi terapi gen berbasis Adeno-Associated Virus (AAV) sebagai alternatif pengobatan yang lebih efektif dan tahan lama dibandingkan terapi konvensional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Hemofilia

Hemofilia adalah keadaan defisiensi faktor koagulasi kongenital herediter; terutama dijumpai pada anak laki-laki. Hemofilia A (defisiensi faktor VIII) lebih sering terjadi pada 1:5.000 kelahiran anak laki-laki, sedangkan hemofilia B (defisiensi faktor IX) terjadi pada 1:30.000 kelahiran anak laki-laki. Hasil survey World Federation of Hemophilia (WFH) tahun 2018 mendapatkan 210.454 penderita hemofilia di seluruh dunia tersebar di 116 negara, 178.711 penderita hemofilia A, 34.289 penderita hemofilia B, dan 2.454 penderita hemofilia tipe lain yang tidak diketahui; sebanyak 2.035 penderita hemofilia A dan 310 penderita hemofilia B dari Indonesia telah teregistrasi dalam survei tersebut (Budiarty & Nafianti, 2020).

Hemofilia adalah kelainan defisiensi faktor pembekuan yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal pada salah satu gen faktor pembekuan yang terkait dengan kromosom X. Hemofilia A (HA), yang merupakan yang paling umum, disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan VIII, sedangkan hemofilia B (HB) merupakan defisiensi faktor pembekuan IX. Kejadian HA sekitar empat kali lipat dari HB. Faktor VIII dan faktor IX memiliki peran yang tidak dapat digantikan pada kaskade pembekuan, sehingga kehilangan gen-gen ini akan menyebabkan serangkaian disfungsi dalam sistem pembekuan, termasuk perdarahan spontan atau perdarahan abnormal setelah operasi dan trauma, tingkat perdarahan tergantung pada tingkat faktor pembekuan fungsional dalam peredaran darah (Angriani, 2024).

Gangguan pendarahan herediter adalah sekelompok penyakit yang terjadi akibat kekurangan faktor pembekuan darah bawaan atau gangguan trombosit yang mengakibatkan kelainan hemostasis primer atau sekunder. Hemofilia adalah jenis gangguan pendarahan herediter yang paling umum. Hemofilia merupakan kelainan resesif terkait kromosom X, yang dapat diwariskan atau muncul dari mutasi spontan. 2 bentuk hemofilia yang paling umum adalah hemofilia A (defisiensi faktor VIII) dan hemofilia B (defisiensi faktor IX). Defisiensi Faktor diklasifikasikan berdasarkan tingkat faktor VIII atau IX pasien, dimana hemofilia ringan adalah >5%, sedang adalah 1% sampai 5%, dan berat adalah <1% tingkat faktor (Abood et al., 2024).

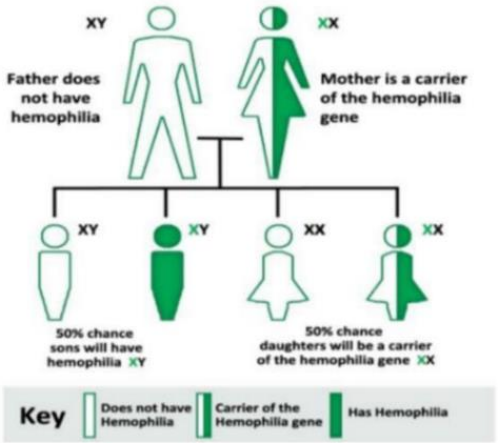
Hemofilia dibawa sejak lahir dan bukan penyakit menular. Hemofilia dapat diturunkan atau diwariskan melalui gen orangtua. Gen adalah pembawa informasi yang menentukan cara kerja tiap sel dalam tubuh. Manusia mempunyai dua jenis kromosom penentu jenis kelamin yaitu, X dan Y. Kombinasi dari dua kromosom tersebut akan menentukan jenis kelamin anak yang akan dilahirkan. Seorang perempuan memiliki dua kromosom X, sedangkan laki-laki memiliki satu kromosom X dan satu kromosom Y. Hemofilia diturunkan melalui kromosom X

a) Seorang laki-laki dengan hemofilia akan menurunkan gen hemofilia pada seluruh anak perempuannya. Perempuan dengan kondisi ini disebut juga sebagai carrier (pembawa sifat), karena mereka membawa gen hemofilia. Setiap anak laki-laki dari individu dengan hemofilia akan terlahir sehat.
b) Bagi perempuan pembawa sifat, di setiap kehamilan, kemungkinan ia akan menurunkan gen hemofilia adalah 50%. Jika gen tersebut diturunkan pada anak

laki-lakinya, maka sudah tentu anak tersebut akan menderita hemofilia. Jika gen hemofilia diturunkan pada anak perempuan, maka anak tersebut akan membawa sifat sama seperti sang ibu.

Seorang anak dapat terlahir dengan hemofilia walaupun sang ibu bukan pembawa sifat. Hal ini dapat terjadi karena adanya mutasi genetik pada tubuh janin. Setidaknya, satu orang di antara tiga individu dengan hemofilia berasal dari keluarga yang tidak memiliki riwayat hemofilia (Mariani & Novie, 2021).

Hemofilia dapat terjadi karena adanya mutasi gen X yang bertanggungjawab untuk menghasilkan faktor pembekuan yang diperlukan untuk proses pembekuan darah. Kromosom X memiliki beberapa jenis gen yang tidak dimiliki oleh kromosom Y. Laki – laki mempunyai satu kromosom X sedangkan perempuan memiliki dua kromosom X sehingga jika terdapat masalah pada kromosom X (pada laki – laki) khususnya pada gen yang mengatur faktor VIII dan IX maka dapat terjadi penyakit hemofilia (Darman & Bahraen, 2023).



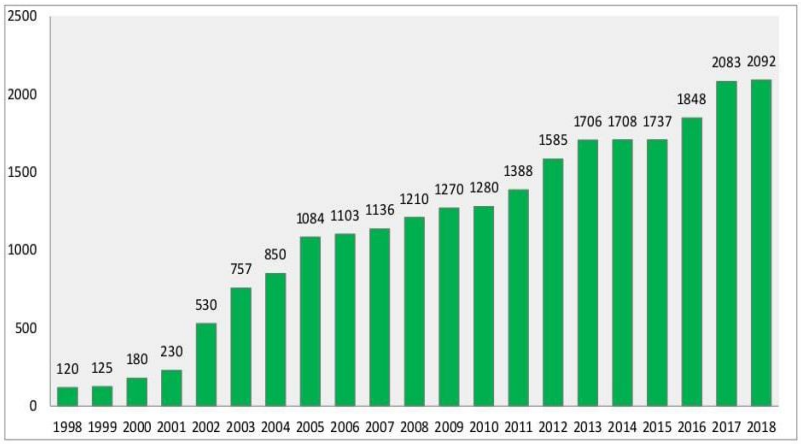
Gambar 1. Pola Penurunan Hemofilia

Sumber: CDC (5)

B. Epidemiologi Hemofilia

Prevalensi hemofilia A di seluruh dunia adalah 1/5000 kelahiran bayi laki-laki, dan hemofilia B adalah 1/30000. Sementara itu, hemofilia C menyerang 1 dari 1000000 populasi. Menurut laporan tahunan Federasi Dunia Hemofilia (WFH) pada tahun 2022, di 125 negara, 257.146 penderita hemofilia teridentifikasi, di antaranya 208.957 menderita hemofilia A, dan 42.203 menderita hemofilia B. Tiongkok menduduki peringkat pertama dalam jumlah penderita hemofilia yang terdaftar pada tahun 2022, dengan jumlah total 32.638 penderita, diikuti oleh India, dan Amerika Serikat. Di Irak, laporan tahunan Federasi Hemofilia Dunia (WFH) pada tahun 2022, mengidentifikasi 3.306 penderita hemofilia, 2.671 di antaranya menderita hemofilia A dan 635 menderita hemofilia B, dengan prevalensi sekitar 7,4/100.000 penduduk (Abood et al., 2024).

Menurut (Kemenkes, 2021), Prevalensi di Indonesia sampai dengan akhir 2018 pasien hemofilia tercatat sebanyak 2098 pasien berdasarkan data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI), yang diperkirakan hanya 10% dari total estimasi pasien, yaitu 20.000-25.000 kasus.

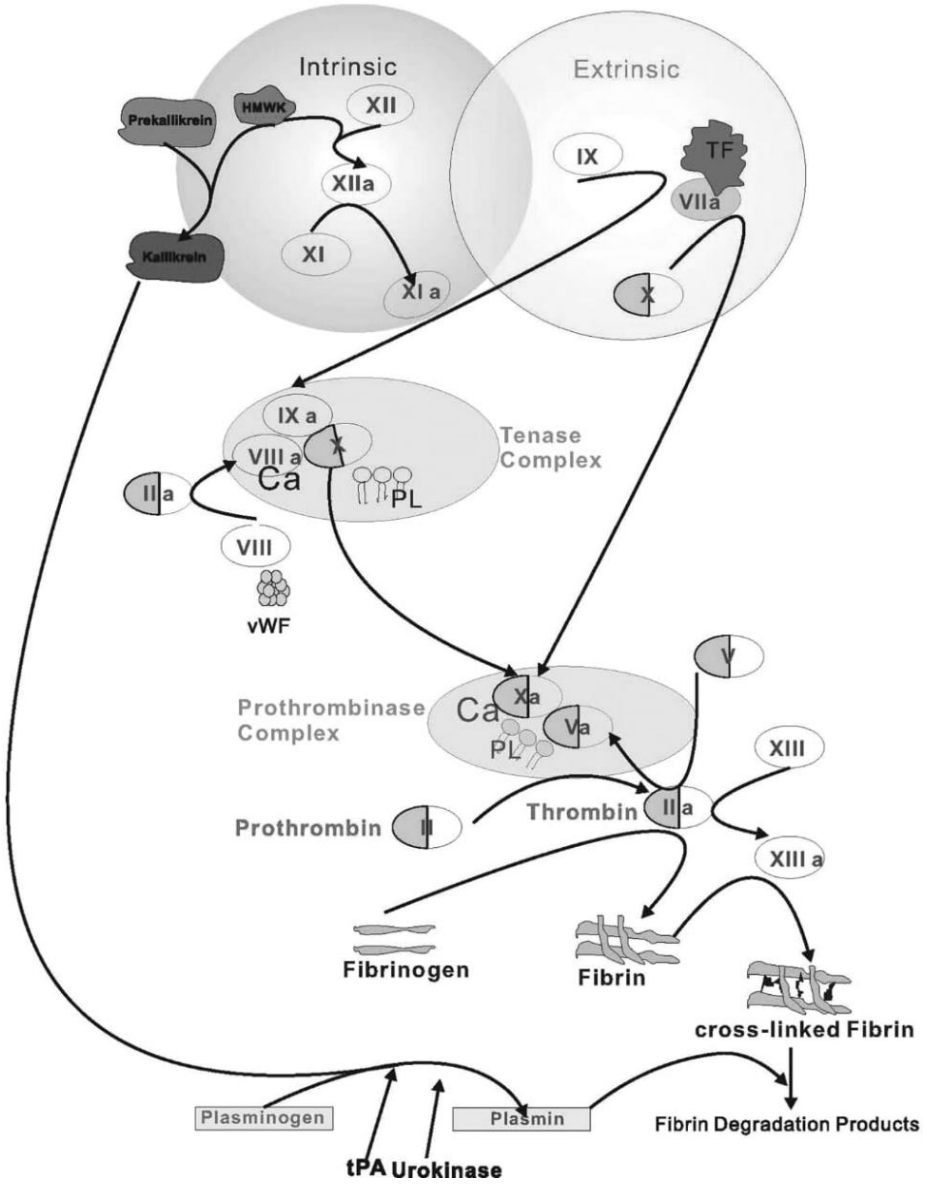


Gambar 1. Jumlah penyandang hemofilia di Indonesia
Sumber: Data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia 2019

C. Patofisiologi

Proses pembentukan bekuan darah melibatkan dua jalur utama, yaitu jalur ekstrinsik (jalur faktor jaringan/TF) dan jalur intrinsik (jalur kontak). Kedua jalur ini bekerja melalui serangkaian aktivasi enzim yang membentuk kaskade reaksi, yang akhirnya menghasilkan pembentukan dan stabilisasi bekuan darah dengan menghubungkan monomer fibrin serta mengaktifkan trombosit. Jalur ekstrinsik dimulai ketika endotel mengalami kerusakan, sehingga faktor jaringan (TF) pada subendotel terpapar. TF ini kemudian berikatan dengan faktor VIIa yang teraktivasi, membentuk kompleks yang mampu mengaktifkan faktor IX dan faktor X menjadi IXa dan Xa. Di sisi lain, jalur intrinsik diaktifkan ketika faktor XII, prekallikrein, dan kininogen berat molekul tinggi dalam darah bersentuhan dengan permukaan buatan. Kontak ini menyebabkan perubahan konformasi pada faktor XII, yang memicu pembentukan faktor XIIa. Faktor XIIa ini kemudian mengaktifkan prekallikrein menjadi kallikrein dan menginduksi aktivasi lanjutan faktor XII menjadi XIIa. Aktivasi ini menghasilkan faktor XIa, yang selanjutnya mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Kedua jalur tersebut bertemu pada pembentukan faktor Xa. Faktor Xa memainkan peran penting dalam mengubah protrombin (faktor II) menjadi trombin (faktor IIa). Trombin selanjutnya melepaskan faktor VIII dari faktor von Willebrand, mengaktifkannya menjadi VIIIa, dan mengaktifkan trombosit dengan mengekspos fosfolipid yang mengikat faktor IXa. Trombin juga mengubah faktor XIII menjadi XIIIa, yang membantu memperkuat bekuan dengan membentuk ikatan silang pada monomer fibrin. Faktor IXa bersama faktor VIIIa, kalsium, dan fosfolipid membentuk kompleks tenase, yang

mempercepat aktivasi faktor X. Faktor Xa kemudian, bersama kalsium, fosfolipid, dan kompleks protrombinase, mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin memecah fibrinogen menjadi monomer fibrin, yang membentuk jaringan fibrin. Apabila faktor VIII dan IX tidak berfungsi atau tidak mencukupi, jalur intrinsik dalam kaskade koagulasi tidak dapat berjalan dengan optimal, sehingga pembentukan bekuan darah menjadi terganggu (Nindya et al., 2022).



Gambar kaskade koagulasi (Achneck et al., 2010).

D. Diagnosis Hemofilia

Hemofilia dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis akan ditemukan gejala berupa mudah memar dan kebiruan tanpa penyebab yang jelas (utamanya bayi dan balita), bengkak dan nyeri pada beberapa sendi, memiliki riwayat perdarahan yang sulit berhenti, dan riwayat keluarga dengan keluhan yang sama khususnya pada keluarga yang berjenis kelamin laki – laki. Hasil anamnesis dapat dilakukan pemeriksaan fisik dengan penemuan khas berupa hematoma dan/atau hemartrosis (70-80%), perdarahan berulang pada sendi yang terlibat (utamanya sendi lutut, siku, dan pergelangan tangan), atropati, atrofi otot, deformitas sendi, serta kontraktur. Pada kasus yang berat akibat perdarahan pasien dapat menampakkan gejala pucat, syok hemoragik, penurunan kesadaran, serta tanda – tanda peningkatan tekanan intracranial. Diagnosis hemofilia dapat ditegakkan secara pasti dengan beberapa pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium (hitung trombosit, *bleeding time* (BT), *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *clotting time* (CT), *assay* faktor VIII dan IX, dan faktor pembekuan darah), pemeriksaan radiologis meliputi radiografi, ultrasonografi (USG), CT-scan, dan MRI serta pemeriksaan luaran musculoskeletal (Darman & Bahraen, 2023).

E. Tata laksana Terapi Hemofilia

Menurut (Kemenkes, 2021) Prinsip utama penanganan hemofilia mencakup upaya pencegahan perdarahan, penanganan cepat perdarahan akut (dalam waktu kurang dari 2 jam), serta pengelolaan perdarahan berat di rumah sakit dengan fasilitas khusus hemofilia yang memadai. Terapi utama hemofilia adalah

pemberian faktor pembekuan darah melalui terapi pengganti (replacement therapy) secara intravena. Pada hemofilia A, terapi pengganti yang direkomendasikan adalah konsentrat faktor VIII, baik yang berasal dari plasma yang telah diinaktivasi virus maupun yang berbasis rekombinan. Jika konsentrat tidak tersedia, kriopresipitat dapat digunakan sebagai alternatif. Terapi pengganti dapat dilakukan secara on demand, yaitu pemberian faktor pembekuan ketika terjadi perdarahan, atau secara profilaksis untuk mencegah terjadinya perdarahan. Perhitungan dosis faktor pembekuan merujuk pada kadar faktor pembekuan saat hemofilia didiagnosis dan tidak perlu diperiksakan ulang. Waktu paruh faktor VIII adalah 8-12 jam, sehingga perlu diberikan setiap 12 jam atau 2 kali sehari. Waktu paruh faktor IX adalah 18-24 jam, sehingga faktor IX dapat diberikan setiap 24 jam.

1. Konsentrat Faktor Pembekuan Darah

World Federation of Hemophilia merekomendasikan penggunaan konsentrat faktor pembekuan yang telah melalui proses inaktivasi virus, baik yang berasal dari plasma manusia maupun yang diproduksi secara rekombinan, dibandingkan dengan kriopresipitat untuk mengatasi hemofilia dan gangguan perdarahan turunan lainnya. Pemilihan jenis terapi ini dapat disesuaikan dengan ketersediaan di fasilitas kesehatan. Kedua jenis faktor pembekuan ini diberikan melalui suntikan intravena.

a. Konsentrat Faktor Pembekuan dari Plasma yang Telah Diinaktivasi Virus

Dalam memilih konsentrat faktor pembekuan dari plasma, perlu diperhatikan tingkat kemurnian dan metode inaktivasi virus yang digunakan. Kemurnian produk diukur berdasarkan rasio faktor pembekuan terhadap

protein lain dalam produk. Konsentrat faktor VIII yang tersedia dapat dibagi menjadi:

I. Kemurnian Intermediet (Intermediate Purity) – Mengandung 6-10 unit faktor VIII per mg protein. Contohnya: Humate-P.
II. Kemurnian Tinggi (High Purity) – Mengandung minimal 50 unit faktor VIII per mg protein, dengan rata-rata 50-150 unit/mg, tidak termasuk albumin yang berfungsi sebagai stabilisator. Contohnya: Koate.
III. Kemurnian Sangat Tinggi (Ultra-high Purity) – Produk dengan pemurnian menggunakan antibodi monoklonal (mAb) yang memiliki 3000 unit faktor VIII per mg protein, tanpa albumin sebagai stabilisator. Contohnya: Hemofil-M dan Monoclate-P.

Produk konsentrat faktor pembekuan dari plasma telah melalui proses yang membuatnya aman dari virus dengan selubung lipid, seperti HIV dan hepatitis C (HCV), melalui pemanasan dan perlakuan dengan pelarut. Namun, beberapa patogen seperti prion (misalnya, parvovirus dan penyebab Creutzfeldt-Jakob disease) belum dapat diinaktivasi sepenuhnya.

Pemberian faktor VIII dilakukan secara bolus pelan dengan kecepatan tidak lebih dari 3 ml/menit pada orang dewasa, atau 100 unit/menit pada anak-anak. Dosis selanjutnya disesuaikan dengan waktu paruh produk dan respons klinis pasien. Untuk faktor IX (FIX), tersedia dalam dua bentuk, yaitu: Konsentrat FIX murni (baik dari plasma maupun rekombinan), yang lebih disarankan untuk hemofilia B karena lebih rendah risiko tromboemboli dibandingkan dengan kompleks prothrombin. Contoh produk:

AlphaNine, Mononine®, Monofix®. Prothrombin Complex Concentrates (PCC), yang mengandung faktor pembekuan II, VII, IX, dan X. PCC lebih berisiko menimbulkan trombosis terutama pada kondisi tertentu seperti pasca operasi, gangguan hati, terapi dosis tinggi jangka panjang, riwayat trombosis, atau penggunaan obat antifibrinolitik. Pemberian faktor pembekuan juga disesuaikan dengan lokasi perdarahan, sebagaimana tercantum dalam tabel rekomendasi terapi.

b. Konsentrat Faktor Pembekuan Rekombinan

Faktor pembekuan rekombinan dibuat dengan teknologi genetika menggunakan jalur sel manusia atau hewan yang dimodifikasi dengan gen faktor VIII manusia. Produk ini diklasifikasikan ke dalam empat generasi:

I. Generasi pertama – Contoh: Recombinate®. Diproduksi dari kultur sel hewan yang ditransfeksi dan distabilisasi dengan albumin manusia.

II. Generasi kedua – Contoh: Kogenate-FS, ReFacto®, Helixate®. Diproduksi dari kultur sel hewan tetapi tidak mengandung albumin, dengan sukrosa sebagai stabilisator.

III. Generasi ketiga – Contoh: Advate, Kovaltry, Novoeight, Xyntha, Adynovate, Afstyla®. Diproduksi di jalur sel hewan tanpa tambahan protein manusia atau hewan.

IV. Generasi keempat – Contoh: Eloctate, Nuwiq®. Diproduksi di jalur sel hewan tanpa protein tambahan dari manusia atau hewan, dengan tujuan menghasilkan faktor VIII yang lebih mirip dengan faktor alami dalam tubuh manusia.

Sementara itu, faktor IX rekombinan (contoh: BeneFIX, Ixinity, Rixubis®) dibuat melalui rekayasa genetika dengan memasukkan gen faktor IX manusia ke dalam sel ovarium hamster. Produk ini telah terbukti aman dan efektif dalam terapi hemofilia B, dengan waktu paruh 16-17 jam. Saat ini, pengembangan produk rekombinan juga mencakup extended half-life factor, yang bertujuan memperpanjang waktu paruh, meningkatkan potensi, stabilitas, dan efektivitas farmakokinetik. Beberapa inovasi meliputi: Faktor VIII-Fc fusion, Faktor VIII-PEGylated dan Single chain factor VIII.

Sementara untuk FIX rekombinan generasi terbaru, beberapa produk dengan waktu paruh lebih panjang antara lain: Recombinant factor IX-Fc fusion, Recombinant factor IX-albumin fusion dan Glycol-PEGylated recombinant factor IX. Dari berbagai inovasi tersebut, recombinant factor IX-albumin fusion (Idelvion; rFIX-FP), yang mengandung fusi gen faktor IX dengan albumin melalui cleavable linker sequence, telah mendapatkan persetujuan FDA pada tahun 2016. Produk ini memiliki waktu paruh hingga 102 jam, dengan efikasi tinggi dalam terapi dan pencegahan perdarahan pada pasien hemofilia B. Modifikasi tambahan dalam produksi faktor VIII rekombinan juga dilakukan untuk meningkatkan efisiensi dan farmakokinetik, seperti dengan delesi domain-B, yaitu menghilangkan bagian tertentu dalam gen faktor VIII tanpa mengubah fungsinya. Teknik ini menghasilkan faktor VIII yang lebih kecil dan stabil. Contoh produk dengan modifikasi ini adalah Xyntha, Novoeight, Nuwiq, dan Eloctate®.

2. Produk Plasma Lain

World Federation of Hemophilia (WFH) dan APHWG tidak merekomendasikan penggunaan kriopresipitat maupun plasma beku segar (Fresh Frozen Plasma/FFP) dalam penanganan hemofilia. Namun, kedua produk ini masih dapat digunakan jika terdapat kendala dalam mendapatkan konsentrat faktor pembekuan. Karena belum melalui proses inaktivasi virus, penggunaan kriopresipitat dan FFP berisiko tinggi menyebabkan infeksi akibat transfusi berulang. Dibandingkan FFP, kriopresipitat lebih dianjurkan untuk hemofilia A.

Penggunaan produk darah selain konsentrat memiliki keterbatasan, seperti tidak dapat diberikan di rumah sehingga pasien harus menjalani perawatan di fasilitas kesehatan. Hal ini berdampak pada penurunan kualitas hidup dan keterbatasan aktivitas pasien. Dari segi keamanan dan kualitas, FFP tidak direkomendasikan, tetapi tetap bisa digunakan untuk mengatasi hemofilia B di daerah yang tidak memiliki akses terhadap konsentrat FIX. Risiko infeksi dapat dikurangi dengan skrining donor terhadap HIV, hepatitis C, dan HBsAg serta melalui uji Nucleic Acid Testing (NAT).

Kandungan faktor pembekuan dalam FFP adalah sekitar 1 unit per mL, sehingga sulit mencapai kadar FIX di atas 25 IU/dL. Dosis awal yang disarankan adalah 15-20 mL/kg. Kriopresipitat diperoleh melalui pencairan perlahan FFP pada suhu 4°C selama 10-24 jam. Proses ini menghasilkan presipitat yang dipisahkan dengan sentrifugasi. Kriopresipitat mengandung faktor VIII (FVIII) dalam jumlah signifikan (sekitar 3-5 IU/mL), serta VWF, fibrinogen, dan FXIII, tetapi tidak mengandung FIX atau FXI. Cairan supernatan yang dihasilkan,

disebut cryo-poor plasma, mengandung faktor pembekuan lain seperti FVII, IX, X, dan XI. Selain risiko infeksi, pemberian kriopresipitat juga lebih sering menimbulkan reaksi alergi. Satu kantong kriopresipitat dibuat dari satu unit FFP (200-250 mL) dan mengandung sekitar 70 - 80 unit FVIII dalam volume 30-40 mL.

3. Terapi farmakologis lain

Terdapat beberapa opsi farmakologis lain yang dapat digunakan dalam kondisi tertentu pada hemofilia, seperti desmopressin, asam traneksamat, dan asam epsilon-aminokaproat (EACA). Saat ini, desmopressin (DDAVP) untuk pengobatan hemofilia belum tersedia di Indonesia. Asam traneksamat merupakan obat anti-fibrinolitik yang bekerja dengan menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin secara kompetitif. Mekanisme ini membantu menstabilkan bekuan darah dan bermanfaat sebagai terapi tambahan untuk hemofilia serta beberapa gangguan perdarahan lainnya. Namun, tidak ada bukti bahwa penggunaan rutin asam traneksamat efektif dalam mencegah hemarthrosis. Meskipun demikian, obat ini dapat membantu mengendalikan perdarahan pada kulit dan mukosa, seperti perdarahan di mulut, mimisan, dan menoragia.

Asam traneksamat dapat diberikan secara oral sebanyak 3-4 kali sehari dengan dosis 10 mg/kg setiap kali pemberian atau melalui infus intravena 2-3 kali per hari dengan bolus perlahan. Pemberian terlalu cepat dapat menyebabkan efek samping seperti pusing dan hipotensi (LoE 4). Obat ini diekskresikan melalui ginjal, sehingga dosisnya perlu disesuaikan pada pasien dengan

gangguan fungsi ginjal untuk mencegah akumulasi toksik. Penggunaan asam traneksamat dikontraindikasikan pada pasien dengan hematuria karena dapat menyebabkan uropati obstruktif. Selain itu, pemberian obat ini juga tidak direkomendasikan pada pasien hemofilia B yang menerima terapi kompleks protrombin (PCC), karena dapat meningkatkan risiko tromboemboli. Jika diperlukan, asam traneksamat hanya boleh diberikan dengan jarak minimal 12 jam dari PCC (LoE 4). Risiko tromboemboli lebih jarang terjadi jika asam traneksamat diberikan bersama rekombinan FVIIa (rFVIIa).

4. Terapi Profilaksis

Terapi profilaksis dalam hemofilia bertujuan untuk mencegah perdarahan dan mempertahankan fungsi muskuloskeletal senormal mungkin. World Federation of Hemophilia (WFH) merekomendasikan terapi ini sebagai pilihan utama bagi penyandang hemofilia A berat. Prinsip utama terapi ini adalah pemberian faktor pembekuan secara rutin untuk mencegah perdarahan sebelum terjadi, terutama pada anak-anak dengan hemofilia berat yang mengalami perdarahan sendi berulang. Jenis Terapi Profilaksis dalam hemofilia dibagi menjadi beberapa jenis berdasarkan waktu pemberiannya:

a. Profilaksis Primer

Diberikan sebelum terjadi perdarahan sendi kedua atau sebelum pasien berusia 3 tahun. Pemberian dilakukan secara rutin bertujuan untuk mencegah terjadinya hemartrosis dan artropati hemofilik di kemudian hari. Profilaksis primer dianggap sebagai standar emas dalam pengelolaan hemofilia berat.

b. Profilaksis Sekunder

Dimulai setelah terjadi beberapa kali perdarahan sendi tetapi sebelum terjadi kerusakan sendi yang signifikan. Biasanya diberikan pada pasien yang mulai mengalami gejala awal kerusakan sendi.

c. Profilaksis Tersier

Diberikan setelah pasien mengalami kerusakan sendi yang sudah nyata. Bertujuan untuk mencegah progresivitas artropati hemofilik lebih lanjut.

d. Profilaksis Intermiten/Periodik

Pemberian faktor pembekuan dilakukan dalam durasi kurang dari 45 minggu per tahun. Digunakan untuk mengatasi kondisi tertentu seperti target joint (sendi yang sering mengalami perdarahan), pasca operasi, pasca perdarahan intrakranial, atau sinovitis kronis berat. Berdasarkan durasi, profilaksis ini terbagi menjadi: Jangka pendek: 4-11 minggu per tahun. Intermediate: 12-44 minggu per tahun. Profilaksis intermitten terindikasi pada pasien yang memiliki target joint, pasca operasi, pasca perdarahan intrakranial, dan sinovitis kronis berat.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa terapi profilaksis lebih efektif dibandingkan terapi on demand (pemberian faktor pembekuan saat terjadi perdarahan). Dua protokol standar yang sering digunakan dalam profilaksis hemofilia A berat adalah:

a) Protokol Malmö: Faktor VIII diberikan dengan dosis 25-40 IU/kg berat badan, sebanyak tiga kali seminggu.
b) Protokol Utrecht: Faktor VIII diberikan dengan dosis 15-30 IU/kg berat badan, sebanyak tiga kali seminggu.

Untuk profilaksis sekunder, dosis yang diberikan lebih rendah, yaitu 10-20 IU/kg berat badan, sebanyak 2-3 kali seminggu. Dalam kondisi keterbatasan sumber daya, WFH menyarankan pemberian profilaksis dengan dosis yang lebih rendah tetapi tetap efektif dalam mencegah perdarahan sendi berulang. Studi yang dilakukan di Indonesia juga membuktikan bahwa pemberian profilaksis dosis rendah dapat menurunkan episode perdarahan secara signifikan dibandingkan dengan terapi on demand. Keunggulan terapi profilaksis dibandingkan terapi on demand yaitu mengurangi frekuensi perdarahan, terutama hemartrosis yang dapat menyebabkan kerusakan sendi permanen, meningkatkan kualitas hidup pasien dengan memungkinkan aktivitas fisik yang lebih normal, mencegah kecacatan jangka panjang akibat artropati hemofilik dan mengurangi kebutuhan akan tindakan bedah korektif atau rehabilitasi fisik di masa mendatang.

Adapun tantangan dalam Implementasi Terapi Profilaksis ialah biaya yang tinggi yang mana Konsentrat faktor VIII masih mahal dan memerlukan pendanaan yang besar, kemudian Akses yang terbatas atau Distribusi faktor pembekuan di Indonesia belum merata, sehingga tidak semua pasien dapat mengakses terapi profilaksis dengan mudah, serta Kesadaran yang masih rendah yang mana banyak pasien dan tenaga medis yang belum sepenuhnya memahami pentingnya terapi profilaksis dalam hemofilia.

F. Terapi Gen Berbasis Adeno-Associated Virus

Terapi gen adalah proses memasukkan gen yang diinginkan ke dalam sel target untuk menggantikan atau memperbaiki gen yang rusak serta mengatasi gangguan

genetik. Kunci pengobatan penyakit terletak pada penggunaan vektor pengantar gen. Saat ini, vektor pengantar gen dibagi menjadi dua kategori utama: vektor virus dan non-virus. Vektor virus menyumbang lebih dari 70% vektor yang digunakan dalam uji klinis, dan yang paling banyak digunakan adalah retrovirus, lentivirus, adenovirus, dan adeno associated virus (AAV). Retrovirus adalah virus RNA yang dapat mengubah RNA menjadi DNA dan menyisipkannya ke dalam kromosom sel inang. Penelitian tentang retrovirus dimulai pada 1980-an, ketika pertama kali digunakan dalam pengobatan sindrom imunodefisiensi gabungan parah (SCID-X1). Lentivirus, yang berasal dari virus HIV, sering dipilih untuk pengobatan sel yang aktif membelah. Adenovirus adalah virus tanpa lapisan pelindung dengan genom yang besar, tetapi penggunaannya terbatas karena banyak efek samping yang memerlukan desain vektor yang lebih rumit (Zhao et al., 2024).

Dalam sejarah terapi gen, ada dua insiden besar yang meningkatkan perhatian terhadap keamanan penggunaan vektor virus. Insiden pertama melibatkan penggunaan adenovirus yang menyebabkan respons imun kuat dan kematian pasien. Insiden kedua terjadi karena mutasi genetik dalam retrovirus yang menyebabkan pasien terkena leukemia. Insiden-insiden ini membuat penggunaan vektor virus dalam terapi gen menjadi lebih berhati-hati. Kemudian, Jim Wilson menemukan dan mengembangkan vektor yang lebih aman untuk terapi gen, yaitu vektor AAV. Dibandingkan dengan vektor virus lain, AAV memiliki beban virus yang lebih rendah, sehingga cocok untuk mengobati penyakit langka. Vektor ini umumnya digunakan untuk sel yang tidak membelah, seperti sel hati, otak, mata, dan otot. Keuntungan utama AAV adalah setelah gen dimasukkan ke dalam tubuh

pasien, gen tersebut bisa tetap ada dalam tubuh untuk waktu yang lama, bahkan seumur hidup, tanpa menyebabkan perubahan pada genom sel inang, sehingga lebih aman. Selain itu, berbagai jenis AAV memiliki kecenderungan untuk menargetkan jaringan tertentu, sehingga dapat digunakan untuk mengobati organ yang berbeda dengan lebih efektif (Zhao et al., 2024).

AAV (adeno-associated virus) adalah virus kecil yang tidak memiliki selubung (nonenveloped), dengan genom DNA berukuran sekitar 4,7 kb, dan merupakan anggota keluarga parvovirus yang tidak dapat bereplikasi. Vektor rAAV (recombinant AAV) biasanya diberikan secara in vivo, baik melalui injeksi langsung ke jaringan tertentu maupun melalui infus intravena (IV). Setelah berhasil mentransduksi sel target, beberapa salinan genom vektor rAAV akan terbentuk dalam bentuk concatemers stabil (multimer kaset ekspresi yang terhubung melalui inverted terminal repeats [ITRs]) di luar DNA kromosom di dalam inti sel yang telah ditransduksi. rAAV berasal dari virus tipe liar (wild-type) yang umum ditemukan pada populasi manusia dan tidak terkait dengan penyakit apa pun yang diketahui. Vektor AAV memanfaatkan kemampuan evolusi yang telah disempurnakan ini untuk mentransduksi sel manusia secara efisien (Lisowski et al., 2021).

Terapi gen telah menunjukkan keberhasilan dalam pengobatan hemofilia, dimulai dengan hemofilia B. Selain itu, terapi gen juga memberikan harapan bagi hemofilia A, meskipun ada tantangan terkait ukuran besar gen FVIII dan efisiensi ekspresinya. Tantangan ini berhasil diatasi dengan mengembangkan versi gen FVIII yang telah dimodifikasi, yaitu dengan menghapus domain B dan mengoptimalkan

kodon, sehingga gen ini dapat dikirimkan secara efektif melalui AAV (Hart et al., 2021).

Vektor AAV memiliki keunggulan karena bersifat non-patogenik, dapat mentransduksi sel yang membelah maupun tidak membelah, tetapi memiliki tingkat integrasi yang rendah. Vektor ini diberikan melalui infus intravena (IV). Setelah infus IV tunggal selama 1–3 jam, partikel vektor akan dikenali oleh reseptor sel hati, masuk ke dalam sel, kemudian melepaskan kapsidnya dan mengantarkan DNA ke dalam inti sel. DNA vektor membentuk episom ekstrakromosomal yang stabil, yang kemudian bergabung menjadi episom concatemeric di dalam inti sel. Elemen genetik yang menyertai gen tersebut memungkinkan ekspresi efisien dan sekresi protein FVIII atau FIX ke dalam plasma, hingga mencapai keseimbangan antara sekresi dan pembersihan, yang terlihat dari kadar faktor yang terukur (Thornburg et al., 2023).

Adapun afinitas serotipe AAV terhadap sel di berbagai jaringan dan organ menurut (Zhao et al., 2024)

Tissue affinity	Serotype
CNS	AAV1, AAV2, AAV5, AAV8, AAV9
Heart	AAV1, AAV8, AAV9
Liver	AAV7, AAV8, AAV9
Pancreas	AAV8
Photoreceptor cell	AAV2, AAV5, AAV8
Retinal pigment epithelium	AAV1, AAV2, AAV4, AAV5, AAV8
Skeletal muscle	AAV1, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9

AAV5 dipilih dari serotipe AAV 1–10 karena secara imunologi berbeda dari serotipe lain, yaitu memiliki tingkat seroprevalensi yang rendah, memicu reaktivitas silang minimal terhadap antibodi netralisasi AAV2 yang umum ditemukan dan

dapat mentransduksi hepatosit dengan efisien. Salah satu kelemahan dari vektor AAV adalah adanya kekebalan alami dalam bentuk antibodi penetral yang umum di populasi umum, yang dapat menghambat efektivitas terapi gen. Namun, seroprevalensi AAV5 yang relatif rendah dan reaktivitas silangnya yang minimal dibandingkan AAV lainnya membantu mengatasi tantangan ini (Thornburg et al., 2023).

Alasan terapi gen berbasis adeno associated virus di arahkan ke hati untuk penyakit hemofilia karena FVIII dan FIX adalah protein yang disekresikan dan dapat diekspresikan serta dilepaskan ke dalam aliran darah dari berbagai jenis sel, sementara hati adalah target yang lebih disukai untuk terapi gen hemofilia karena sifat fisiologis dan fungsionalnya yang mendukung transduksi vektor yang tinggi dan distribusi protein secara sistemik. Selain itu, hepatosit secara alami memproduksi FIX, yang dapat memberikan manfaat tambahan bagi penderita hemofilia B. Hati memainkan peran kunci dalam metabolisme, menyumbang 10% hingga 15% dari total volume darah, dan menyekresikan banyak protein ke dalam sirkulasi. Selain itu, hati sangat vaskularisasi, yang memfasilitasi transduksi AAV, memastikan bahwa sebagian besar vektor AAV yang diberikan secara intravena mencapai sel targetnya dan penyebaran produk transgen selanjutnya. Hati dapat memberikan efek "toleransi" untuk protein "nonself" yang diekspresikan di dalamnya, yang secara hipotesis dapat mencegah aktivasi respons imun terhadap protein terapeutik (Lisowski et al., 2021).

Terapi gen menggunakan vektor Adeno-Associated Virus (AAV) menunjukkan potensi sebagai solusi penyembuhan untuk hemofilia. Namun, respons imun

terhadap vektor AAV masih menjadi tantangan besar dalam penerapan yang lebih luas dari metode transfer gen ini. Respons imun, baik yang bersifat bawaan maupun adaptif, dapat mempengaruhi baik keamanan maupun efektivitas penggunaan vektor AAV dalam terapi gen pada manusia. Respons imun ini bisa dipicu oleh kapsid virus, materi genetik vektor, atau kontaminan serta bahan tambahan dalam vektor, atau bahkan oleh produk transgen yang diproduksi oleh vektor tersebut (Angriani, 2021).

Pengenalan imun oleh sel T sitotoksik $CD8^+$ atau respons antibodi terhadap kapsid vektor, produk transgen, atau keduanya, dapat mengganggu ekspresi terapeutik dari transgen. Namun, respons imun yang terdeteksi melalui uji in vitro tidak selalu memengaruhi ekspresi transgen secara in vivo. Manusia secara alami dapat terinfeksi AAV tipe liar selama masa kanak-kanak, sehingga mungkin mengembangkan antibodi netralisasi (NAB) yang sering kali bereaksi silang terhadap berbagai serotipe dan dapat menghambat transfer gen menggunakan vektor AAV. Demikian pula, perkembangan NAB setelah transfer gen akan mencegah pasien menerima pemberian ulang vektor AAV yang sama, setidaknya dalam waktu dekat. Aktivasi sel T $CD8^+$ yang spesifik terhadap kapsid dapat menyebabkan penargetan hepatosit yang telah ditransduksi, menyebabkan peningkatan transaminase (transaminitis) yang ringan dan sementara, serta penurunan kadar faktor pembekuan. Oleh karena itu, protokol imunosupresi dikembangkan berdasarkan penggunaan obat steroid yang diberikan sebagai respons terhadap peningkatan kadar enzim transaminase dalam darah. Tindakan cepat diperlukan untuk mempertahankan ekspresi transgen. Dibandingkan dengan

uji sel T, peningkatan kadar transaminase memungkinkan respons terapi yang lebih cepat. Meskipun ada bukti keberadaan sel T memori $CD8^+$ terhadap kapsid, respons ini belum sepenuhnya dipahami pada manusia, dan hilangnya ekspresi transgen atau munculnya hepatotoksisitas tidak selalu dapat dikaitkan langsung dengan respons sel T (Perrin et al., 2019).

1. Valoctocogene roxaparvovec

Roctavian adalah vektor rekombinan AAV5 yang terdiri atas kaset DNA untai tunggal yang mencakup promoter spesifik hepatosit dan mengodekan varian FVIII tanpa domain B (B-domain–deleted/FVIII-SQ) yang telah dioptimalkan berdasarkan kodon. Kaset ekspresi ini berukuran sekitar 5 kilobase (kb), termasuk inverted terminal repeats (ITR), dan seperti semua vektor hemofilia A (HA) yang diketahui, melebihi ukuran genom AAV tipe liar (4,7 kb) serta kapasitas maksimum pengemasan vektor AAV. Roctavian diproduksi menggunakan sistem produksi sel serangga Spodoptera frugiperda (Sf9) berbasis baculovirus. Vektor AAV yang diproduksi dengan platform baculovirus-Sf9 cenderung memiliki genom yang lebih terpotong (truncated) dan heterogenitas genom yang lebih tinggi, yang semakin diperparah oleh ukuran kaset ekspresi yang melebihi batas pengemasan. Selain itu, vektor yang diproduksi melalui sistem ini juga menunjukkan potensi biologis yang lebih rendah dibandingkan dengan vektor yang diproduksi dalam sel mamalia (Samelson-Jones et al., 2024).

Untuk faktor VIII (FVIII), pengembangan kaset ekspresi terbukti jauh lebih menantang. Ukuran cDNA FVIII asli yang sekitar 9 kb tidak memungkinkan untuk dikemas ke dalam vektor yang dapat digunakan secara klinis. Oleh karena itu,

semua konstruksi transgen FVIII yang ada saat ini menggunakan bentuk cDNA FVIII yang telah dihapus domain B (B domain-deleted) atau yang dipendekkan. Pendekatan penggunaan bentuk FVIII yang telah dipangkas ini sebelumnya telah berhasil diterapkan untuk meningkatkan sekresi dari garis sel rekombinan dalam produksi konsentrat FVIII, tanpa menyebabkan peningkatan imunogenisitas. Dengan cara yang serupa, penggantian domain B FVIII dengan peptida sepanjang 17 asam amino yang mengandung 6 urutan glikosilasi juga telah terbukti dapat meningkatkan proses pengangkutan dan sekresi FVIII (Batty & Lillicrap, 2021).

Roctavian adalah terapi gen pertama untuk hemofilia A yang memperoleh izin edar, dengan persetujuan bersyarat di Eropa pada Agustus 2022 dan di Amerika Serikat pada Juni 2023. Terapi berbasis AAV untuk hemofilia A menargetkan ekspresi eksogen dan episomal dari faktor VIII (FVIII) tanpa domain B di dalam hepatosit. Namun, varian FVIII hasil rekayasa bio (bioengineered FVIII) yang dirancang untuk meningkatkan ekspresi atau fungsinya (Samelson-Jones et al., 2024).

2. Etranacogene dezaparvovec

Etranacogene dezaparvovec (sebelumnya dikenal sebagai AMT-061) adalah terapi gen berbasis virus adeno-associated (AAV) yang dikembangkan untuk pengobatan hemofilia B. Vektor ini membawa gen varian FIX Padua (FIX-R338L), yang memiliki aktivitas koagulasi sekitar 8 kali lebih tinggi dibandingkan faktor IX tipe liar (wild-type FIX). Terapi ini dirancang untuk diberikan sebagai infus tunggal dan bertujuan menghasilkan ekspresi jangka panjang dari FIX endogen dalam hati pasien, sehingga mengurangi atau menghilangkan kebutuhan akan terapi profilaksis

rutin dan menurunkan laju perdarahan (Annual Bleeding Rate/ABR) (S. Pipe et al., 2023).

Etranacogene dezaparvovec (AAV5-Padua FIX manusia) dikembangkan dengan mengintroduksi dua perubahan nukleotida pada urutan kode transgen AMT-060 (menyebabkan substitusi R338L selama translasi protein), yang menghasilkan ekspresi varian FIX Padua yang sangat aktif. Semua aspek lain dari kaset ekspresi FIX pada AMT-060, termasuk promoter dan elemen regulasi transkripsi lainnya serta optimasi kodon, identik dengan etranacogene dezaparvovec. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061) adalah vektor terapi gen rekombinan AAV5 yang mengkode transgen FIX manusia yang telah dioptimalkan kodonnya dengan mutasi alami (FIX-Padua), yang menghasilkan peningkatan aktivitas spesifik dari protein yang diproduksi (von Drygalski, Gomez, et al., 2023).

Persetujuan etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) pada November 2022 merupakan peristiwa bersejarah, baik dalam bidang hematologi maupun terapi gen. Ini merupakan persetujuan pertama FDA untuk terapi gen pada hemofilia, persetujuan pertama FDA untuk terapi gen berbasis vektor virus adeno-asosiasi (AAV) yang diarahkan ke hati, serta persetujuan pertama FDA untuk vektor AAV yang diproduksi dalam sel serangga. Persetujuan Hemgenix merupakan persetujuan reguler, bukan persetujuan yang dipercepat; terdapat persyaratan pascapemasaran tertentu yang menyoroti kinerja produk dalam konteks adanya antibodi terhadap kapsid AAV. Pengembangan praklinis dan klinis utamanya dilakukan oleh uniQure

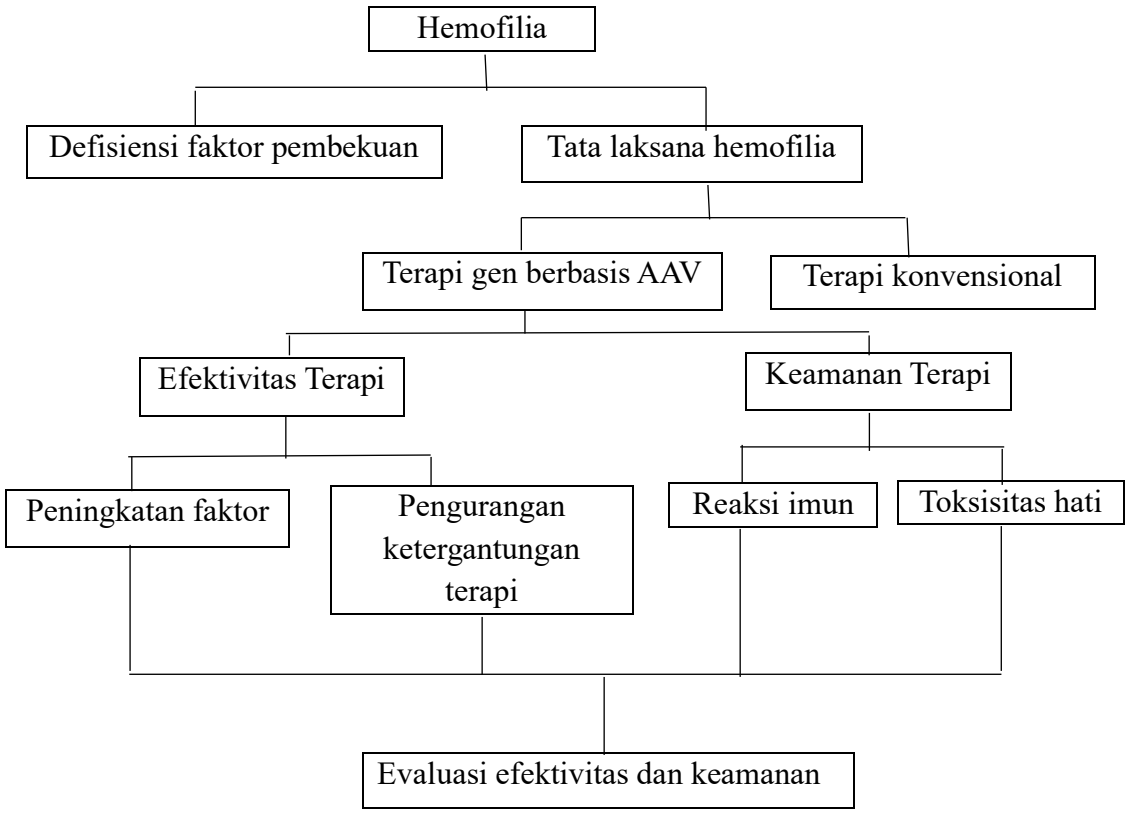
(Lexington, MA), dan produk ini dipasarkan oleh CSL Behring (King of Prussia, PA) (Anguela & High, 2024).

3. Fidanacogene elaparvovec

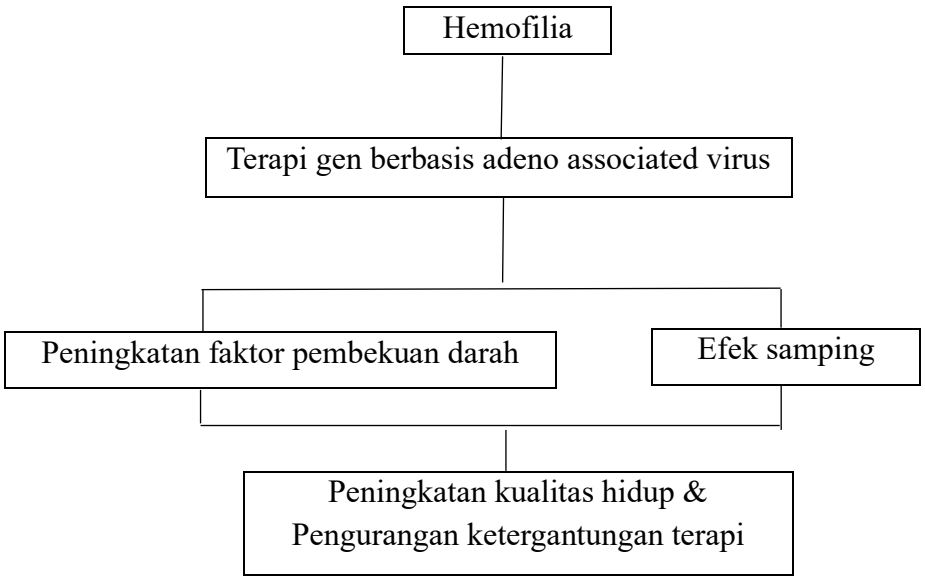
Fidanacogene elaparvovec adalah vektor virus rekombinan adeno-associated virus (AAV) yang membawa gen varian beraktivitas tinggi dari protein faktor IX manusia (FIX-R338L), dan sedang dikembangkan untuk pengobatan pasien hemofilia B sedang hingga berat (aktivitas FIX ≤2%). FIX-R338L dibedakan dari FIX tipe liar melalui penggantian asam amino arginin dengan leusin pada posisi 338 dalam urutan asam amino primer, yang menghasilkan peningkatan aktivitas sekitar delapan kali lipat dibandingkan FIX tipe liar (Pittman et al., 2023).

Berdasarkan laporan yang diterbitkan oleh Pfizer, pada tanggal 26 april 2024 bahwa Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui BEQVEZ™ (fidanacogene elaparvovec-dzkt) untuk pengobatan orang dewasa dengan hemofilia B sedang hingga berat yang saat ini menggunakan terapi profilaksis faktor IX (FIX), atau memiliki riwayat perdarahan yang mengancam jiwa, atau mengalami perdarahan spontan serius yang berulang, serta tidak memiliki antibodi netralisasi terhadap kapsid virus adeno-associated serotipe Rh74var (AAVRh74var), seperti yang terdeteksi melalui tes yang disetujui oleh FDA. BEQVEZ merupakan terapi sekali pemberian yang dirancang agar penderita hemofilia B dapat memproduksi FIX mereka sendiri, menggantikan standar perawatan saat ini yang memerlukan infus intravena FIX secara rutin, yang sering kali diberikan beberapa kali dalam seminggu atau beberapa kali dalam sebulan (U.S. FDA Approves Pfizer's BEQVEZ^{TM}, 2024).

Kerangka Teori



Kerangka Konsep



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode literature review atau tinjauan pustaka. Metode literature review adalah metode penelitian yang dilakukan dengan mengumpulkan, menganalisis, dan menyintesis informasi dari berbagai literatur atau sumber ilmiah yang relevan dengan topik penelitian. Fokus penelitian adalah mengevaluasi efektivitas dan keamanan terapi gen berbasis Adeno-Associated Virus (AAV) pada pasien hemofilia berdasarkan hasil penelitian yang telah dipublikasikan.

Metode kajian literatur ini dirangkum melalui analisis deskriptif yang disesuaikan dengan kebutuhan penelitian, berdasarkan temuan yang diperoleh dari setiap literatur. Hasil kajian disusun secara sistematis dan disajikan kepada pembaca dalam format yang mudah dipahami.

B. Strategi Pencarian Literatur

Penelitian ini menggunakan strategi pencarian literatur melalui media online dengan melibatkan berbagai jenis sumber data, seperti artikel atau jurnal penelitian dan dokumen resmi (WHO, KEMENKES, WFH). Pencarian sumber data dapat diakses melalui PubMed, Science direct, Doaj, dan Google scholar. Kata kunci yang digunakan sebagai alternatif pencarian adalah kata kunci yang di sesuaikan dengan judul penelitian, yaitu hemofilia dan adeno-associated virus.

C. Framework

Strategi yang digunakan dalam pencarian artikel (Jurnal) menggunakan PICO framework.

1. *Population/problem,* masalah yang akan dianalisis atau populasi. Menggunakan kata kunci: Hemophilia, Hemophilia A, Hemophilia B, Bleeding disorder
2. *Intervention,* suatu tindakan penatalaksanaan terhadap suatu kasus serta pemaparan tentang penatalaksanaan. Menggunakan kata kunci: gene therapy, Adeno-Associated Virus, AAV therapy
3. *Comparison*, penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembanding. Menggunakan kata kunci: factor replacement therapy, conventional hemophilia treatment
4. *Outcome,* hasil atau luaran yang diperoleh pada penelitian. Menggunakan kata kunci: effectiveness, safety, adverse effects, quality of life

D. Kriteria Seleksi

1. Kriteria Inklusi

Adapun kriteria pemilihan literatur yang dijadikan data untuk penelitian literature review ini adalah sebagai berikut:

a. Penelitian yang membahas terapi gen berbasis adeno-associated virus pada pasien hemofilia dan telah melalui uji fase 1,2 dan 3
b. Penelitian yang diterbitkan dalam jurnal dari rentang tahun 2017 - 2024 (7 tahun terakhir)
c. Penelitian yang diambil berdasarkan original research article

d. Penelitian yang di terbitkan dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris
e. Penelitian yang mencakup evaluasi efektivitas dan keamanan terapi

2. Kriteria Eksklusi

Adapun kriteria pemilihan literatur yang tidak memenuhi standar penelitian literature review ini adalah sebagai berikut:

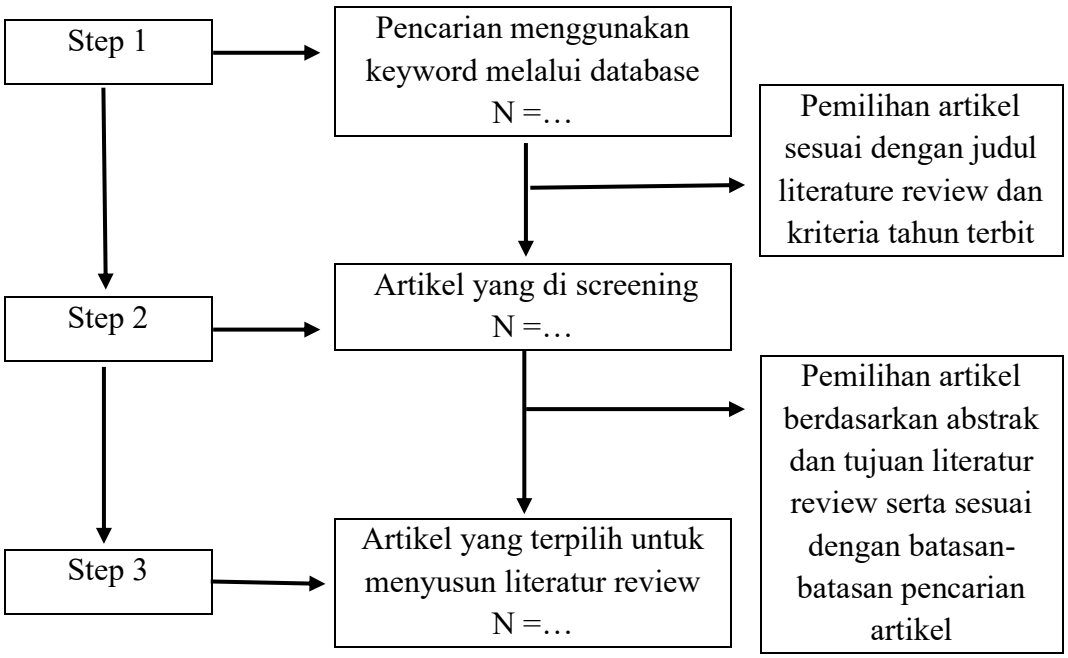
a. Penelitian yang berfokus pada aspek lain yang bukan membahas terapi gen berbasis adeno-associated virus pada pasien hemofilia
b. Jurnal Penelitian yang diterbitkan sebelum tahun 2017
c. Jurnal penelitian yang hasil penelitiannya diterbitkan secara terbatas (tidak full text atau berbayar)

E. Sintesis Data

Data hasil penelitian yang telah dikumpulkan akan di kurasi untuk menyaring penelitian berdasarkan inklusi yang telah di tetapkan. Peneliti kemudian mengelompokkan hasil penelitian ke dalam kategori yang sesuai dengan metode yang digunakan. Selanjutnya, data yang telah dikurasi dirangkum ke dalam tabel deskripsi penelitian yang mencakup informasi seperti nama peneliti, tahun terbit, jurnal yang mempublikasikan, judul artikel penelitian, serta ringkasan hasil penelitian. Hasil yang disusun dalam tabel akan dianalisis lebih lanjut untuk mengevaluasi metode yang digunakan, proses penelitian, dan hasil yang diperoleh dari artikel full text penelitian tersebut. Setelah itu, peneliti akan melakukan analisis untuk membandingkan kesamaan dan perbedaan di antara jurnal-jurnal yang telah ditelaah. Proses ini akan membantu dalam menarik kesimpulan sintesis dari

penelitian, yang kemudian akan dibahas secara lebih mendalam dalam bagian pembahasan untuk memberikan pemahaman yang lebih luas mengenai efektivitas dan keamanan terapi gen berbasis AAV pada pasien hemofilia.

F. Langkah-langkah Pencarian Literatur Review



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Kajian Literature Review

Proses kajian literatur dilakukan melalui pencarian sistematis pada basis data elektronik yang telah terindeks secara internasional, seperti PubMed, Google scholar, Doaj dan ScienceDirect. Dari hasil pencarian awal diperoleh sebanyak 70 artikel ilmiah yang sesuai dengan kata kunci dan kriteria pencarian. Selanjutnya, dilakukan proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian diperoleh 17 artikel ilmiah yang dianggap memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut dalam kajian ini.

Tabel 1. Hasil Kajian *Literature Review* Valoctocogene roxaparvovec

No	Penulis /Tahun	Uji Klinis	Kondisi klinis pasien	Produk AAV	Dosis (Vg/Kg)	Efektivitas	Efek Samping
1	Rangarajan et al., (2017)	Fase 1/2	- 9 Pria dewasa (≥ 23 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - 8 dari 9 pasien memiliki riwayat terapi profilaksis FVIII dan 1 pasien menggunakan terapi on-demand	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	- 6 x 10^{12} - 2 x 10^{13} - 6 x 10^{13}	- Pada dosis 6 x 10^{13} vg/kg menunjukkan peningkatan aktivitas FVIII > 5 IU/dL dalam minggu ke-2 hingga ke-9. Pada 6 pasien mencapai kadar normal ≥ 50 IU/dL dan bertahan selama 1 tahun	- Elevasi ALT pada 7 pasien, sebagian besar meningkat ringan dan asimpomatik - Semua pasien dalam kelompok dosis tinggi menerima glukokortikoid untuk mencegah inflamasi hepatik

			- Tanpa riwayat inhibitor FVIII			- Rata-rata perdarahan tahunan turun dari 16 kejadian menjadi 1 kejadian - Pada minggu ke-22 seluruh peserta sepenuhnya menghentikan profilaksis	- Efek samping lain: nyeri sendi, nyeri punggung, kelelahan, batuk - Semua pasien membentuk antibodi terhadap kapsid AAV5
2	Long et al., (2021)	Fase 1/2	- 15 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis FVIII - Tanpa riwayat inhibitor FVIII	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	- 6 x 10^{12} - 2 x 10^{13} - 4 x 10^{13} - 6 x 10^{13} -	- Pada dosis 4 x 10^{13} vg/kg dan 6 x 10^{13} vg/kg menunjukkan peningkatan aktivitas FVIII > 5 IU/dL (16 minggu). Rata-rata aktivitas FVIII: 6 x 10^{13} (33 IU/dL pada akhir tahun ke-3), dan 4 x 10^{13} (15 IU/dL pada akhir tahun ke-2). - Penurunan drastis ABR - Penyembuhan sendi target - Seluruh pasien pada dosis 4 x 10^{13} vg/kg dan 6 x 10^{13} vg/kg menghentikan terapi profilaksis FVIII	- Elevasi ALT (73% pasien) namun bersifat ringan dan sementara - Sebagian besar di atasi dengan kortikosteroid oral - Semua pasien membentuk antibodi terhadap kapsid AAV5
3	Pasi et al., (2020)	Fase 1/2	- 15 Pria dewasa (≥ 22 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - 14 pasien memiliki riwayat terapi profilaksis	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	- 6 x 10^{12} - 2 x 10^{13} - 6 x 10^{13} - 4 x 10^{13}	- Follow-up 3 tahun: pada dosis 6 x 10^{13} vg/kg yaitu tahun ke-1 (FVIII ≥60 IU/dL), tahun ke-2 (FVIII ≥ 26 IU/dL), tahun ke-3 (FVIII ≥ 20 IU/dL)	- Elevasi ALT pada 11 pasien umumnya ringan dan sementara pasca terapi (ditangani dengan prednison) - Pasien dengan dosis 6 x 10^{13} vg/kg memerlukan prednison

			dan 1 pasien (terapi on-demand) - Beberapa pasien sering mengalami perdarahan berkisar antara 1 hingga 40 perdarahan pertahun - 2 pasien yang memiliki arthropathy berat menjalani operasi penggantian sendi lutut selama studi (tidak terkait dengan terapi gen) - Tanpa riwayat inhibitor FVIII			- Follow-up 2 tahun aktivitas FVIII pada dosis 4 x 10^{13} vg/kg yaitu tahun ke-1 (FVIII ≥ 23 IU/dL) dan tahun ke-2 (FVIII ≥ 13 IU/dL) - Mayoritas pasien mencapai status bebas perdarahan dan tidak memerlukan profilaksis FVIII	secara profilaksis sedangkan pasien dengan dosis 4 x 10^{13} vg/kg hanya diberikan saat ALT meningkat - Sebagian pasien mengalami demam, mialgia dan sakit kepala dalam 24 jam setelah infus (ditangani dengan parasetamol)
4	Pasi et al., (2021)	Fase 1/2	- 13 Pria dewasa (≥ 22 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - 12 pasien memiliki riwayat terapi profilaksis dan 1 pasien (terapi on-demand) -	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	- 6 x 10^{13} - 4 x 10^{13}	- Follow-up 5 tahun: pada dosis 6 x 10^{13} vg/kg median FVIII yaitu 8.2 IU/dL - Follow-up 4 tahun: pada dosis 4 x 10^{13} vg/kg median FVIII yaitu 4.8 IU/dL - 95% Penurunan ABR (high dose) - 92% Penurunan ABR (low dose)	- Elevasi ALT bersifat ringan dan sementara pasca terapi (dapat ditangani dengan kortikosteroid apabila mengalami kenaikan ALT)
5	Symington et al., (2024)	Fase 1/2	- 13 Pria dewasa (≥22 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL)	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD)	- 6 x 10^{13} - 4 x 10^{13}	- Follow up tahun ke-6: Pada dosis 6 x 10^{13} vg/kg median kadar FVIII ≥5,6 IU/dL dan	- Tidak ada kejadian ALT baru pada tahun kelima/keenam

			- Memiliki riwayat terapi profilaksis FVIII - Tanpa riwayat inhibitor FVIII	- Serotipe: AAV5		dosis 4 x 10^{13} memiliki median aktivitas median: FVIII ≥7,1 IU/dL (pada tahun ke-5) - 90% penurunan ABR dan penggunaan FVIII	- Ekserbasi crohn's disease pada satu peserta dosis 4 x 10^{13}
6	Ozelo et al., (2022)	Fase 3	- 134 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis FVIII berupa SHL, EHL dan plasma derived - Tanpa inhibitor FVIII dan tanpa antibodi anti-AAV5 - HIV-negatif	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	6 x 10^{13}	- Follow up tahun ke-1: median kadar FVIII ≥41.9 IU/dL - 83,8% pasien tidak mengalami perdarahan - 98.6% pasien bebas profilaksis - 100% pasien tetap dengan FVIII > 5 IU/dL	- Elevasi ALT (85.8% atau 115 pasien) namun bersifat ringan dan sementara (biasanya ditangani dengan kortikosteroid) - Efek samping umum yaitu 34.3% sakit kepala, 27.6% nyeri sendi, 37.3% mual dan 26.9% kelelahan
7	Mahlangu et al.,(2023)	Fase 3	- 132 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin - Tanpa inhibitor FVIII dan tanpa antibodi anti-AAV5	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	6 x 10^{13}	- Follow up tahun ke-2: median kadar FVIII ≥23.0 IU/dL - 78.6% pasien tidak mengalami perdarahan - Mayoritas pasien bebas profilaksis - 88% pasien tetap dengan FVIII > 5 IU/dL	- Elevasi ALT/AST (menurun dibandingkan tahun pertama) - Tidak memerlukan pemberian kortikosteroid - Efek samping paling umum yaitu 14.2% sakit kepala, 19.4% nyeri sendi, 3.0% mual dan 9.0% kelelahan
8	Madan et al., (2024)	Fase 3	- 131 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL)	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD)	6 x 10^{13}	- Follow-up tahun ke-3: median kadar FVIII ≥11.5 IU/dL	- 23.7% mengalami elevasi ALT bersifat ringan (tidak memerlukan kortikosteroid)

			- Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin selama ≥ 12 bulan - Tanpa inhibitor FVIII dan tanpa antibodi anti-AAV5	- Serotipe: AAV5		- 72.5% pasien tidak mengalami perdarahan - Mayoritas pasien bebas profilaksis - 80% pasien tetap dengan FVIII > 5 IU/dL	- Efek samping lain: 9.9% sakit kepala, 12.2% nyeri sendi, 1.5% mual dan 3.8% kelelahan
9	Quon et al., (2024)	Fase 3	- 131 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia A berat (FVIII ≤ 1 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin - Tanpa inhibitor FVIII dan tanpa antibodi anti-AAV5	- Valoctocogene roxaparvovec - Gen: FVIII-SQ (BDD) - Serotipe: AAV5	6×10^{13}	- Follow up tahun ke-4: median kadar FVIII ≥ 8.8 IU/dL - 66.4% pasien tidak mengalami perdarahan - 90.8% mayoritas pasien bebas profilaksis - 71% pasien tetap dengan FVIII > 5 IU/dL	- Elevasi ALT (42.7%) bersifat ringan dan sementara (tidak membutuhkan pemberian kortikosteroid) - Efek samping lain: 3.8% sakit kepala, 9.9% nyeri sendi, 3.1% mual dan 9.9% kelelahan - Tidak ada kasus hepatotoksisitas berat

Tabel 2. Hasil Kajian *Literature Review* Etranacogene dezaparvovec

No	Penulis /Tahun	Uji Klinis	Kondisi klinis pasien	Produk AAV	Dosis (Vg/Kg)	Efektivitas	Efek Samping
1	Majowicz et al., (2019)	Fase 1/2	- 10 Pria dewasa (≥30 thn) - Hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin dengan FIX rekombinan - Tanpa inhibitor FIX - 3 pasien memiliki antibodi netralisir AAV5 yaitu 1:5, 1:21, 1:89	- AMT-060 - Gen: wild-type hFIX - Serotipe: AAV5	- 5 x 10^{12} - 2 x 10^{13}	- Aktivitas FIX meningkat rata-rata FIX ≥4.4 IU/dL (low dose) dan FVIX ≥6.9 IU/dL (high dose), aktivitas stabil hingga 3 tahun pasca infus - ABR menurun rata-rata 53% (low dose) dan 70% (high dose) - 9 dari 10 pasien menghentikan profilaksis rutin yang menerima high dose - Ketiga pasien dengan NABs tetap menunjukkan ekspresi FIX terapetik	- Elevasi ALT pada 5 pasien bersifat ringan dan sementara pasca terapi (ditangani dengan glukokortikoid) - Efek samping lain: sakit kepala, kelelahan, nyeri punggung, flu-like symptoms, nyeri sendi
2	Drygalski et al., (2019)	Fase 2b	- 3 Pria dewasa (≥43 thn) - FIX awal: 5 IU/dL dan <1 IU/dL - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin (EHL FIX) - Memiliki antibodi anti-AAV5 (titer antibodi ≤ 48)	- AMT-061 (Etranacogene dezaparvovec) - Gen: FIX-R338L - Serotipe: AAV5	2 x 10^{13}	- Aktivitas FIX rata-rata FIX ≥31 IU/dL (minggu ke-6), FIX ≥38 IU/dL (minggu ke-12), FIX ≥47 IU/dL (minggu ke-26) - Tidak ada perdarahan hingga minggu ke-26 (sekitar 6 bulan) - Tidak ada kebutuhan FIX tambahan hingga minggu ke-26	- Elevasi ALT sementara (tanpa kortikosteroid) - 1 pasien mengalami AE, sakit kepala ringan pasca terapi - Peningkatan CRP ringan (7.4 mg/L) pada hari ke-14 (tanpa intervensi)

			- 2 pasien positif HIV terkendali				
3	Von Drygalski et al., (2023)	Fase 2b	- 3 Pria dewasa (≥43 thn) - FIX awal: 5 IU/dL dan <1 IU/dL - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin (EHL FIX) - Memiliki antibodi anti-AAV5 (titer antibodi ≤ 48) - 2 pasien positif HIV terkendali	- AMT-061 (Etranacogene dezaparvovec) - Gen: FIX-R338L - Serotipe: AAV5	2×10^{13}	- Follow-up 3 tahun: rata-rata aktivitas FIX tahun ke-1: FIX ≥40.8 IU/dL hingga tahun ke-3: FIX ≥36.9 IU/dL (range 32.3-41.5 IU/dL) - Semua pasien bebas terapi profilaksis - 100% penurunan ABR pada 2 pasien - 92% penurunan ABR pada 1 pasien (mengalami 2 perdarahan ringan otot tungkai tidak terikat dengan terapi gen diatas dengan FIX tunggal)	- Tidak terjadi peningkatan ALT/AST - Tidak dilaporkan adverse events (AE) - Tidak ada tanda-tanda fibrosis hati atau kerusakan struktural - 1 pasien mengalami sakit kepala dan peningkatan CRP ringan bersifat sementara - 1 pasien mengalami peningkatan AST ringan dan sementara pada bulan ke-18 - Tidak ada respon imun sel-T yang bermasalah terhadap AAV5 - Peningkatan antibodi anti-AAV5
4	Pipe et al., (2023)	Fase 3	- 54 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL)	- AMT-061 (Etranacogene dezaparvovec) - Gen: FIX-R338L - Serotipe: AAV5	2×10^{13}	- Aktivitas FIX meningkat rata-rata 39 ± 18.7 IU/dL (6 bulan) hingga 36.0 ± 20.0 IU/dL (1,5 tahun) setelah pengobatan	- Elevasi ALT pada 11 pasien mayoritas ringan hingga sedang (ditangani dengan glukokortikoid)

			- Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin - Tanpa inhibitor FIX - 39% pasien memiliki antibodi netralisir AAV (titer antibodi ≤ 678)			- ABR menurun dari 4,19 menjadi 1.52 (64%) - 96% pasien menghentikan profilaksis dalam 18 bulan pasca terapi	- 1 pasien menghentikan terapi setelah menerima 10% dari dosis penuh karena reaksi hipersensitivitas - Sakit kepala (30% pasien) - Fatigue (26% pasien) - Nyeri sendi (33% pasien) - Flu-like illness (13% pasien) - Mual (11% pasien) - Diare (11% pasien)
5	S. Pipe et al., (2023)	Fase 3	- 54 Pria dewasa (≥18 thn) - Hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin - Tanpa inhibitor FIX 39% pasien memiliki antibodi netralisir AAV (titer antibodi ≤ 678)	- AMT-061 (Etranacogene dezaparvovec) - Gen: FIX-R338L - Serotipe: AAV5	2×10^{13}	- Follow up setelah 3 tahun: FIX endogen stabil yaitu 41.5 ± 21.7 IU/dL (tahun ke-1), 36.7 ± 19.0 IU/dL (tahun ke-2) dan 38.6 ± 17.8 IU/dL (tahun ke-3) - ABR menurun dari 4,17 menjadi 1,52 (tetap stabil) - 94% pasien tidak memerlukan profilaksis di akhir tahun ke-3	- 9 pasien masih menerima kortikosteroid (16.7%) - Tidak ada efek samping baru bermakna setelah 6 bulam - Tidak ada SAE terkait langsung dengan terapi - Tidak ada inhibitor FIX - Tidak ada genotoksisitas terdeteksi - 2 pasien tidak menyelesaikan follow up: 1 pasien tidak menunjukkan efikasi (titer antibodi AAV5 sangat tinggi, 1:3212) dan 1 pasien hanya menerima sebagian dosis (10%).

6	Von Drygalski, O'Connell, et al., (2023)	Fase 3	- 33 pasien (subgrup HCV/HBV dari 54) (31-75 thn) - 31 pasien: riwayat HCV (tanpa penyakit aktif) - 7 pasien: riwayat HBV (beberapa juga dengan HCV) - Termasuk juga pasien dengan koinfeksi HIV - 16 dari 33 pasien (48.5%) memiliki antibodi terhadap AAV5. Sebagian besar dengan titer ≤678 (tidak mempengaruhi efikasi)	- AMT-061 (Etranacogene dezaparvovec) - Gen: FIX-R338L - Serotipe: AAV5	2×10^{13}	- Follow up tahun ke-3: Rata-rata FIX ≥ 43 IU/dL (bulan ke- 6) hingga FIX ≥ 44.5 IU/dL (tahun ke-3) tidak dipengaruhi oleh riwayat infeksi HCV/HBV, selama titer antibodi AAV5 < 678. - ABR turun menjadi 69% - Efektivitas tetap tinggi kecuali satu pasien dengan antibodi AAV5 tinggi (titer 3212) - Mayoritas pasien dalam subgrup HCV/HBV berhenti menggunakan FIX eksogen setelah terapi. - Efek ini bertahan hingga 36 bulan (3 tahun) pasca infus tunggal	- Elevasi ALT pada 5 pasien dalam subgrup (HCV/HBV) dalam 12 minggu pertama - 4 pasien (12.1%) menerima kortikosteroid untuk mengatasi peradangan - 1 kasus hepatocellular carcinoma, tidak disebabkan oleh terapi - 1 Pasien dengan antibodi netralisasi AAV5 tinggi (>3000) tidak menunjukkan ekspresi FIX

Tabel 3. Hasil Kajian *Literature Review* Fidanacogene elaparvovec

No	Penulis /Tahun	Uji Klinis	Kondisi klinis pasien	Produk AAV	Dosis (Vg/Kg)	Efektivitas	Efek Samping
1	George et al., (2017)	Fase 1/2	- 10 Pria dewasa (≥ 18 thn) - Hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL) - 7 pasien menggunakan terapi profilaksis rutin FIX - 3 pasien menggunakan terapi FIX on-demand - 1 pasien memiliki arthropathy berat - Beberapa pasien memiliki riwayat infeksi yaitu hepatitis C (6 pasien), hepatitis B (4 pasien) dan HIV (1 pasien) - 4 pasien memiliki fibrosis hati ringan	- SPK-9001 - Gen: FIX-R338L (Padua) - Serotipe: AAV-Spark100	5×10^{11}	- Aktivitas FIX rata-rata setelah terapi 33.7±18,5 IU/dL tercapai dalam 12-14 minggu dan stabil hingga minggu ke-52 (FIX ≥ 36 IU/dL) - 9 pasien bebas perdarahan - 8 pasien tidak memerlukan FIX eksogen - 1 pasien yang memiliki artropati berat mengurangi penggunaan FIX eksogen sebesar 91%	- Respon sel T terhadap kapsid hanya terjadi pada 2 pasien (dikendalikan dengan prednison tanpa kehilangan ekspresi FIX) - Shedding virus sementara terjadi di cairan tubuh - terbentuk antibodi anti AAV - Efek samping lain: sakit kepala, nyeri gastrointestinal, mual, diare, memar, infeksi saluran napas atas, sinusitis, dan nyeri sendi. Namun tidak ada kejadian yang serius.
2	Cuker et al., (2024)	Fase 3	- 45 Pria dewasa (≥ 18 thn) - Hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL) - Memiliki riwayat terapi profilaksis rutin FIX - 29% pasien hepatitis B	- Fidanacogene elaparvovec - Gen: FIX-R338L (Padua) - Serotipe: AAV-Spark100	5×10^{11}	- Aktivitas FIX rata-rata FIX ≥26,9 IU/dL dan median FIX ≥22,9 IU/dL pada bulan ke-15 setelah terapi	- Peningkatan ALT pada 28 peserta bersifat ringan dan sementara (ditangani dengan glukokortikoid) dengan waktu awal pemberian antara 11 hingga 123 hari setelah terapi

			- 33% hepatitis C - 2% pasien HIV terkontrol - 13 pasien (29%) memiliki sendi target - Tanpa inhibitor FIX dan tanpa antibodi anti-AAV			- Durasi respons: 80% pasien mempertahankan aktivitas FIX > 5 IU/dL pada bulan ke-24 - 12 dari 13 pasien yang memiliki sendi target tidak mengalami perdarahan - Penurunan ABR yang signifikan dari 4,42 menjadi 1,28 episode pertahun - Sebagian besar pasien menghentikan terapi profilaksis secara permanen	- 34 pasien mengalami AE - 7 pasien mengalami SAE - 2 pasien mengalami perdarahan tukak duodenum - 2 pasien mengalami anemia (terkait perdarahan gastrointestinal) - Semua pasien membentuk antibodi netralisir terhadap AAV

Tabel 4. Perbandingan Terapi Gen Adeno-Associated Virus Pada Hemofilia A dan Hemofilia B

Terapi AAV	Penulis	Hemofilia	Fase	Dosis Umum	Kadar Faktor & Durasi Respon	ABR	ALT
Valoctocogene roxaparvovec	- Rangarajan et al., (2017)	A (FVIII ≤ 1 IU/dL)	I/II	6×10^{13}	- Follow Up tahun ke-1: FVIII ≥ 50 IU/dL	Menurun dari 16 kejadian menjadi 1 kejadian pertahun	77,78% pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara
	- Long et al., (2021)	A (FVIII ≤ 1 IU/dL)	I/II	6×10^{13}	- Follow Up tahun ke-3: FVIII ≥ 33 IU/dL	Penurunan ABR secara signifikan	73% pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara
	- Pasi et al., (2020) - Pasi et al., (2021) - Symington et al., (2024)	A (FVIII ≤ 1 IU/dL)	I/II	6×10^{13}	- Follow Up tahun ke-1: FVIII ≥ 60 IU/dL - Follow Up tahun ke-2: FVIII ≥ 26 IU/dL - Follow Up tahun ke-3: FVIII ≥ 20 IU/dL - Follow Up tahun ke-5: FVIII ≥ 8.2 IU/dL - Follow Up tahun ke-6: FVIII ≥ 5.6 IU/dL	90% pasien tidak mengalami perdarahan hingga tahun ke-6	Mayoritas pasien mengalami elevasi ALT bersifat ringan & sementara

	- Ozelo et al., (2022) - Mahlangu et al., (2023) - Madan et al., (2024) - Quon et al., (2024)	A (FVIII ≤ 1 IU/dL)	III	6×10^{13}	- Follow Up tahun ke-1: FVIII ≥ 41.9 IU/dL - Follow Up tahun ke-2: FVIII ≥ 23 IU/dL - Follow Up tahun ke-3: FVIII ≥ 11.5 IU/dL - Follow Up tahun ke-4: FVIII ≥ 8.8 IU/dL	66,4% pasien tidak mengalami perdarahan hingga tahun ke-4	85,8% pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara
Etranacogene dezaparvovec	- Majowicz et al., (2019)	B (FIX ≤ 2 IU/dL)	I/II	2×10^{13}	- Follow Up tahun ke-3: FIX ≥ 6.9 IU/dL	70% pasien tidak mengalami perdarahan hingga tahun ke-3	50% pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara
	- Drygalski et al., (2019) - Von Drygalski et al., (2023)	B (FIX ≤ 1 IU/dL)	II	2×10^{13}	- Follow Up minggu ke-6: FIX ≥ 31 IU/dL - Follow Up minggu ke-12: FIX ≥ 38 IU/dL - Follow Up minggu ke-26: FIX ≥ 47 IU/dL - Follow Up tahun ke-1: FIX ≥ 40.8 IU/dL - Follow Up tahun ke-3: FIX ≥ 36.9 IU/dL	92% pasien tidak mengalami perdarahan hingga tahun ke-3	Mayoritas pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara

	- Pipe et al., (2023) - S. Pipe et al., (2023)	B (FIX ≤ 2 IU/dL)	III	2 x 10^{13}	- Follow Up bulan ke-6: FIX ≥ 39 IU/dL - Follow Up tahun ke-1: FIX ≥ 41.5 IU/dL - Follow Up tahun ke-2: FIX ≥ 36.7 IU/dL - Follow Up tahun ke-3: FIX ≥ 38.6 IU/dL	ABR menurun dari 4,17 kejadian menjadi 1,52 kejadian (stabil)	Mayoritas pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara
	- Von Drygalski, O'Connell, et al., (2023) (Subgrup HCV/HBV)	B (FIX ≤ 2 IU/dL)	III	2 x 10^{13}	- Follow Up bulan ke-6: FIX ≥ 43 IU/dL - Follow Up bulan ke-12: FIX ≥ 46.5 IU/dL - Follow Up bulan ke-18: FIX ≥ 41.4 IU/dL - Follow Up bulan ke-24: FIX ≥ 40.22 IU/dL - Follow Up bulan ke-30: FIX ≥ 42.28 IU/dL - Follow Up bulan ke-36: FIX ≥ 44.51 IU/dL	69% pasien tidak mengalami perdarahan hingga tahun ke-3	Mayoritas pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara
Fidanacogene elaparvovec	- George et al., (2017)	B (FIX ≤ 2 IU/dL)	I/II	5 x 10^{11}	- Follow Up minggu ke-52: FIX ≥ 36 IU/dL	90% pasien tidak mengalami perdarahan hingga minggu ke-52	Mayoritas pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara

	- Cuker et al., (2024)	B (FIX ≤ 2 IU/dL)	III	5×10^{11}	- Follow Up bulan ke-15 FIX ≥ 26.9 IU/dL	Penurunan ABR secara signifikan	Mayoritas pasien mengalami elevasi ALT pasca terapi namun bersifat ringan & sementara

B. Pembahasan

Hemofilia adalah kelainan perdarahan herediter yang diturunkan melalui kromosom X, yang disebabkan oleh kelainan pada gen F8 atau F9, sehingga menyebabkan defisiensi faktor pembekuan VIII (FVIII) atau IX (FIX). Pasien dengan hemofilia berat biasanya menerima konsentrat faktor pembekuan melalui infus intravena beberapa kali dalam seminggu untuk mengurangi perdarahan sendi dan mencegah perkembangan artropati jangka panjang. Meskipun telah dilakukan regimen profilaksis intensif ini, perdarahan tetap dapat terjadi, dan seiring waktu banyak pasien tetap mengalami kerusakan sendi (artropati) (Leebeek & Miesbach, 2021).

Tingkat keparahan hemofilia dan luasnya gejala klinis ditentukan oleh aktivitas FVIII dan FIX yang tersisa dan dapat terdeteksi dalam darah. Berdasarkan penurunan kadar faktor pembekuan yang ditentukan melalui pemeriksaan laboratorium, hemofilia dibedakan menjadi tiga tingkat: berat (kadar faktor < 1 IU/dL), sedang (kadar faktor 1–5 IU/dL), dan ringan (kadar faktor 5–40 IU/dL) (Miesbach et al., 2022).

Virus adeno-associated (AAV) adalah virus DNA untai tunggal berukuran kecil, tidak berselubung (non-enveloped), yang bersifat endemik dan tidak patogenik pada manusia. Dikenal berbagai serotipe AAV, masing-masing dengan tropisme spesifik terhadap jenis sel tertentu. AAV telah dimodifikasi untuk digunakan sebagai vektor terapi gen dengan cara menghapus genom virus dan menggantinya dengan kaset ekspresi yang mencakup elemen pengatur yang selektif terhadap jaringan tertentu serta gen target yang diinginkan (Klamroth et al., 2022).

Dalam penelitian ini, efektivitas dan efek samping beberapa produk terapi gen berbasis AAV dievaluasi berdasarkan data dari uji klinis fase 1 hingga fase 3 yang telah dilaporkan dalam berbagai studi ilmiah, sebagai berikut;

1. Terapi Gen Valoctocogene roxaparvovec (Hemofilia A)

Studi awal fase 1/2 oleh Rangarajan et al., (2017), diketahui kondisi medis pasien yaitu 9 pria dewasa (≥ 23 tahun) mengalami hemofilia berat FVIII ≤1 IU/dL, 8 pasien memiliki riwayat terapi profilaksis, 1 pasien menggunakan terapi on-demand, dan tanpa riwayat inhibitor FVIII. Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen Valoctocogene roxaparvovec, yaitu pada dosis 6 x 10^{13} vg/kg (high dose) menunjukkan peningkatan aktivitas FVIII > 5 IU/dL dalam minggu ke-2 hingga ke-9. Pada 6 pasien yang menerima dosis tinggi mencapai kadar normal ≥50 IU/dL dan bertahan selama 1 tahun, dengan ABR menurun drastis dari 16 kejadian menjadi 1 kejadian serta penurunan kebutuhan FVIII eksogen. Adapun efek samping yang terjadi yaitu peningkatan ALT pada sebagian besar pasien yang bersifat ringan dan asimpomatik, ditangani dengan glukokortikoid untuk mencegah inflamasi hepatik.

Studi awal fase 1/2 oleh Long et al., (2021), diketahui kondisi medis pasien yaitu 15 pria dewasa (≥ 18 tahun) mengalami hemofilia berat FVIII ≤1 IU/dL, memiliki riwayat terapi profilaksis, dan tanpa riwayat inhibitor FVIII. Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen Valoctocogene roxaparvovec, menunjukkan peningkatan pada kadar FVIII dengan dosis 6 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥33 IU/dL (tahun ke-3) dan pada dosis 4 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥15 IU/dL (tahun ke-2), seluruh pasien mengalami penurunan signifikan angka perdarahan termasuk perdarahan sendi target serta penghentian secara total pada FVIII eksogen. Adapun

efek sampingnya yaitu sekitar 73% pasien (11 pasien) mengalami elevasi ALT namun bersifat ringan dan sementara dan dapat ditangani dengan kortikosteroid oral, seluruh pasien membentuk antibodi terhadap kapsid AAV5.

Studi awal fase 1/2 oleh Pasi et al., (2020), diketahui kondisi medis pasien yaitu 15 pria dewasa (≥ 22 tahun) mengalami hemofilia berat FVIII ≤1 IU/dL, 14 pasien memiliki riwayat terapi profilaksis, 1 pasien memiliki riwayat terapi on-demand, sebagian pasien sering mengalami 1 sampai 40 kejadian perdarahan pertahun, 2 pasien yang memiliki arthropathy berat menjalani operasi penggantian sendi lutut selama studi (tidak terkait dengan terapi gen) dan tanpa riwayat inhibitor FVIII. Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen Valoctocogene roxaparvovec, menunjukkan peningkatan pada kadar FVIII dengan dosis 6 x 10^{13}vg/kg selama 3 tahun yaitu FVIII ≥60 IU/dL (tahun ke-1), FVIII ≥26 IU/dL (tahun ke-2), dan FVIII ≥20 IU/dL (tahun ke-3). Sedangkan peningkatan pada kadar FVIII dengan dosis 4 x 10^{13}vg/kg selama 2 tahun yaitu FVIII ≥23 IU/dL (tahun ke-1) dan FVIII ≥13 IU/dL (tahun ke-2), mayoritas pasien mencapai status bebas perdarahan dan tidak memerlukan profilaksis FVIII. Adapun efek sampingnya yaitu pada 11 pasien mengalami elevasi ALT namun bersifat ringan dan sementara dan dapat ditangani dengan prednison yang mana pada dosis tinggi memerlukan prednison secara profilaksis dibandingkan dosis rendah yang hanya diberikan saat ALT meningkat, efek samping lainnya yaitu sebagian pasien mengalami demam, mialgia dan sakit kepala dalam 24 jam setelah infus (ditangani dengan parasetamol, serta seluruh pasien membentuk antibodi terhadap kapsid AAV5. Pada analisis jangka panjang oleh Pasi et al., (2021), yang terdiri atas 13 pasien yang sebelumnya terdiri atas 15

pasien namun 2 pasien yang mendapatkan dosis rendah yaitu dosis 6 x 10^{12}vg/kg dan 2 x 10^{13}vg/kg sehingga tidak mengalami peningkatan kadar FVIII dan masih dalam kategori hemofilia A berat sehingga tidak masuk dalam analisis jangka panjan. Diketahui kadar FVIII pada dosis 6 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥8.2 IU/dL (follow up tahun ke-5), sedangkan kadar FVIII pada dosis 4 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥8.2 IU/dL (Follow up tahun ke-4). Setelah itu dilakukan follow up tahun ke-6 (fase 1/2) pada 13 pasien oleh Symington et al., (2024), yang mana pada dosis 4 x 10^{13}vg/kg didapatkan kadar FVIII ≥7.1 IU/dL (tahun ke-5) dan pada dosis 6 x 10^{13} vg/kg didapatkan kadar FVIII ≥5.6 IU/dL (tahun ke-6), sekitar 90% mengalami penurunan ABR dan bebas profilaksis FVIII. Berdasarkan analisis jangka panjang diketahui bahwa tidak ada kejadian elevasi ALT, namun terjadi ekserbasi crohn's disease pada satu peserta dengan dosis 4 x 10^{13}vg/kg bersifat individual (bukan efek samping umum atau khas dari terapi gen AAV).

Studi lanjutan fase 3 oleh Ozelo et al., (2022) merupakan follow up tahun ke-1, diketahui kondisi medis pasien yaitu 134 pria dewasa (≥ 18 tahun) mengalami hemofilia berat FVIII ≤1 IU/dL, memiliki riwayat terapi profilaksis berupa SHL, EHL dan plasma derived, tanpa riwayat inhibitor FVIII dan tanpa antibodi anti-AAV5. Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen Valoctocogene roxaparvovec, menunjukkan peningkatan pada kadar FVIII dengan dosis 6 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥42.9 IU/dL, 88.5% pasien tidak mengalami perdarahan, 98.5% pasien bebas profilaksis, dan 100% pasien tetap dengan FVIII >5 IU/dL. Adapun efek sampingnya yaitu terjadi elevasi ALT sekitar 85.8% pasien namun bersifat ringan dan sementara (dapat ditangani dengan kortikosteroid), efek

samping lain yaitu 34.3% sakit kepala, 27.6% nyeri sendi, 37.3% mual dan 26.9% kelelahan. Selanjutnya follow up tahun ke-2 oleh Mahlangu et al., (2023) dilanjutkan oleh 132 peserta sebelumnya, diketahui kadar FVIII dengan dosis 6 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥23.0 IU/dL, 78.6% pasien tidak mengalami perdarahan, mayoritas pasien bebas profilaksis, dan 88% pasien tetap dengan FVIII >5 IU/dL. Adapun efek sampingnya yaitu elevasi ALT/AST (menurun dibandingkan tahun pertama), tidak memerlukan pemberian kortikosteroid, efek samping paling umum yaitu 14.2% sakit kepala, 19.4% nyeri sendi, 3.0% mual dan 9.0% kelelahan. Pada follow up tahun ke-3 oleh (Madan et al., 2024) diikuti 131 pasien sebelumnya, diketahui kadar FVIII dengan dosis 6 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥11.5 IU/dL, 72.5% pasien tidak mengalami perdarahan, mayoritas pasien bebas profilaksis, dan 80% pasien tetap dengan FVIII >5 IU/dL. Adapun efek sampingnya yaitu elevasi ALT/AST (menurun dibandingkan tahun pertama), tidak memerlukan pemberian kortikosteroid, efek samping paling umum yaitu 9.9% sakit kepala, 12.2% nyeri sendi, 1.5% mual dan 3.8% kelelahan. Dan analisis jangka panjang pada follow up tahun ke-4 oleh Quon et al., (2024) yang diikuti 131 pasien sebelumnya, diketahui kadar FVIII dengan dosis 6 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥8.8 IU/dL, 66.4% pasien tidak mengalami perdarahan, mayoritas pasien bebas profilaksis, dan 71% pasien tetap dengan FVIII >5 IU/dL. Adapun efek sampingnya yaitu elevasi ALT/AST (menurun dibandingkan tahun pertama), tidak memerlukan pemberian kortikosteroid, efek samping paling umum yaitu 3.8% sakit kepala, 9.9% nyeri sendi, 3.1% mual dan 9.9% kelelahan, tidak ada kasus hepatotoksisitas berat.

Pada sisi keamanan, hampir semua studi melaporkan elevasi ALT sebagai efek samping paling umum. Walaupun demikian, peningkatan ini umumnya bersifat ringan, sementara, dan dapat diatasi dengan pemberian kortikosteroid. Efek samping sistemik lainnya seperti nyeri sendi, sakit kepala, kelelahan, dan mual juga dilaporkan, namun tidak bersifat serius dan jarang membutuhkan intervensi medis lebih lanjut. Respon imun berupa pembentukan antibodi terhadap kapsid AAV5 ditemukan pada semua pasien, tetapi tidak berdampak langsung terhadap ekspresi gen yang diinduksi oleh terapi.

2. Terapi Gen Etranacogene dezaparvovec (Hemofilia B)

Studi awal fase 1/2 oleh Majowicz et al., (2019), diketahui kondisi medis pasien yaitu 10 pria dewasa (≥30 thn), hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL), memiliki riwayat terapi profilaksis rutin dengan FIX rekombinan, 3 pasien memiliki antibodi netralisir AAV5 yaitu 1:5, 1:21, 1:89 dan tanpa inhibitor FIX . Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen AMT-060 yang dikenal sebagai etranacogene dezaparvovec versi awal (prekursor dari AMT-061), yang mana terapi gen ini menunjukkan peningkatan aktivitas FIX yang stabil hingga 3 tahun pasca infus dengan dosis 2 x 10^{13}vg/kg yaitu FVIII ≥6.9 IU/dL dan pada dosis 5 x 10^{12}vg/kg yaitu FVIII ≥4.4 IU/dL, ABR menurun rata-rata 53% (low dose) dan 70% (high dose), 9 dari 10 pasien menghentikan profilaksis rutin yang menerima high dose, Ketiga pasien dengan NABs tetap menunjukkan ekspresi FIX terapetik. Adapun efek samping yang paling umum yaitu Elevasi ALT pada 5 pasien bersifat ringan dan sementara pasca terapi (ditangani dengan glukokortikoid). Efek samping lain: sakit kepala, kelelahan, nyeri punggung, flu-like symptoms, nyeri sendi.

Studi awal fase 2b oleh Drygalski et al., (2019), diketahui kondisi medis pasien yaitu 3 Pria dewasa (≥43 thn), kadar FIX awal: 5 IU/dL dan <1 IU/dL, memiliki riwayat terapi profilaksis rutin (EHL FIX), memiliki antibodi anti-AAV5 (titer antibodi ≤ 48), 2 pasien positif HIV terkendali dan tanpa inhibitor FIX . Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen Etranacogene dezaparvovec, menunjukkan peningkatan aktivitas FIX pada dosis 2 x 10^{13}vg/kg yaitu rata-rata FIX ≥31 IU/dL (minggu ke-6), FIX ≥38 IU/dL (minggu ke-12), FIX ≥47 IU/dL (minggu ke-26), 2 pasien menunjukkan aktivitas yang bertahan di atas 40 IU/dL, tidak ada perdarahan hingga minggu ke-26 dan Tidak ada kebutuhan FIX tambahan. Adapun efek sampingnya yaitu Elevasi ALT sementara (tanpa kortikosteroid), 1 pasien mengalami AE, sakit kepala ringan pasca terapi, peningkatan CRP ringan (7.4 mg/L) pada hari ke-14 (tanpa intervensi) dan semua pasien membentuk antibodi anti-AAV5. Selanjutnya dilakukan follow up hingga tahun ke-3 oleh von Drygalski, Gomez, et al., (2023) pada fase 3, diketahui rata-rata aktivitas FIX tahun ke-1: FIX ≥40.8 IU/dL hingga tahun ke-3: FIX ≥36.9 IU/dL (range 32.3-41.5 IU/dL), Semua pasien bebas terapi profilaksis, 100% penurunan ABR pada 2 pasien dan 92% penurunan ABR pada 1 pasien (mengalami 2 perdarahan ringan otot tungkai tidak terikat dengan terapi gen diatas dengan FIX tunggal). Adapun kondisi medis pasien setelah follow tahun ke-3 yaitu tidak terjadi peningkatan ALT/AST, tidak dilaporkan adverse events (AE), tidak ada tanda-tanda fibrosis hati atau kerusakan struktural, 1 pasien mengalami sakit kepala dan peningkatan CRP ringan bersifat sementara, 1 pasien mengalami peningkatan AST ringan dan sementara pada bulan

ke-18, tidak ada respon imun sel-T yang bermasalah terhadap AAV5 serta adanya peningkatan antibodi anti-AAV5.

Studi lanjutan fase 3 oleh Pipe et al., (2023), diketahui kondisi medis pasien yaitu 54 pria dewasa (≥18 thn), hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL), memiliki riwayat terapi profilaksis rutin, tanpa inhibitor FIX dan 39% pasien memiliki antibodi netralisir AAV (titer antibodi ≤ 678). Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen Etranacogene dezaparvovec, menunjukkan peningkatan aktivitas FIX yaitu rata-rata 39 ± 18.7 IU/dL (6 bulan) hingga 36.0 ± 20.0 IU/dL (1,5 tahun) pada dosis 2 x 10^{13}vg/kg setelah pengobatan, ABR menurun dari 4,19 menjadi 1.52 (64%) dan 96% pasien menghentikan profilaksis dalam 18 bulan pasca terapi. Adapun efek sampingnya yaitu elevasi ALT pada 11 pasien mayoritas ringan hingga sedang (ditangani dengan glukokortikoid), 1 pasien menghentikan terapi setelah menerima 10% dari dosis penuh karena reaksi hipersensitivitas, sakit kepala (30% pasien), fatigue (26% pasien), nyeri sendi (33% pasien), flu-like illness (13% pasien), mual (11% pasien) dan diare (11% pasien) serta semua pasien membentuk antibodi anti-AAV5. Selanjutnya dilakukan follow up tahun ke-3 yang diikuti oleh 54 pasien, sebelumnya. Adapun aktivitas FIX endogen selama 3 tahun yaitu 41.5 ± 21.7 IU/dL (tahun ke-1), 36.7 ± 19.0 IU/dL (tahun ke-2) dan 38.6 ± 17.8 IU/dL (tahun ke-3), serta ABR menurun dari 4,17 menjadi 1,52 (tetap stabil) dan 94% pasien tidak memerlukan profilaksis di akhir tahun ke-3. Adapun kondisi medis pasien setelah 3 tahun yaitu 9 pasien masih menerima kortikosteroid (16.7%), tidak ada efek samping baru bermakna setelah 6 bulan, tidak ada SAE terkait langsung dengan terapi, tidak ada inhibitor FIX dan tidak ada genotoksisitas terdeteksi namun

terdapat 2 pasien yang tidak menyelesaikan follow up: 1 pasien tidak menunjukkan efikasi (titer antibodi AAV5 sangat tinggi, 1:3212) dan 1 pasien hanya menerima sebagian dosis (10%). Kemudian dilakukan juga follow up tahun ke-3 khusus subgrup HCV/HBV oleh Von Drygalski, O'Connell, et al., (2023), diketahui sebanyak 33 pasien (subgrup HCV/HBV dari 54), umur 31-75 tahun yang mana 31 pasien memiliki riwayat HCV (tanpa penyakit aktif), 7 pasien memiliki riwayat HBV (beberapa juga dengan HCV), termasuk juga pasien dengan koinfeksi HIV dan 16 dari 33 pasien (48.5%) memiliki antibodi terhadap AAV5 sebagian besar dengan titer ≤678 (tidak mempengaruhi efikasi). Adapun efektivitas yang ditunjukkan selama follow up tahun ke-3 yaitu rata-rata FIX juga stabil dan tidak dipengaruhi oleh riwayat infeksi HCV/HBV, selama titer antibodi AAV5 < 678, ABR turun menjadi 69%, efektivitas tetap tinggi kecuali satu pasien dengan antibodi AAV5 tinggi (titer 3212), mayoritas pasien dalam subgrup HCV/HBV berhenti menggunakan FIX eksogen setelah terapi, efek ini bertahan hingga 36 bulan (3 tahun) pasca infus tunggal. Adapun kondisi medis pasien dengan subgrup HCV/HBV setelah follow tahun ke-3 yaitu elevasi ALT pada 5 pasien dalam subgrup (HCV/HBV) dalam 12 minggu pertama, 4 pasien (12.1%) menerima kortikosteroid untuk mengatasi peradangan, 1 kasus hepatocellular carcinoma (tidak disebabkan oleh terapi, 1 Pasien dengan antibodi netralisasi AAV5 tinggi (>3000) tidak menunjukkan ekspresi FIX.

3. Terapi Gen Fidanacogene elaparvovec (Hemofilia B)

Studi awal fase 1/2 oleh George et al., (2017), diketahui kondisi medis pasien yaitu 10 Pria dewasa (≥ 18 thn) dengan Hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL), 7 pasien menggunakan terapi profilaksis rutin FIX, 3 pasien menggunakan terapi FIX on-demand, 1 pasien memiliki arthropathy berat, beberapa pasien memiliki riwayat infeksi yaitu hepatitis C (6 pasien), hepatitis B (4 pasien) dan HIV (1 pasien), serta 4 pasien memiliki fibrosis hati ringan. Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen SPK-9001 yang dikenal sebagai Fidanocogene elaparvovec versi awal, menunjukkan peningkatan aktivitas FIX pada dosis 5 x 10^{11}vg/kg yaitu aktivitas FIX rata-rata setelah terapi 33.7±18,5 IU/dL tercapai dalam 12-14 minggu dan stabil hingga minggu ke-52 (FIX ≥ 36 IU/dL), 9 pasien bebas perdarahan, 8 pasien tidak memerlukan FIX eksogen dan 1 pasien yang memiliki artropati berat mengurangi penggunaan FIX eksogen sebesar 91%. Adapun efek sampingnya ialah respon sel T terhadap kapsid hanya terjadi pada 2 pasien (dikendalikan dengan prednison tanpa kehilangan ekspresi FIX), shedding virus sementara terjadi di cairan tubuh dan terbentuknya antibodi anti AAV. Efek samping lainnya yaitu sakit kepala, nyeri gastrointestinal, mual, diare, memar, infeksi saluran napas atas, sinusitis, dan nyeri sendi. namun tidak ada kejadian yang serius.

Studi lanjutan fase 3 oleh Cuker et al., (2024), diketahui kondisi medis pasien yaitu 45 pria dewasa (≥ 18 thn), hemofilia B berat (FIX ≤ 2 IU/dL), memiliki riwayat terapi profilaksis rutin FIX, 29% pasien hepatitis B, 33% hepatitis C, 2% pasien HIV terkontrol, 13 pasien (29%) memiliki sendi target dan Tanpa inhibitor FIX dan tanpa antibodi anti-AAV. Adapun efektivitas pada penggunaan terapi gen

Fidanocogene elaparvovec, menunjukkan peningkatan aktivitas FIX pada dosis 5 x 10^{11}vg/kg yaitu aktivitas FIX rata-rata FIX ≥26,9 IU/dL dan median FIX ≥22,9 IU/dL pada bulan ke-15 setelah terapi, durasi respons: 80% pasien mempertahankan aktivitas FIX > 5 IU/dL pada bulan ke-24, 12 dari 13 pasien yang memiliki sendi target tidak mengalami perdarahan, mengalami penurunan ABR yang signifikan serta sebagian besar pasien menghentikan terapi profilaksis secara permanen. Adapun efek samping nya yaitu adanya peningkatan ALT pada 28 peserta bersifat ringan dan sementara (ditangani dengan glukokortikoid) dengan waktu awal pemberian antara 11 hingga 123 hari setelah terapi, 34 pasien mengalami AE, 7 pasien mengalami SAE, 2 pasien mengalami perdarahan tukak duodenum, 2 pasien mengalami anemia (terkait perdarahan gastrointestinal) dan semua pasien membentuk antibodi netralisir terhadap AAV.

Dua partisipan yang mengalami perdarahan saluran cerna yang terjadi bersamaan secara temporal dengan terapi glukokortikoid, yang merupakan efek samping yang diketahui jika tidak disertai dengan obat penghambat asam lambung. Tidak ditemukan lagi kejadian perdarahan saluran cerna setelah protokol ditambahkan dengan rekomendasi penggunaan inhibitor pompa proton (proton-pump inhibitors) Cuker et al., (2024).

Dalam uji klinis fase 1–2a serta studi lanjutan jangka panjang, pemberian fidanacogene elaparvovec menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan mempertahankan aktivitas faktor IX pada tingkat yang setara dengan hemofilia ringan hingga normal. Selain itu, terapi ini juga dikaitkan dengan rendahnya angka kejadian perdarahan dan penurunan kebutuhan akan penggunaan faktor IX eksogen.

Efek terapeutik ini diperoleh meskipun menggunakan dosis vektor yang tergolong sangat rendah, yaitu sebesar 5×10^{11} salinan genom vektor per kilogram berat badan.

Cedera hati setelah injeksi AAV adalah fenomena yang sangat umum dalam uji klinis, namun relatif ringan dibandingkan dengan vektor pembawa lainnya. Respons imun akibat cedera hati ini dapat mengurangi tingkat ekspresi transgen. Setelah partikel AAV masuk ke dalam hepatosit, akan bergerak ke wilayah praniklear dan melepaskan kapsidnya, yang kemudian dihancurkan oleh proteasom. Fragmen kapsid yang tersisa dipresentasikan di permukaan sel dan memicu respons imun. Di sisi lain, hepatosit yang membawa AAV juga dapat mengenali invasi virus melalui sensor sitoplasma seperti MDA5, RIG-I, dan MAVS, yang kemudian memicu respons internal dan apoptosis. Partikel AAV dapat menyebabkan cedera hati ringan sekitar 1 minggu setelah pemberian, yang ditandai dengan peningkatan kadar ALT dalam serum darah perifer. Peningkatan ALT ini tampaknya bersifat sementara dan tidak berkaitan dengan penurunan tingkat transgen. Sebagian besar pasien yang mengalami cedera hati menerima pengobatan imunosupresif (Pei et al., 2019).

Keberadaan antibodi penetralisir anti-AAV (NAb) yang sudah ada sebelumnya akibat infeksi alami merupakan pembatas utama terhadap populasi yang dapat menerima terapi gen berbasis AAV. Prevalensi antibodi anti-AAV terhadap berbagai jenis AAV bervariasi di antara berbagai studi dan juga dapat berbeda secara geografis. Meskipun AAV8 telah terbukti lebih bersifat hepatotropik dibandingkan jenis lainnya. Penggunaan AAV yang kurang hepatotropik seperti

AAV5 sebagai kapsid, dengan dosis vektor yang lebih tinggi, masih dapat mencapai tingkat ekspresi yang serupa (Chou et al., 2023).

Dalam studi fase 3, individu dengan antibodi netralisasi terhadap AAV5 yang telah ada sebelumnya juga disertakan, dan data awal menunjukkan bahwa titer antibodi netralisasi hingga 678 tampaknya tidak memengaruhi ekspresi FIX. Telah dibuktikan pada primata non-manusia dengan titer antibodi netralisasi tinggi terhadap AAV5 bahwa adsorpsi imun efektif dalam menurunkan kadar antibodi netralisasi sebelum terapi gen, yang kemudian menghasilkan kadar FIX yang bersifat terapeutik (S. W. Pipe et al., 2023).

Berdasarkan Tabel 4. diketahui bahwa secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi gen AAV, baik untuk hemofilia A maupun B, mampu memberikan manfaat klinis jangka panjang dengan hanya satu kali pemberian**.** Efektivitas ditunjukkan oleh peningkatan kadar faktor pembekuan, penurunan angka perdarahan, serta pengurangan dan penghentian terapi profilaksis rutin. Valoctocogene roxaparvovec untuk hemofilia A menunjukkan bahwa kadar FVIII dapat meningkat hingga puluhan IU/dL dan tetap berada di atas ambang terapeutik (>5 IU/dL) selama bertahun-tahun. Sedangkan pada hemofilia B, terapi dengan etranacogene dezaparvovec dan fidanacogene elaparvovec menghasilkan aktivitas FIX antara 26 IU/dL hingga hampir 40 IU/dL, yang cukup untuk mengubah status hemofilia dari berat menjadi ringan atau bahkan hampir normal secara fungsional. Efek samping yang muncul tergolong ringan dan dapat ditangani dengan terapi pendukung.

Temuan dari berbagai studi ini saling mendukung dan menunjukkan kesinambungan, di mana hasil fase awal diperkuat oleh data jangka panjang dan uji skala besar pada fase 3. Hal ini memperkuat validitas ilmiah dari terapi gen AAV dan menunjukkan potensinya untuk mengubah paradigma pengobatan hemofilia dari pendekatan manajemen berulang menjadi pendekatan berbasis koreksi genetik yang tahan lama.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil kajian literatur terhadap sejumlah penelitian klinis yang membahas terapi gen berbasis Adeno-Associated Virus (AAV) untuk hemofilia, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Terapi gen AAV terbukti efektif meningkatkan pembekuan darah pada pasien hemofilia. Berdasarkan literature review, terapi ini mampu meningkatkan kadar FVIII dan FIX ke tingkat yang cukup untuk mencegah perdarahan, serta menurunkan angka perdarahan dan mengurangi kebutuhan terapi profilaksis.
2. Terapi gen AAV aman digunakan dan tidak menimbulkan efek samping berat. Efek samping yang paling umum adalah peningkatan enzim hati (ALT), yang umumnya ringan dan sementara. Tidak ditemukan efek samping serius seperti hepatotoksisitas berat atau genotoksisitas.
3. Respons terapi gen AAV pada hemofilia A dan B sama-sama baik, namun dengan perbedaan karakteristik. Pada hemofilia A, kadar FVIII cenderung menurun secara bertahap, sedangkan pada hemofilia B, kadar FIX lebih stabil dalam jangka panjang. Kedua jenis terapi menunjukkan keberhasilan dalam mengurangi perdarahan dan menghentikan terapi rutin.

B. Saran

Diharapkan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan studi lebih lanjut mengenai durabilitas ekspresi faktor pembekuan setelah terapi gen AAV dalam jangka panjang, khususnya lebih dari lima tahun pasca terapi. Yang mana masih

belum banyak diteliti secara menyeluruh dan hanya terbatas pada satu atau dua studi dengan cakupan terbatas. Penelitian mendalam juga diperlukan untuk mengeksplorasi penyebab variabilitas respons antar individu, termasuk peran titer antibodi terhadap AAV dan faktor genetik lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

Angriani Winda, Fitrah Afdhal. 2020. *Tinjauan Pustaka: "Adeno-Associated Virus (AAV) Gene Therapy pada Hemofilia: A Systematic Review*. Majalah Kedokteran Andalas Vol. 46, No. 9, , Hal. 1482-1493

Abood, G. M., Dehiol, R. K., & Mones, H. M. 2024. Prevalence of Hemophilia and Clinicodemographic Characteristics of Hemophilic Patients Aged ≤ 18 Years in Thi-Qar, Iraq. *Global Pediatric Health*, *11*.

Achneck, H. E., dkk. 2010. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: From vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation, 122(20), 2068–2077.*

Anguela, X. M., & High, K. A. 2024. Hemophilia B and gene therapy: a new chapter with etranacogene dezaparvovec. *Blood Advances, 8(7), 1796–1803.*

Batty, P., & Lillicrap, D. 2021. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *HemaSphere, 5(3)*.

Budiarty, S., & Nafianti, S. 2020. Menilai Kualitas Hidup Anak Penyandang Hemofilia. *Cermin Dunia Kedokteran, 47(8), 466*.

Chou, S. C., Hsu, Y. C., & Lin, S. W. 2023. Gene therapy for hemophilia, a clinical viewpoint. *Journal of the Formosan Medical Association, 122(11), 1101–1110.*

Cuker, A.,dkk. 2024. Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B. *The New England Journal of Medicine, 391(12), 1108–1118.*

Darman, A. A. A., & Bahraen, R. 2023. Hemofilia: Suatu Kelainan Pada Faktor Pembekuan Darah. *Jurnal Medika Hutama, 02(01), 3299–2205.*

Drygalski, A. Von, dkk. 2019. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal / near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. 3(21).

George, L. A.,dkk. 2017. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *New England Journal of Medicine, 377(23), 2215–2227.*

Hart, D. P., dkk. 2021. Optimizing language for effective communication of gene therapy concepts with hemophilia patients: a qualitative study. Orphanet *Journal of Rare Diseases, 16(1), 1–16.*

KEMENKES. 2021. Kepmenkes RI Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hemofilia. *Kementrian Kesehatan RI, 1–152.*

Klamroth, R.,dkk. 2022. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Human Gene Therapy*, *33*(7–8), 432–441.

Leebeek, F. W. G., & Miesbach, W. (2021). Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood, 138(11), 923–931.*

Lisowski, L., Staber, J. M., Wright, J. F., & Valentino, L. A. 2021. The intersection of vector biology, gene therapy, and hemophilia. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 5(6).*

Long, B. R.,dkk. 2021. Early Phase Clinical Immunogenicity of Valoctocogene Roxaparvovec, an AAV5-Mediated Gene Therapy for Hemophilia A. *Molecular Therapy, 29(2), 597–610.*

Madan, B.,dkk. 2024. Three-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 22(7), 1880–1893.*

Mahlangu, J.,dkk. (2023). Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, *388*(8), 694–705.

Majowicz, A., dkk. 2019. Therapeutic hFIX Activity Achieved after Single AAV5-hFIX Treatment in Hemophilia B Patients and NHPs with Pre-existing Anti-AAV5 NABs. *Molecular Therapy Methods and Clinical Development*, 27–36.

Mariani, E., & Novie, C. 2021. Hemofilia Dalam Gambar. *Perhimpunan Hematologi Dan Transfusi Darah Indonesia Bekerjasama Dengan Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia*, 1–82.

Miesbach, W., Klamroth, R., Oldenburg, J., & Tiede, A. 2022. Gene Therapy for Hemophilia-Opportunities and Risks. *Deutsches Arzteblatt International*, *119*(51–52), 887–894.

Nindya, B., Putri, A., & Rahmadhona, D. 2022. Tinjauan Pustaka : Literature Review Hemofilia. *Jurnal Kedokteran Unram*, *2022*(3), 1125–1139.

Ozelo, M. C.,dkk. 2022. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, *386*(11), 1013–1025.

Pasi, K. J., dkk 2021. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia*, *27*(6), 947–956.

Pasi, K. J., dkk. 2020. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, *382*(1), 29–40.

Pei, X., Han, M., & Zhang, L. 2019. Advances of adeno-associated virus applied in gene therapy to hemophilia from bench work to the clinical use. *Journal of Chinese Medical Association, (2019) 1, 130-136*

Perrin, G. Q., Herzog, R. W., & Markusic, D. M. 2019. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood*, *133*(5), 407–414.

Pipe, S., dkk. 2023. Long-Term Bleeding Protection, Sustained FIX Activity, Reduction of FIX Consumption and Safety of Hemophilia B Gene Therapy: Results from the HOPE-B Trial 3 Years after Administration of a Single Dose of Etranacogene Dezaparvovec in Adult Patients with Se. *Blood*, *142*(Supplement 1), 1055–1055.

Pipe, S. W., dkk. 2023. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *New England Journal of Medicine*, *388*(8), 706–718.

Pittman, D. D.,dkk. 2023. Field Study and Correlative Studies of Factor IX Variant FIX-R338L in Participants Treated with Fidanacogene Elaparvovec. *Thrombosis and Haemostasis*, 912–921.

Quon, D. V, dkk. 2024. Efficacy, safety, and quality of life 4 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A in the phase 3 GENEr8-1 trial. *Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:e102615*

Rangarajan, S.,dkk. 2017. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, *377*(26), 2519–2530.

Rodríguez-Merchán, E. C., De Pablo-Moreno, J. A., & Liras, A. 2021. Gene therapy in hemophilia: Recent advances. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(14), 1–20.

Samelson-Jones, B. J., Small, J. C., & George, L. A. 2024. Roctavian Gene Therapy for Hemophilia A. *Blood Advances*, *8*(19), 5179–5189.

Symington, E., dkk. 2024. Long-term safety and efficacy outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene transfer up to 6 years post-treatment. *Haemophilia*, *30*(2), 320–330.

Thornburg, C. D., Simmons, D. H., & von Drygalski, A. 2023. Evaluating Gene Therapy as a Potential Paradigm Shift in Treating Severe Hemophilia. *BioDrugs*, *37*(5), 595–606.

U.S. FDA Approves Pfizer's BEQVEZ^{TM} (fidanacogene elaparvovec-dzkt), a One-

Time Gene Therapy for Adults with Hemophilia B. 2024. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-beqveztm-fidanacogene-elaparvovec

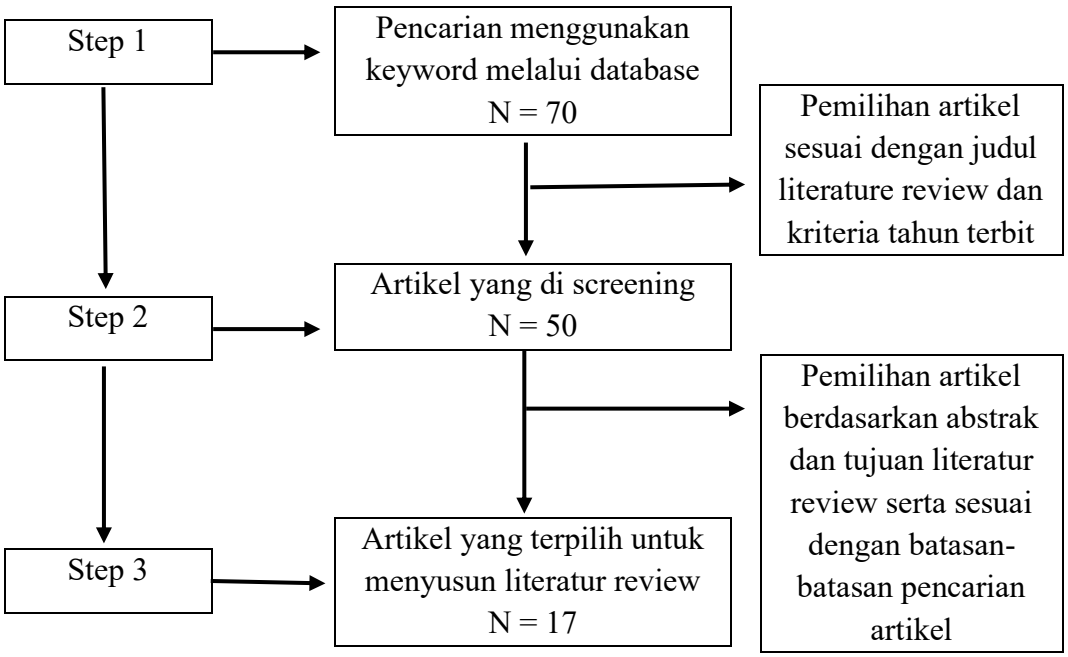
Von Drygalski, A., dkk. 2023. Stable and durable factor IX levels in patients with hemophilia B over 3 years after etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Advances*, *7*(19), 5671–5679.

Von Drygalski, A.,dkk. 2023. Adult Patients with Hemophilia B and with a History of Chronic HCV/HBV Infection Receiving Liver-Directed Gene Therapy Demonstrated Long-Term Bleeding Protection and Sustained FIX Activity: Efficacy and Safety Results from the HOPE-B Trial 3 Years after A. *Blood*, *142*(Supplement 1), 2258–2258.

Zhao, L., Yang, Z., Zheng, M., Shi, L., Gu, M., Liu, G., Miao, F., Chang, Y., Huang, F., & Tang, N. 2024. Recombinant adeno-associated virus 8 vector in gene therapy: Opportunities and challenges. *Genes and Diseases*, *11*(1), 283–293.

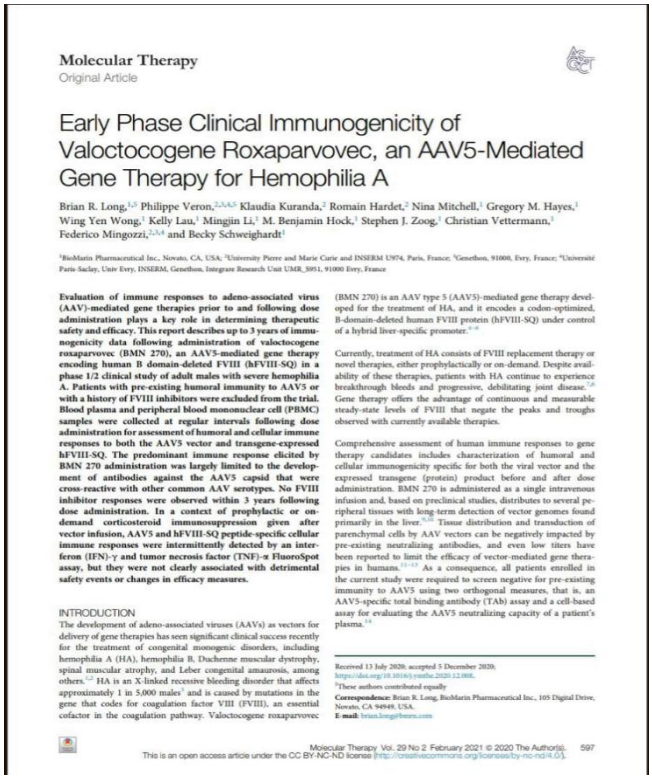
LAMPIRAN

A. Skema Proses Pencarian Artikel



B. Literatur Yang Digunakan Dalam Penelitian

1. Literature Terapi Gen Valoctocogene roxaparvovec



Molecular Therapy
Original Article

Early Phase Clinical Immunogenicity of Valoctocogene Roxaparvovec, an AAV5-Mediated Gene Therapy for Hemophilia A



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 28, 2017 VOL. 377 NO. 26

AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 17, 2022 VOL. 386 NO. 11

Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A

J. Mahlangu, R. Kaczmarek, A. von Drygalski, S. Shapiro, S.-C. Chou, M.C. Ozelo, G. Kenet, F. Peyvandi, M. Wang, B. Madan, N.S. Key, M. Laffan, A.L. Dunn, J. Mason, D.V. Quon, E. Symington, A.D. Leavitt, J. Oldenburg, H. Chambost, M.T. Reding, K. Jayaram, H. Yu, R. Mahajan, K.-M. Chavele, D.B. Reddy, J. Henshaw, T.M. Robinson, W.Y. Wong, and S.W. Pipe, for the GENEr8-1 Trial Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Valoctocogene roxaparvovec delivers a B-domain–deleted factor VIII coding sequence with an adeno-associated virus vector to prevent bleeding in persons with severe hemophilia A. The findings of a phase 3 study of the efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec therapy evaluated after 52 weeks in men with severe hemophilia A have been published previously.

METHODS

We conducted an open-label, single-group, multicenter, phase 3 trial in which 134 men with severe hemophilia A who were receiving factor VIII prophylaxis received a single infusion of 6×10^{13} vector genomes of valoctocogene roxaparvovec per kilogram of body weight. The primary end point was the change from baseline in the annualized rate of treated bleeding events at week 104 after receipt of the infusion. The pharmacokinetics of valoctocogene roxaparvovec were modeled to estimate the bleeding risk relative to the activity of transgene-derived factor VIII.

RESULTS

At week 104, a total of 132 participants, including 112 with data that were prospectively collected at baseline, remained in the study. The mean annualized treated bleeding rate decreased by 84.5% from baseline (P<0.001) among the participants. From week 76 onward, the trajectory of the transgene-derived factor VIII activity showed first-order elimination kinetics; the model-estimated typical half-life of the transgene-derived factor VIII production system was 123 weeks (95% confidence interval, 84 to 232). The risk of joint bleeding was estimated among the trial participants; at a transgene-derived factor VIII level of 5 IU per deciliter measured with chromogenic assay, we expected that participants would have 1.0 episode of joint bleeding per year. At 2 years postinfusion, no new safety signals had emerged and no new serious adverse events related to treatment had occurred.

CONCLUSIONS

The study data show the durability of factor VIII activity and bleeding reduction and the safety profile of valoctocogene roxaparvovec at least 2 years after the gene transfer. Models of the risk of joint bleeding suggest that the relationship between transgene-derived factor VIII activity and bleeding episodes is similar to that reported with the use of epidemiologic data for persons with mild-to-moderate hemophilia A. (Funded by BioMarin Pharmaceutical; GENEr8-1 ClinicalTrials.gov number, NCT03370913.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Mahlangu can be contacted at johnny.mahlangu@nhls.ac.za or at the Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, 7 York Rd., Parktown 2194, Johannesburg, South Africa.

*A list of the members of the GENEr8-1 Trial Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2023;388:694-705.
DOI: 10.1056/NEJMoa2211075
Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine is produced by NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.
Downloaded from nejm.org on March 20, 2025. For personal use only.
No other uses without permission. Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Received: 1 August 2024 | Revised: 17 October 2024 | Accepted: 21 October 2024
https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102615

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy, safety, and quality of life 4 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A in the phase 3 GENEr8-1 trial

Andrew D. Leavitt[1] | Johnny Mahlangu[2] | Priyanka Raheja[3] | Emily Symington[4] | Doris V. Quon[5] | Adam Giermasz[6] | Maria Fernanda López Fernández[7] | Gili Kenet[8] | Gillian Lowe[9] | Nigel S. Key[10] | Carolyn M. Millar[11,12] | Steven W. Pipe[13] | Bella Madan[14] | Sheng-Chieh Chou[15] | Robert Klamroth[16,17] | Jane Mason[18,19] | Hervé Chambost[20] | Flora Peyvandi[21,22] | Elaine Majerus[23] | Dominic Pepperell[24] | Christine Rivat[25] | Hua Yu[25] | Tara M. Robinson[25] | Margareth C. Ozelo[26]

[1]Adult Hemophilia Treatment Center, Department of Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA
[2]Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand and National Health Laboratory Service, Johannesburg, South Africa
[3]The Royal London Hospital Haemophilia Centre, Barts Health National Health Service Trust, London, United Kingdom
[4]Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom
[5]Orthopaedic Hemophilia Treatment Center, Los Angeles, California, USA
[6]Hemophilia Treatment Center, University of California Davis, Sacramento, California, USA
[7]Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain
[8]The National Hemophilia Center and Amalia Biron Research Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
[9]West Midlands Adult Haemophilia Comprehensive Care Centre, University Hospitals Birmingham National Health Service Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom
[10]University of North Carolina Blood Research Center, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA
[11]Centre for Haematology, Imperial College London, London, United Kingdom
[12]Imperial College Healthcare National Health Service Trust, London, United Kingdom
[13]Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA
[14]Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom
[15]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
[16]Vascular Medicine and Haemostaseology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany
[17]Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Hospital Bonn, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Germany
[18]Queensland Haemophilia Centre, Cancer Care Services, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
[19]University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia
[20]Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Department of Pediatric Hematology Oncology, Children Hospital La Timone & Aix Marseille University, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national de la recherche agronomique, Centre recherche en CardioVasculaire et Nutrition, Marseille, France
[21]Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italy
[22]Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy
[23]Department of Medicine, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri, USA
[24]Department of Haematology, Fiona Stanley Hospital, Murdoch, Western Australia, Australia

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society on Thrombosis and Haemostasis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Received: 3 November 2023 | Revised: 2 April 2024 | Accepted: 3 April 2024
https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.04.001

ORIGINAL ARTICLE

Three-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A

Bella Madan[1] | Margareth C. Ozelo[2] | Priyanka Raheja[3] | Emily Symington[4] | Doris V. Quon[5] | Andrew D. Leavitt[6] | Steven W. Pipe[7] | Gillian Lowe[8] | Gili Kenet[9] | Mark T. Reding[10] | Jane Mason[11,12] | Michael Wang[13] | Annette von Drygalski[14] | Robert Klamroth[15,16] | Susan Shapiro[17,18,19] | Hervé Chambost[20] | Amy L. Dunn[21] | Johannes Oldenburg[22] | Sheng-Chieh Chou[23] | Flora Peyvandi[24,25] | Carolyn M. Millar[26,27] | Dane Osmond[28] | Hua Yu[28] | Ebony Dashiell-Aje[28] | Tara M. Robinson[28] | Johnny Mahlangu[29]

[1]Centre for Haemostasis and Thrombosis, Guy's and St Thomas' National Health Service Trust, London, United Kingdom
[2]Hemocentro University of Campinas, Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil
[3]Haemophilia Centre, Royal London Hospital, Barts Health National Health Service Trust, London, United Kingdom
[4]Haemophilia Centre, Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom
[5]Orthopaedic Hemophilia Treatment Center, Los Angeles, California, USA
[6]Hemophilia Treatment Center, University of California San Francisco, San Francisco, California, USA
[7]Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA
[8]West Midlands Adult Haemophilia Comprehensive Care Centre, University Hospitals Birmingham National Health Service Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom
[9]The National Hemophilia Center and Amalia Biron Research Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
[10]Center for Bleeding and Clotting Disorders, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA
[11]Queensland Haemophilia Centre, Cancer Care Services, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
[12]School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia
[13]Hemophilia and Thrombosis Center, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA
[14]Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, California, USA
[15]Vascular Medicine and Haemostaseology, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany
[16]Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Hospital Bonn, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Germany
[17]Blood Theme Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals National Health Service Foundation Trust, Oxford, United Kingdom
[18]Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
[19]Oxford National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, Oxford, United Kingdom
[20]AP-HM, Department of Pediatric Hematology Oncology, Children Hospital La Timone & Aix Marseille University, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national de la recherche agronomique, Centre recherche en CardioVasculaire et Nutrition, Marseille, France
[21]The Division of Hematology, Oncology, and Blood and Marrow Transplantation at Nationwide Children's Hospital and Ohio State University College of Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Manuscript handled by: Ton Lisman
Final decision: Ton Lisman, 3 April 2024

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of International Society on Thrombosis and Haemostasis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Received: 2 March 2021 | Revised: 30 June 2021 | Accepted: 25 July 2021
DOI: 10.1111/hae.14391

ORIGINAL ARTICLE
Clinical haemophilia

Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A

K John Pasi[1] | Michael Laffan[2] | Savita Rangarajan[3] | Tara M Robinson[4] | Nina Mitchell[4] | Will Lester[5] | Emily Symington[6] | Bella Madan[7] | Xinqun Yang[4] | Benjamin Kim[4] | Glenn F Pierce[8] | Wing Yen Wong[4]

[1] Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London, UK
[2] Centre for Haematology, Imperial College London, London, UK
[3] University Hospital Southampton, Southampton, UK
[4] BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, California, USA
[5] University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK
[6] Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK
[7] Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
[8] Consultant, La Jolla, California, USA

Correspondence
Michael Laffan, Centre for Haematology, Imperial College London, London, UK.
Email: m.laffan@imperial.ac.uk

[Correction added on 28 August 2021, after first online publication: The copyright line was changed.]

Abstract

Introduction: Valoctocogene roxaparvovec is an investigational AAV5-based factor VIII (FVIII) gene therapy that has demonstrated sustained clinical benefit in people with severe haemophilia A.

Aim: To report safety, tolerability, efficacy, and quality of life (QOL) among participants who received valoctocogene roxaparvovec in a phase 1/2 clinical study (NCT02576795).

Methods: Men ≥18 years of age with severe haemophilia A (FVIII ≤1 IU/dl) without history of FVIII inhibitors or anti-AAV5 antibodies received a single infusion of valoctocogene roxaparvovec and were followed for 5 years (6×10^{13} vg/kg dose, n = 7) and 4 years (4×10^{13} vg/kg dose, n = 6).

Results: Over the past 2 years, few adverse events and no FVIII inhibitors were reported. Per chromogenic substrate (CSA) assay at years 5 and 4, four of seven and three of six participants in the 6×10^{13} and 4×10^{13} vg/kg cohorts, respectively, maintained median FVIII levels >5 IU/dl, corresponding to mild haemophilia. By regression analysis, rate of change in FVIII activity was -0.14 (95% confidence interval [CI]: -.32 to .03) IU/dl/wk in the 6×10^{13} vg/kg cohort in year 5 and -.06 (95% CI: -.14 to .01) IU/dl/wk in the 4×10^{13} vg/kg cohort in year 4. No participants resumed FVIII prophylaxis, and eight of 13 participants reported zero bleeds in the past 2 years. Improved QOL from baseline persisted in the 6×10^{13} vg/kg cohort; all six Haemo-QOL-A domain scores increased. For the 4×10^{13} vg/kg cohort, high baseline Haemo-QOL-A scores persisted.

Conclusion: These results demonstrate transgene expression and haemostatic response for up to 5 years in individuals with haemophilia A.

KEYWORDS
haemophilia A, factor VIII, genetic therapy, haemostasis, quality of life

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2021 The Authors. Haemophilia published by John Wiley & Sons Ltd.

Check for updates

Received: 21 August 2023 | Revised: 7 December 2023 | Accepted: 30 December 2023

DOI: 10.1111/hae.14936

Haemophilia WFH WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Clinical haemophilia

Long-term safety and efficacy outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene transfer up to 6 years post-treatment

Emily Symington[1] | Savita Rangarajan[2] | Will Lester[3] | Bella Madan[4] | Glenn F. Pierce[5] | Priyanka Raheja[6] | Tara M. Robinson[7] | Dane Osmond[7] | Chris B. Russell[7] | Christian Vettermann[7] | Suresh K. Agarwal[7] | Mingjin Li[7] | Wing Yen Wong[7] | Michael Laffan[8]

[1]Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

[2]Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

[3]University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK

[4]Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

[5]Independent Consultant, La Jolla, California, USA

[6]Haemophilia Centre Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK

[7]BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, California, USA

[8]Centre for Haematology, Imperial College London, London, UK

Correspondence
Emily Symington, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, UK.
Email: emily.symington1@nhs.net

Funding information
BioMarin Pharmaceutical

Abstract

Introduction: Valoctocogene roxaparvovec uses an adeno-associated virus serotype 5 (AAV5) vector to transfer a factor VIII (FVIII) coding sequence to individuals with severe haemophilia A, providing bleeding protection.

Aim: To assess safety and efficacy of valoctocogene roxaparvovec 5–6 years post-treatment.

Methods: In a phase 1/2 trial, adult male participants with severe haemophilia A (FVIII ≤1 IU/dL) without FVIII inhibitors or anti-AAV5 antibodies received valoctocogene roxaparvovec and were followed for 6 (6×10^{13} vg/kg; $n = 7$) and 5 (4×10^{13} vg/kg; $n = 6$) years. Safety, including investigation of potential associations between a malignancy and gene therapy, and efficacy are reported.

Results: No new treatment-related safety signals emerged. During year 6, a participant in the 6×10^{13} vg/kg cohort was diagnosed with grade 2 parotid gland acinar cell carcinoma; definitive treatment was uncomplicated parotidectomy with lymph node dissection. Target enrichment sequencing of tumour and adjacent healthy tissue revealed low vector integration (8.25×10^{-5} per diploid cell). Integrations were not elevated in tumour samples, no insertions appeared to drive tumorigenesis, and no clonal expansion of integration-containing cells occurred. During all follow-ups, >90% decreases from baseline in annualised treated bleeds and FVIII infusion rates were maintained. At the end of years 6 and 5, mean FVIII activity (chromogenic assay) was 9.8 IU/dL (median, 5.6 IU/dL) and 7.6 IU/dL (median, 7.1 IU/dL) for the 6×10^{13} and 4×10^{13} vg/kg cohorts, respectively, representing proportionally smaller year-over-year declines than earlier timepoints.

Conclusions: Valoctocogene roxaparvovec safety and efficacy profiles remain largely unchanged; genomic investigations showed no association with a parotid tumour.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2024 The Authors. *Haemophilia* published by John Wiley & Sons Ltd.

2. Literature Terapi Gen Etranacogene dezaparvovec



Check for updates

ELSEVIER

Blood 142 (2023) 1055–1057

The 65th ASH Annual Meeting Abstracts

ORAL ABSTRACTS

801.GENE THERAPIES

Long-Term Bleeding Protection, Sustained FIX Activity, Reduction of FIX Consumption and Safety of Hemophilia B Gene Therapy: Results from the HOPE-B Trial 3 Years after Administration of a Single Dose of Etranacogene Dezaparvovec in Adult Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B

Steven Pipe, MD[1], Paul van der Valk, MD[2], Peter Verhamme[3], Peter Kampmann[4], Frank W.G. Leebeek, MD PhD[5], Michiel Coppens, MD[6,7], Karina Meijer, MD PhD[8], Priyanka Raheja[9], Nigel S. Key, MD[10], Nathan Visweshwar, MD[11], Guy Young, MD[12], Richard S. Lemons, MDPhD[13], Robert Klamroth, MD[14], Wolfgang Miesbach, MD[15], Jan Astermark[16,17], Niamh O'Connell[18], Rashid Saeed Kazmi, MBBS, FRCP, FRCPath[19], Nicholas Galante, PhD[20], Sandra LeQuellec, PhD[20], Paul Monahan[20], Cedric R. Hermans, MD PhD[21]

[1] University of Michigan, Ann Arbor, MI
[2] Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands
[3] University Hospitals Leuven, Belgium, Leuven, Belgium
[4] Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
[5] Department of Haematology, Erasmus University Medical Center-Erasmus MC, Rotterdam, Rotterdam, Netherlands
[6] Amsterdam University Medical Centers, Department of Vascular Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
[7] Amsterdam Cardiovascular Sciences, Pulmonary Hypertension & Thrombosis, Amsterdam, Netherlands
[8] Department of Hematology, University Medical Center Groningen, Groningen, Groningen, Netherlands
[9] Royal London Haemophilia Centre, Bart health NHS trust, London, United Kingdom
[10] UNC Blood Reserach Center, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC
[11] University of South Florida, Tampa, FL
[12] Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA
[13] University of Utah, Salt Lake City, UT
[14] Internal Medicine, Vascular Medicine and Coagulation Disorders, Vivantes Clinic Friedrichshain, Berlin, Germany
[15] Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany
[16] Department of Hematology, Oncology and Radiation Physics, Skane University Hospital, Malmo, Sweden
[17] Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden
[18] National Coagulation Centre, St James's Hospital, Dublin, Dublin, Ireland
[19] University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, United Kingdom
[20] CSL Behring, King of Prussia, PA
[21] Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, BEL

Introduction: Etranacogene dezaparvovec (formerly AMT-061) is the first approved gene therapy for hemophilia B in the US and Europe. It is an adeno-associated virus serotype 5 (AAV5) vector containing a codon-optimized, highly active factor IX (FIX) Padua R338L transgene under the control of the liver-specific promoter LP-1. The pivotal phase 3 HOPE-B clinical trial (NCT03569891) of etranacogene dezaparvovec demonstrated superiority of bleeding protection compared to standard of care FIX prophylaxis up to 24 months post-treatment; long-term follow-up from Year 2 post-administration onward is currently ongoing.

Aim: To report long-term efficacy and safety data of etranacogene dezaparvovec from the HOPE-B trial over a period of 3 years post-treatment.

Methods: In this pivotal phase 3 open-label, single-arm trial, adult male participants with severe or moderately severe hemophilia B (FIX ≤2%), with or without preexisting AAV5 neutralizing antibodies (NAbs), were infused with a single dose (2×10^{13} gc/kg) of etranacogene dezaparvovec, following a ≥6-month lead-in period of receiving their usual FIX prophylaxis. Efficacy (bleeding rates, aPTT-based FIX activity levels, FIX consumption) and safety data (adverse events [AEs]) during Years 1, 2, and 3 post-treatment with etranacogene dezaparvovec are reported.

Results: Of 54 participants who received etranacogene dezaparvovec, 52 completed 36 months of follow-up.

© 2023 by The American Society of Hematology

Downloaded from http://ashpublications.org/blood/article-pdf/142/Supplement 1/1055/2094698/blood.2023-179569-main.pdf by guest on 19 May 2025



Check for updates

ELSEVIER

Blood 142 (2023) 2258–2259

The 65th ASH Annual Meeting Abstracts

POSTER ABSTRACTS

801.GENE THERAPIES

Adult Patients with Hemophilia B and with a History of Chronic HCV/HBV Infection Receiving Liver-Directed Gene Therapy Demonstrated Long-Term Bleeding Protection and Sustained FIX Activity: Efficacy and Safety Results from the HOPE-B Trial 3 Years after Administration of a Single Dose of Etranacogene Dezaparvovec

Annette von Drygalski, MDPharmD[1], Niamh O'Connell[2], Peter Verhamme[3], Karina Meijer, MD PhD[4], Paul van der Valk, MD[5], Rashid Saeed Kazmi, MBBS, FRCP, FRCPath[6], Priyanka Raheja[7], Nicholas Galante, PhD[8], Sandra LeQuellec, PhD[8], Rachel Church[8], Samantha Lucas, BS[8], Giancarlo Castaman, MD[9], Paul Monahan[8]

[1] Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of California San Diego, SAN DIEGO, CA
[2] National Coagulation Centre, St James's Hospital, Dublin, Dublin, Ireland
[3] University Hospitals Leuven, Belgium, Leuven, Belgium
[4] Department of Hematology, University Medical Center Groningen, Groningen, Groningen, Netherlands
[5] Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands
[6] University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, United Kingdom
[7] Royal London Haemophilia Centre, Bart health NHS trust, London, United Kingdom
[8] CSL Behring, King of Prussia, PA
[9] SOD Malattie Emorragiche, AOU Careggi, Firenze, Italy

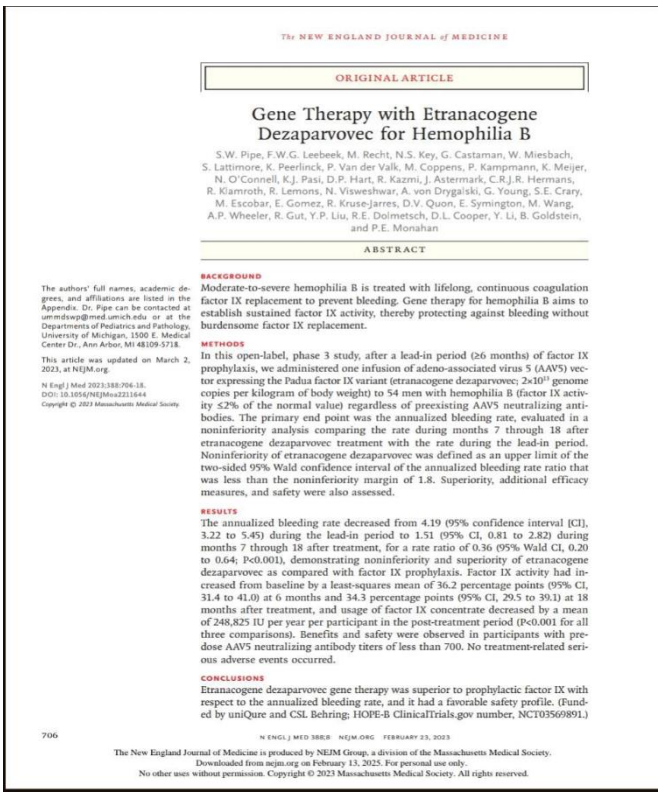
Introduction:
Liver-targeted recombinant adeno-associated virus (rAAV) gene therapy for hemophilia B has recently become a real-world therapeutic option for an adult population burdened with prevalent co-morbid chronic hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV). The pivotal phase 3 HOPE-B trial (NCT03489291) evaluated the efficacy and safety of etranacogene dezaparvovec (CSL222, formerly AMT-061), an AAV5 vector, containing a codon-optimized, highly active factor IX (FIX) Padua R338L transgene under the control of the liver-specific promoter LP-1. Here we evaluate the efficacy and safety of etranacogene dezaparvovec in the subset of HOPE-B participants with a history of chronic HCV and/or HBV.

Methods:
Adult male participants with hemophilia B (FIX ≤2%), were infused with a single dose of etranacogene dezaparvovec (2×10^{13} gc/kg), following a ≥6-month lead-in period receiving their usual FIX prophylaxis. Relevant exclusion criteria included baseline liver chemistries > 2X the upper limit of normal (ULN); active HCV (HCV RNA detectable), HBV (HBV DNA detectable or HBV sAg reactive) or uncontrolled HIV infection; or advanced liver fibrosis (FibroScan™ score of ≥9 kPa). Regular liver ultrasound screening, serum chemistries, and alphafetoprotein (AFP) were collected along with FIX expression and bleeding data. During the first months post-treatment, alanine aminotransferase (ALT) increase to 2X the subject's baseline or >ULN was treated with a per-protocol tapering course of oral corticosteroids.

Results:
Among 54 HOPE-B trial participants, 31 (57.4%) had history of co-morbid chronic HCV, without active disease and with undetectable HCV RNA. Of these 31 subjects, 7 had a history of chronic HBV infection without active disease (HBV DNA undetectable; HBV sAg neg). Two subjects were HCV/HIV co-infected (HIV DNA neg; CD4+ T-cell count >200). Two subjects were HBV+ (HBV env AB reactive, HBV sAg non-reactive, HBV DNA undetectable)/HCV-/HIV-.
The mean age in the HCV+ and/or HBV+ subgroup (HCBV n=33) was 50.0 years (range 31-75). All HCBV participants had central lab (CL) ALT <ULN (ULN=41 U/L) on the day of dosing except one subject who had a CL ALT of 48 U/L. The mean screening fibroscan (liver elastography) score for this subgroup was 5.2 kPa (range 2.8-8.0). In HCBV participants 16/33 (48.5%) had pre-existing AAV5 neutralizing antibodies (NAb), with titers ranging from 8.5-3232; all NAb+ HCBV patients had titer ≤678 except one participant who had a titer of 3212 and never demonstrated FIX expression; as a result his prophylactic FIX infusions were never discontinued and his efficacy outcomes reflect exogenous FIX therapy. One HCBV participant returned to continuous routine prophylaxis 30 months post treatment.
In the HOPE-B trial 11/54 (20.4%) of participants had 12 adverse events of ALT elevation of 2X above baseline or >ULN within 12 weeks after etranacogene dezaparvovec treatment, which triggered immunosuppressive therapy with corticosteroids in 9/54

© 2023 by The American Society of Hematology

Downloaded from http://ashpublications.org/blood/article-pdf/142/Supplement 1/2258/2096362/blood.2023-179569-main.pdf by guest on 19 May 2025



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B

S.W. Pipe, F.W.G. Leebeek, M. Recht, N.S. Key, G. Castaman, W. Miesbach, S. Lattimore, K. Peerlinck, P. Van der Valk, M. Coppens, P. Kampmann, K. Meijer, N. O'Connell, K.J. Pasi, D.P. Hart, R. Kazmi, J. Astermark, C.R.J.R. Hermans, R. Klamroth, R. Lemons, N. Visweshwar, A. von Drygalski, G. Young, S.E. Crary, M. Escobar, E. Gomez, R. Kruse-Jarres, D.V. Quon, E. Symington, M. Wang, A.P. Wheeler, R. Gut, Y.P. Liu, R.E. Dolmetsch, D.L. Cooper, Y. Li, B. Goldstein, and P.E. Monahan

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Pipe can be contacted at umrndswp@med.umich.edu or at the Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, 1500 E. Medical Center Dr., Ann Arbor, MI 48109-5718.

This article was updated on March 2, 2023, at NEJM.org.

N Engl J Med 2023;388:706-18.
DOI: 10.1056/NEJMoa2211644

Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

ABSTRACT

BACKGROUND

Moderate-to-severe hemophilia B is treated with lifelong, continuous coagulation factor IX replacement to prevent bleeding. Gene therapy for hemophilia B aims to establish sustained factor IX activity, thereby protecting against bleeding without burdensome factor IX replacement.

METHODS

In this open-label, phase 3 study, after a lead-in period (≥6 months) of factor IX prophylaxis, we administered one infusion of adeno-associated virus 5 (AAV5) vector expressing the Padua factor IX variant (etranacogene dezaparvovec; 2×10^{13} genome copies per kilogram of body weight) to 54 men with hemophilia B (factor IX activity ≤2% of the normal value) regardless of preexisting AAV5 neutralizing antibodies. The primary end point was the annualized bleeding rate, evaluated in a noninferiority analysis comparing the rate during months 7 through 18 after etranacogene dezaparvovec treatment with the rate during the lead-in period. Noninferiority of etranacogene dezaparvovec was defined as an upper limit of the two-sided 95% Wald confidence interval of the annualized bleeding rate ratio that was less than the noninferiority margin of 1.8. Superiority, additional efficacy measures, and safety were also assessed.

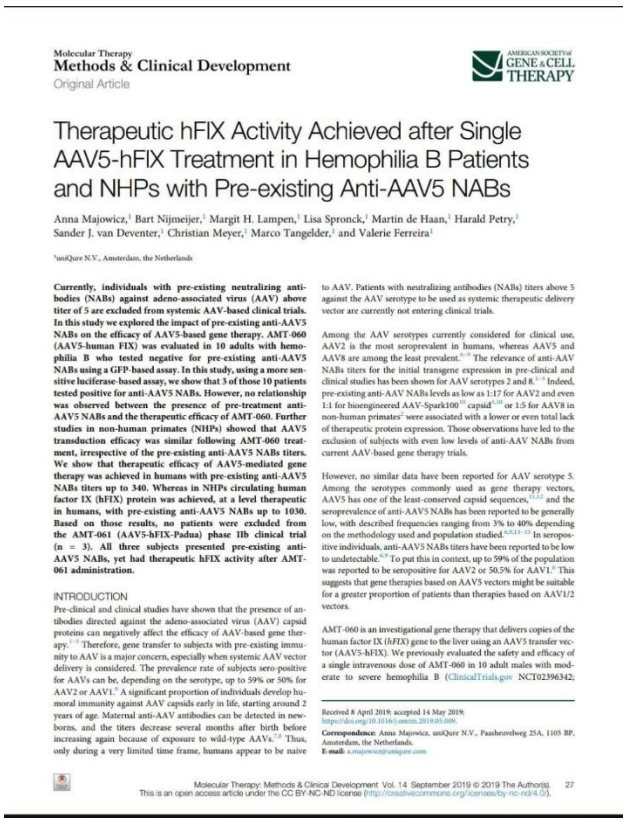
RESULTS

The annualized bleeding rate decreased from 4.19 (95% confidence interval [CI], 3.22 to 5.45) during the lead-in period to 1.51 (95% CI, 0.81 to 2.82) during months 7 through 18 after treatment, for a rate ratio of 0.36 (95% Wald CI, 0.20 to 0.64; P<0.001), demonstrating noninferiority and superiority of etranacogene dezaparvovec as compared with factor IX prophylaxis. Factor IX activity had increased from baseline by a least-squares mean of 36.2 percentage points (95% CI, 31.4 to 41.0) at 6 months and 34.3 percentage points (95% CI, 29.5 to 39.1) at 18 months after treatment, and usage of factor IX concentrate decreased by a mean of 248,825 IU per year per participant in the post-treatment period (P<0.001 for all three comparisons). Benefits and safety were observed in participants with predose AAV5 neutralizing antibody titers of less than 700. No treatment-related serious adverse events occurred.

CONCLUSIONS

Etranacogene dezaparvovec gene therapy was superior to prophylactic factor IX with respect to the annualized bleeding rate, and it had a favorable safety profile. (Funded by uniQure and CSL Behring; HOPE-B ClinicalTrials.gov number, NCT03569891.)

The New England Journal of Medicine is produced by NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.
Downloaded from nejm.org on February 13, 2025. For personal use only.
No other uses without permission. Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



Molecular Therapy
Methods & Clinical Development
Original Article

AMERICAN SOCIETY of GENE & CELL THERAPY

Therapeutic hFIX Activity Achieved after Single AAV5-hFIX Treatment in Hemophilia B Patients and NHPs with Pre-existing Anti-AAV5 NABs

Anna Majowicz,[1] Bart Nijmeijer,[1] Margit H. Lampen,[1] Lisa Spronck,[1] Martin de Haan,[1] Harald Petry,[1] Sander J. van Deventer,[1] Christian Meyer,[1] Marco Tangelder,[1] and Valerie Ferreira[1]

[1]uniQure N.V., Amsterdam, the Netherlands

Currently, individuals with pre-existing neutralizing antibodies (NABs) against adeno-associated virus (AAV) above titer of 5 are excluded from systemic AAV-based clinical trials. In this study we explored the impact of pre-existing anti-AAV5 NABs on the efficacy of AAV5-based gene therapy. AMT-060 (AAV5-human FIX) was evaluated in 10 adults with hemophilia B who tested negative for pre-existing anti-AAV5 NABs using a GFP-based assay. In this study, using a more sensitive luciferase-based assay, we show that 3 of those 10 patients tested positive for anti-AAV5 NABs. However, no relationship was observed between the presence of pre-treatment anti-AAV5 NABs and the therapeutic efficacy of AMT-060. Further studies in non-human primates (NHPs) showed that AAV5 transduction efficacy was similar following AMT-060 treatment, irrespective of the pre-existing anti-AAV5 NABs titers. We show that therapeutic efficacy of AAV5-mediated gene therapy was achieved in humans with pre-existing anti-AAV5 NABs titers up to 340. Whereas in NHPs circulating human factor IX (hFIX) protein was achieved, at a level therapeutic in humans, with pre-existing anti-AAV5 NABs up to 1030. Based on those results, no patients were excluded from the AMT-061 (AAV5-hFIX-Padua) phase IIb clinical trial (n = 3). All three subjects presented pre-existing anti-AAV5 NABs, yet had therapeutic hFIX activity after AMT-061 administration.

INTRODUCTION

Pre-clinical and clinical studies have shown that the presence of antibodies directed against the adeno-associated virus (AAV) capsid proteins can negatively affect the efficacy of AAV-based gene therapy.[1–3] Therefore, gene transfer to subjects with pre-existing immunity to AAV is a major concern, especially when systemic AAV vector delivery is considered. The prevalence rate of subjects sero-positive for AAVs can be, depending on the serotype, up to 59% or 50% for AAV2 or AAV1.[4] A significant proportion of individuals develop humoral immunity against AAV capsids early in life, starting around 2 years of age. Maternal anti-AAV antibodies can be detected in newborns, and the titers decrease several months after birth before increasing again because of exposure to wild-type AAVs.[2,5] Thus, only during a very limited time frame, humans appear to be naive to AAV. Patients with neutralizing antibodies (NABs) titers above 5 against the AAV serotype to be used as systemic therapeutic delivery vector are currently not entering clinical trials.

Among the AAV serotypes currently considered for clinical use, AAV2 is the most seroprevalent in humans, whereas AAV5 and AAV8 are among the least prevalent.[2–5] The relevance of anti-AAV NABs titers for the initial transgene expression in pre-clinical and clinical studies has been shown for AAV serotypes 2 and 8.[3–5] Indeed, pre-existing anti-AAV NABs levels as low as 1:17 for AAV2 and even 1:1 for bioengineered AAV-Spark100[15] capsid[2,10] or 1:5 for AAV8 in non-human primates[7] were associated with a lower or even total lack of therapeutic protein expression. Those observations have led to the exclusion of subjects with even low levels of anti-AAV NABs from current AAV-based gene therapy trials.

However, no similar data have been reported for AAV serotype 5. Among the serotypes commonly used as gene therapy vectors, AAV5 has one of the least-conserved capsid sequences,[11,12] and the seroprevalence of anti-AAV5 NABs has been reported to be generally low, with described frequencies ranging from 3% to 40% depending on the methodology used and population studied.[5,9,13–15] In seropositive individuals, anti-AAV5 NABs titers have been reported to be low to undetectable.[8,9] To put this in context, up to 59% of the population was reported to be seropositive for AAV2 or 50.5% for AAV1.[4] This suggests that gene therapies based on AAV5 vectors might be suitable for a greater proportion of patients than therapies based on AAV1/2 vectors.

AMT-060 is an investigational gene therapy that delivers copies of the human factor IX (*hFIX*) gene to the liver using an AAV5 transfer vector (AAV5-hFIX). We previously evaluated the safety and efficacy of a single intravenous dose of AMT-060 in 10 adult males with moderate to severe hemophilia B (ClinicalTrials.gov NCT02396342;

Received 8 April 2019; accepted 14 May 2019.
https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.05.009.

Correspondence: Anna Majowicz, uniQure N.V., Paasheuvelweg 25A, 1105 BP, Amsterdam, the Netherlands.
E-mail: a.majowicz@uniqure.com

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

REGULAR ARTICLE

blood advances

Check for updates

Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B

Annette Von Drygalski,[1] Adam Giermasz,[2] Giancarlo Castaman,[3] Nigel S. Key,[4] Susan Lattimore,[5] Frank W. G. Leebeek,[6] Wolfgang Miesbach,[7] Michael Recht,[5] Alison Long,[8] Robert Gut,[8] Eileen K. Sawyer,[8] and Steven W. Pipe[9]

[1]Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California San Diego, San Diego, CA; [2]Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Hemophilia Treatment Center, University of California Davis, Sacramento, CA; [3]Careggi University Hospital, Florence, Italy; [4]Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC; [5]The Hemophilia Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR; [6]Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; [7]Department of Hemostaseology and Hemophilia Center, Medical Clinic 2, Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; [8]uniQure Inc, Lexington, MA; and [9]Department of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI

Downloaded from http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/3/21/3241/1792569/advancesadv2019000811.pdf by guest on 20 March 2025

Key Points

- Etranacogene dezaparvovec resulted in clinically relevant increases in FIX activity in severe/moderately severe hemophilia B over 6 months.
- Etranacogene dezaparvovec eliminated bleeding and need for FIX replacement in patients with preexisting anti-AAV5 neutralizing antibodies.

Etranacogene dezaparvovec (AMT-061) is a recombinant AAV5 vector including a gene cassette containing the factor IX (FIX) Padua variant under the control of a liver-specific promoter. A phase 2b study was conducted to confirm that a single dose of 2×10^{13} genome copies per kilogram of etranacogene dezaparvovec will result in FIX activity ≥5% 6 weeks after dosing. Secondary end points included FIX activity at other time points, bleed frequency, FIX replacement, and safety. Etranacogene dezaparvovec was administered as a single IV infusion to 3 adults with severe to moderately severe hemophilia B. Before treatment, participants had low levels of preexisting neutralizing antibodies to AAV5. This article reports a planned 26-week interim assessment. At week 6, mean FIX activity was 31% (23.9%-37.8%), increasing to 47% (33.2%-57.0%) at 26 weeks, with 2 subjects exhibiting sustained activity >40%. Consistent with the FIX activity, etranacogene dezaparvovec was associated with a complete bleed cessation with no need for FIX replacement therapy up to 26 weeks. Etranacogene dezaparvovec was generally well tolerated. No clinically significant elevations in levels of liver enzymes or inflammatory markers were observed, and no use of corticosteroids related to treatment was required. In individuals with severe to moderately severe hemophilia B, etranacogene dezaparvovec resulted in clinically relevant increases in FIX activity, cessation of bleeds, and abrogation of the need for FIX replacement, despite the presence of preexisting anti-AAV5 neutralizing antibodies detected by using a highly sensitive luciferase assay. Consistency of results in the 3 participants supported an expanded evaluation of the safety/efficacy of etranacogene dezaparvovec in the HOPE-B (Health Outcomes With Padua Gene; Evaluation in Hemophilia-B) phase 3 trial. The current trial was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT03489291.

Introduction

The current standard of care for people with hemophilia B (PWH), namely exogenous clotting factor replacement, has undergone improvements over recent decades but remains suboptimal in terms of progressive joint damage, the potential for inhibitor development, poor compliance with therapy, and reduced quality of life due to the need for lifelong injections.[1] Gene therapy is an attractive therapeutic strategy for PWH because it addresses these limitations by offering the potential for stable long-term expression of endogenous clotting factor activity with a single treatment. Studies have indicated that

Submitted 8 August 2019; accepted 16 September 2019. DOI 10.1182/bloodadvances.2019000811.

© 2019 by The American Society of Hematology

The full-text version of this article contains a data supplement.

REGULAR ARTICLE

blood advances

Check for updates

Stable and durable factor IX levels in patients with hemophilia B over 3 years after etranacogene dezaparvovec gene therapy

Annette von Drygalski,[1] Esteban Gomez,[2] Adam Giermasz,[3] Giancarlo Castaman,[4] Nigel S. Key,[5] Susan U. Lattimore,[6] Frank W. G. Leebeek,[7] Wolfgang A. Miesbach,[8] Michael Recht,[9,10] Robert Gut,[11] Ricardo Dolmetsch,[11] Paul E. Monahan,[12] Sandra Le Quellec,[13] and Steven W. Pipe[14]

[1]Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California San Diego, San Diego, CA; [2]Center for Inherited Blood Disorders, Orange, CA; [3]Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Hemophilia Treatment Center, University of California Davis, Sacramento, CA; [4]Center for Bleeding Disorders, Department of Oncology, Careggi University Hospital, Florence, Italy; [5]Division of Hematology and Blood Research Center, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC; [6]The Hemophilia Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR; [7]Department of Hematology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; [8]Department of Hemostaseology and Hemophilia Center, Medical Clinic 2, Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; [9]American Thrombosis and Hemostasis Network, Rochester, NY; [10]Hemophilia Treatment Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT; [11]uniQure Inc, Lexington, MA; [12]CSL Behring, King of Prussia, PA; [13]CSL Behring Europe, Hattersheim am Main, Germany; and [14]Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI

Downloaded from http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/7/19/5671/2061064/advances_adv-2022-008886-main.pdf by guest on 20 March 2025

Key Points

- Etranacogene dezaparvovec induced stable, sustained mild/normal FIX levels and eliminated bleeding and need for prophylaxis over 3 years.
- No late-emergent safety events were observed over 3 years.

Etranacogene dezaparvovec (AMT-061) is a recombinant adeno-associated virus serotype 5 (AAV5) vector containing a codon-optimized Padua variant human factor IX (FIX) transgene with a liver-specific promoter. Here, we report 3-year outcomes from a phase 2b, open-label, single-dose, single-arm, multicenter trial conducted among adults with severe or moderately severe hemophilia B (FIX ≤2%). All participants (n = 3) received a single intravenous dose (2×10^{13} gene copies per kg) and will be followed up for 5 years. The primary end point of FIX activity ≥5% at 6 weeks was met. Secondary end points included bleed frequency, FIX concentrate use, joint health, and adverse events (AEs). All participants required routine FIX prophylaxis and had neutralizing antibodies to AAV5 before etranacogene dezaparvovec treatment. After administration, FIX activity rose to a mean of 40.8% in year 1 and was sustained in year 3 at 36.9%. All participants discontinued FIX prophylaxis. Bleeding was completely eliminated in 2 out of 3 participants. One participant required on-demand FIX replacement therapy per protocol because of elective surgical procedures, for 2 reported bleeding episodes, and twice for a single self-administered infusion because of an unreported reason. One participant experienced 2 mild, self-limiting AEs shortly after dosing. During the 3-year study period, there were no clinically significant elevations in liver enzymes, no requirement for steroids, no FIX inhibitor development, and no late-emergent safety events in any participant. Etranacogene dezaparvovec was safe and effective in adults with hemophilia B over 3 years after administration. This trial was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT03489291.

Submitted 12 September 2022; accepted 25 November 2022; prepublished online on *Blood Advances* First Edition 9 December 2022; final version published online 27 September 2023. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008886.

Individual participant data will not be shared. CSL Behring can provide scientific researchers with access to deidentified participant data collected in clinical trials to improve participant care to support the advancement of medical science.

Data are available on request from the corresponding author, Annette von Drygalski (avondrygalski@health.ucsd.edu).

The full-text version of this article contains a data supplement.

© 2023 by The American Society of Hematology. Licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0), permitting only noncommercial, nonderivative use with attribution. All other rights reserved.

3. Literature Terapi Gen Fidanacogene elaparvovec

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 7, 2017 VOL. 377 NO. 23

Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant

L.A. George, S.K. Sullivan, A. Giermasz, J.E.J. Rasko, B.J. Samelson-Jones, J. Ducore, A. Cuker, L.M. Sullivan, S. Majumdar, J. Teitel, C.E. McGuinn, M.V. Ragni, A.Y. Luk, D. Hui, J.F. Wright, Y. Chen, Y. Liu, K. Wachtel, A. Winters, S. Tiefenbacher, V.R. Arruda, J.C.M. van der Loo, O. Zelenaia, D. Takefman, M.E. Carr, L.B. Couto, X.M. Anguela, and K.A. High

ABSTRACT

BACKGROUND

The prevention of bleeding with adequately sustained levels of clotting factor, after a single therapeutic intervention and without the need for further medical intervention, represents an important goal in the treatment of hemophilia.

METHODS

We infused a single-stranded adeno-associated viral (AAV) vector consisting of a bioengineered capsid, liver-specific promoter and factor IX Padua (factor IX–R338L) transgene at a dose of 5×10^{11} vector genomes per kilogram of body weight in 10 men with hemophilia B who had factor IX coagulant activity of 2% or less of the normal value. Laboratory values, bleeding frequency, and consumption of factor IX concentrate were prospectively evaluated after vector infusion and were compared with baseline values.

RESULTS

No serious adverse events occurred during or after vector infusion. Vector-derived factor IX coagulant activity was sustained in all the participants, with a mean (±SD) steady-state factor IX coagulant activity of 33.7±18.5% (range, 14 to 81). On cumulative follow-up of 492 weeks among all the participants (range of follow-up in individual participants, 28 to 78 weeks), the annualized bleeding rate was significantly reduced (mean rate, 11.1 events per year [range, 0 to 48] before vector administration vs. 0.4 events per year [range, 0 to 4] after administration; P=0.02), as was factor use (mean dose, 2908 IU per kilogram [range, 0 to 8090] before vector administration vs. 49.3 IU per kilogram [range, 0 to 376] after administration; P=0.004). A total of 8 of 10 participants did not use factor, and 9 of 10 did not have bleeds after vector administration. An asymptomatic increase in liver-enzyme levels developed in 2 participants and resolved with short-term prednisone treatment. One participant, who had substantial, advanced arthropathy at baseline, administered factor for bleeding but overall used 91% less factor than before vector infusion.

CONCLUSIONS

We found sustained therapeutic expression of factor IX coagulant activity after gene transfer in 10 participants with hemophilia who received the same vector dose. Transgene-derived factor IX coagulant activity enabled the termination of baseline prophylaxis and the near elimination of bleeding and factor use. (Funded by Spark Therapeutics and Pfizer; ClinicalTrials.gov number, NCT02484092.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. George at the Children's Hospital of Philadelphia, 3401 Civic Center Blvd., Rm. 5016, Philadelphia, PA 19106, or at georgel@email.chop.edu.

N Engl J Med 2017;377:2215-27.
DOI: 10.1056/NEJMoa1708538
Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine is produced by NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.
Downloaded from nejm.org on March 20, 2025. For personal use only.
No other uses without permission. Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

ORIGINAL ARTICLE

Gene Therapy with Fidanacogene Elaparvovec in Adults with Hemophilia B

A. Cuker, K. Kavakli, L. Frenzel, J.-D. Wang, J. Astermark, M.H. Cerqueira, A. Iorio, O. Katsarou-Fasouli, R. Klamroth, A.D. Shapiro, C. Hermans, A. Ishiguro, A.D. Leavitt, J.B. Oldenburg, M.C. Ozelo, J. Teitel, F. Biondo, A. Fang, J. Fuiman, J. McKay, P. Sun, J.E.J. Rasko, and J. Rupon, for the BENEGENE-2 Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Fidanacogene elaparvovec, an adeno-associated virus (AAV) gene-therapy vector for hemophilia B containing a high-activity human factor IX variant (FIX-R338L/FIX-Padua), was associated with sustained factor IX activity in a phase 1–2a study.

METHODS

We conducted a phase 3 open-label study of fidanacogene elaparvovec at a dose of 5×10^{11} vector genome copies per kilogram of body weight. Men 18 to 65 years of age with hemophilia B and a factor IX level of 2% or less were eligible for screening if they had received at least 6 months of therapy with prophylactic factor IX concentrate. The primary end point, tested for noninferiority, was the annualized bleeding rate (treated and untreated bleeding episodes) from week 12 to month 15 after treatment with fidanacogene elaparvovec as compared with the prophylaxis lead-in period. Superiority, additional efficacy end points, and safety were also assessed.

RESULTS

Of 316 men who underwent screening for the lead-in study, 204 (64.6%) were not eligible; 188 (59.5%) of those were ineligible owing to the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. Of the 45 participants who received fidanacogene elaparvovec, 44 completed at least 15 months of follow-up. The annualized rate of bleeding for all bleeding episodes decreased by 71%, from 4.42 (95% confidence interval [CI], 1.80 to 7.05) at baseline to 1.28 (95% CI, 0.57 to 1.98) after gene therapy, a treatment difference of −3.15 episodes (95% CI, −5.46 to −0.83; P=0.008). This result shows the noninferiority and superiority of fidanacogene elaparvovec to prophylaxis. At 15 months, the mean factor IX activity was 26.9% (median, 22.9%; range, 1.9 to 119.0) by one-stage SynthASil assay. A total of 28 participants (62%) received glucocorticoids for increased aminotransferase levels or decreased factor IX levels (or both) starting between 11 and 123 days. No infusion-related serious adverse events, thrombotic events, development of factor IX inhibitors, or malignant conditions were observed.

CONCLUSIONS

Fidanacogene elaparvovec was superior to prophylaxis for the treatment of participants with hemophilia B, leading to reduced bleeding and stable factor IX expression. (Funded by Pfizer; BENEGENE-2 ClinicalTrials.gov number, NCT03861273.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Cuker can be contacted at adam.cuker@pennmedicine.upenn.edu or at the Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce St., Philadelphia, PA 19104.

*A complete list of the BENEGENE-2 Trial Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was updated on October 3, 2024, at NEJM.org.

N Engl J Med 2024;391:1108-18.
DOI: 10.1056/NEJMoa2302982
Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine is produced by NEJM Group, a division of the Massachusetts Medical Society.
Downloaded from nejm.org on May 4, 2025. For personal use only.
No other uses without permission. Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.