

A veleszületett haemophilia új kezelési lehetőségei

Dr.Kardos Mária PhD

PTE KK Mohácsi Kórház

Haematológiai kötelező szintentartó tanfolyam, Pécs 2025.02.28.

A haemophilia kezelési módjai napjainkban

1. On demand terápia : haemophilia ellátás klasszikus formája



vérzések kezelése

- **Döntően az enyhe /kp.súlyos haemophilia kezelési módja**

2. Profilaxis



- **A hiányzó FVIII/FIX rendszeres pótlása a **vérzések megelőzése/vérzésmentesség elérése** céljából**
(jelenleg ez a **leggyakoribb**)
- **Döntően a súlyos haemophilia kezelési módja, de legújabban mérlegelni kell közepesen súlyos haemophiliában 1-3%-os faktoraktivitás mellett**

3. Nem faktorpótló kezelés A haemophiliában: FVIII mimetikum (emicizumab)

A szerző megfogalmazása ismert adatok alapján

Az A-haemophilia kezelésének története

People with haemophilia A typically did not reach adulthood¹



1940s

Plasma-derived products drastically reduced mortality¹



1960s

Lyophilised products allowed for common home injections²



1970s

Factor VIII was cloned;² recombinant FVIII products improved safety²



1980s to 1990s

EHL products and a nonfactor therapy decreased burden³



2020s

First gene therapy has been approved.⁴ Efanesoctocog alfa was first approved in the US.⁵ Nonfactor therapies⁶ are under clinical investigation; concizumab is approved in Canada.^{7,a}



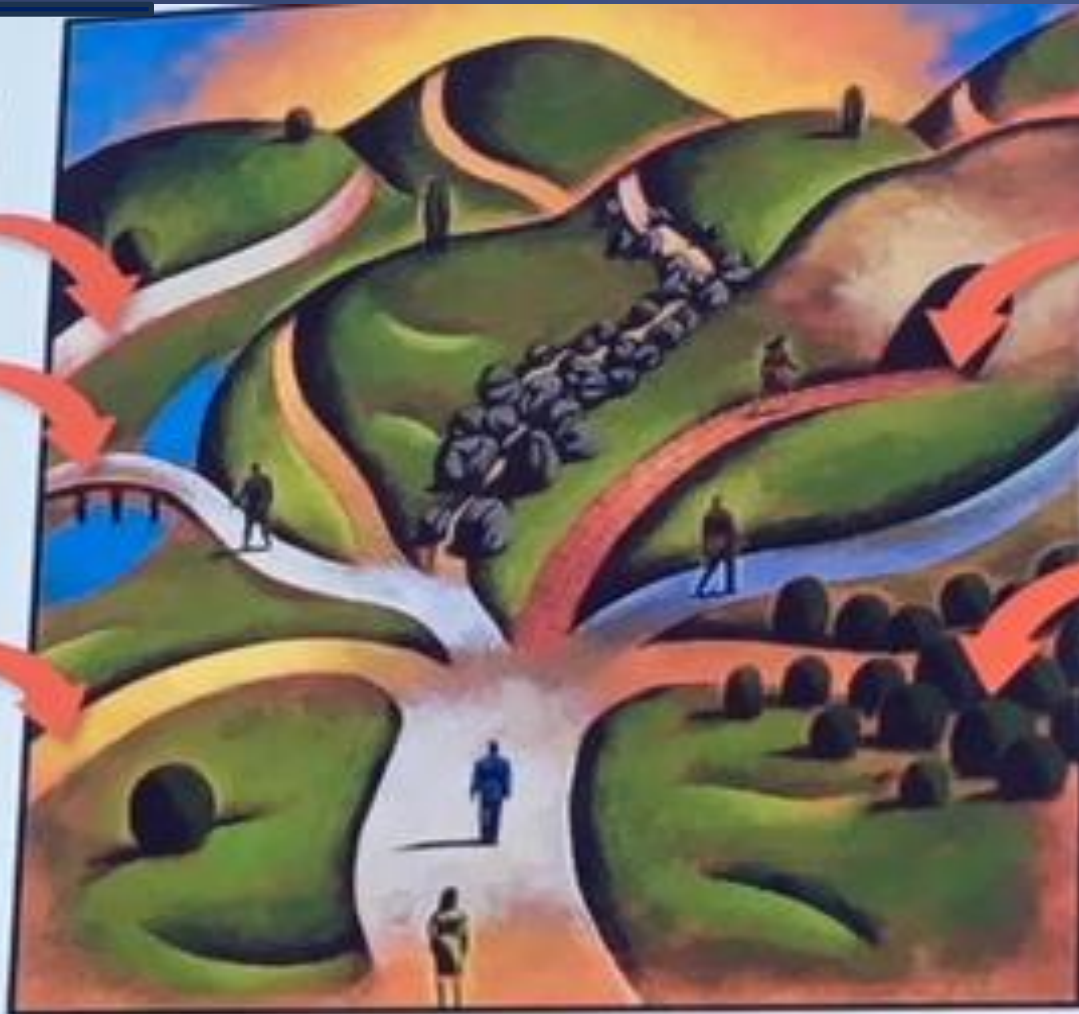
Today and the future

Új kezelési lehetőségek a haemophiliában a XXI.század elején

Plasma-derived, virus-inactivated FVIII/IX concentrates

Recombinant FVIII/IX concentrates

Extended half-life FVIII/IX concentrates

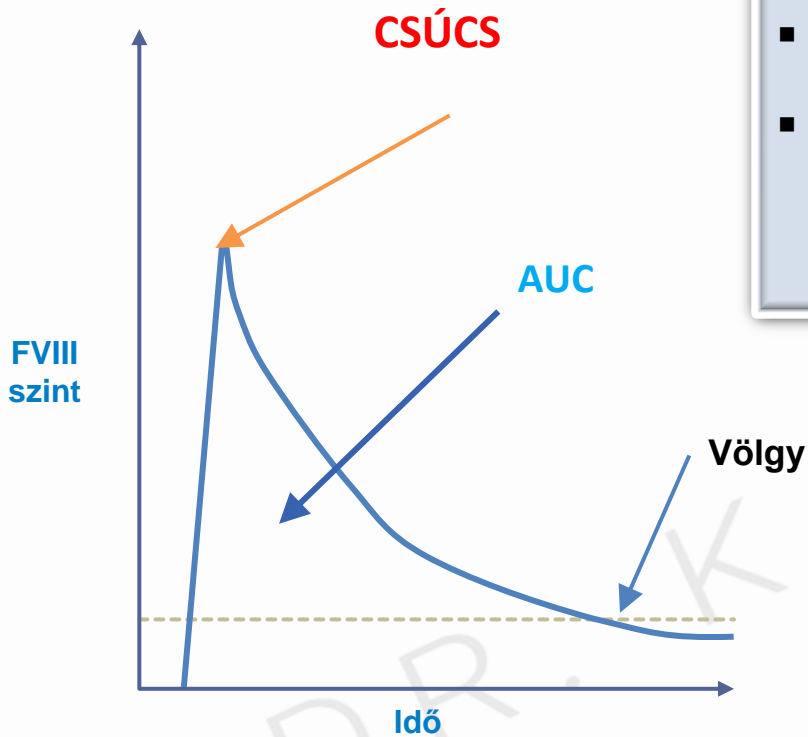


Non factor haemostatic agents:

- Bispecific FIX-FX antibody
- AT knockdown
- Anti-TFPI antibody

Gene therapy

PK paraméterek: FVIII csúcskoncentráció, AUC, völgyérték optimalizálása → profilaxis javulása



- **FVIII csúcs:** műtét, invazív beavatkozások, trauma és nagyon aktív fizikai aktivitás /sport^{1,2}
- **AUC (görbe alatti terület):** szubklinikai vérzés
- **FVIII völgy:** spontán vagy minimális terhelésre jelentkező (áttöréses) vérzés³⁻⁵

Optimalizálás módjai:

1. személyre szabott profilaxis
2. hosszított felezési idejű rFVIII készítmények (EHL-rFVIII)

*AUC (area under the curve) is the pharmacokinetic (PK) parameter that measures total FVIII blood exposure over time (i.e. circulation time, measured in IU-hr/mL)¹

1. Broderick CR et al. JAMA 2012;308(14):1452-9.
1. Valentino LA. Haemophilia 2014;20(5):607-15.
1. Ragni MV. Drugs 2015;75(14):1587-600.
1. Collins PW et al. J Thromb Haemost, 2009;7:413-20.
2. Jiménez-Yuste V et al. Blood Transfus 2014;12(3):314-9.

Fogalmak: farmakokinetikai paraméterek(PK)

- **VIII/FIX csúcs koncentráció(C_{max}):**
15-30 perccel a beadás után mért legmagasabb FVIII/FIX aktivitás
- **Görbe alatti terület(AUC=Area Under the Curve):**
nagysága azt jelzi, hogy a haemophiliás egyén mennyi időt tölt el völgyérték feletti magasabb és mennyit a völgyérték feletti, de alacsonyabb faktorszinten
- **Völgy koncentráció (trough level):**
a következő véralvadási faktor beadása előtt közvetlenül mért legkisebb faktoraktivitás

A szerző megfogalmazása ismert adatok alapján

A hosszított felezési idejű (EHL) rekombinánt faktorkészítmények előnyei

Hagyományos, standard felezési idejű (SHL) faktor készítmények:

- számos betegben lehet **áttöréses vérzés**
- csont- ízületi rendszer károsodás
- romló életminőség

Hosszított felezési idejű (EHL) rekombinánt faktorkészítmények:

- ugyanolyan dózis és gyakoriság mellett, magasabb völgyérték
- hosszabb kezelési intervallum:
 - kevesebb szűrés → csökkent a kezelés okozta megterhelés
 - javuló adherencia
 - javuló életminőség
- **EHL termékek alkalmazását individualizálni kell:**
 - vérzés megelőzés érdekében növelni szükséges a völgyértéket
 - cél : minél kevesebb vérzés : gyermekekben 0 vérzés !

Oldenburg J. Blood 2015;125:2038–44.

Himénez-Yuste V et al. Blood Transfus 2014;12(3):314–9.

Valentino LA et al. J Thromb Haemost 2012;10(3):359–67.

Berntorp, E. And Andersson NG. Semin Thromb Hemost 2016;42(5):518--25

Berntorp, E. Presented at EAHAD, Sweden 2016

Giangrande PLF et al. Haemophilia 2017; 23:370-5

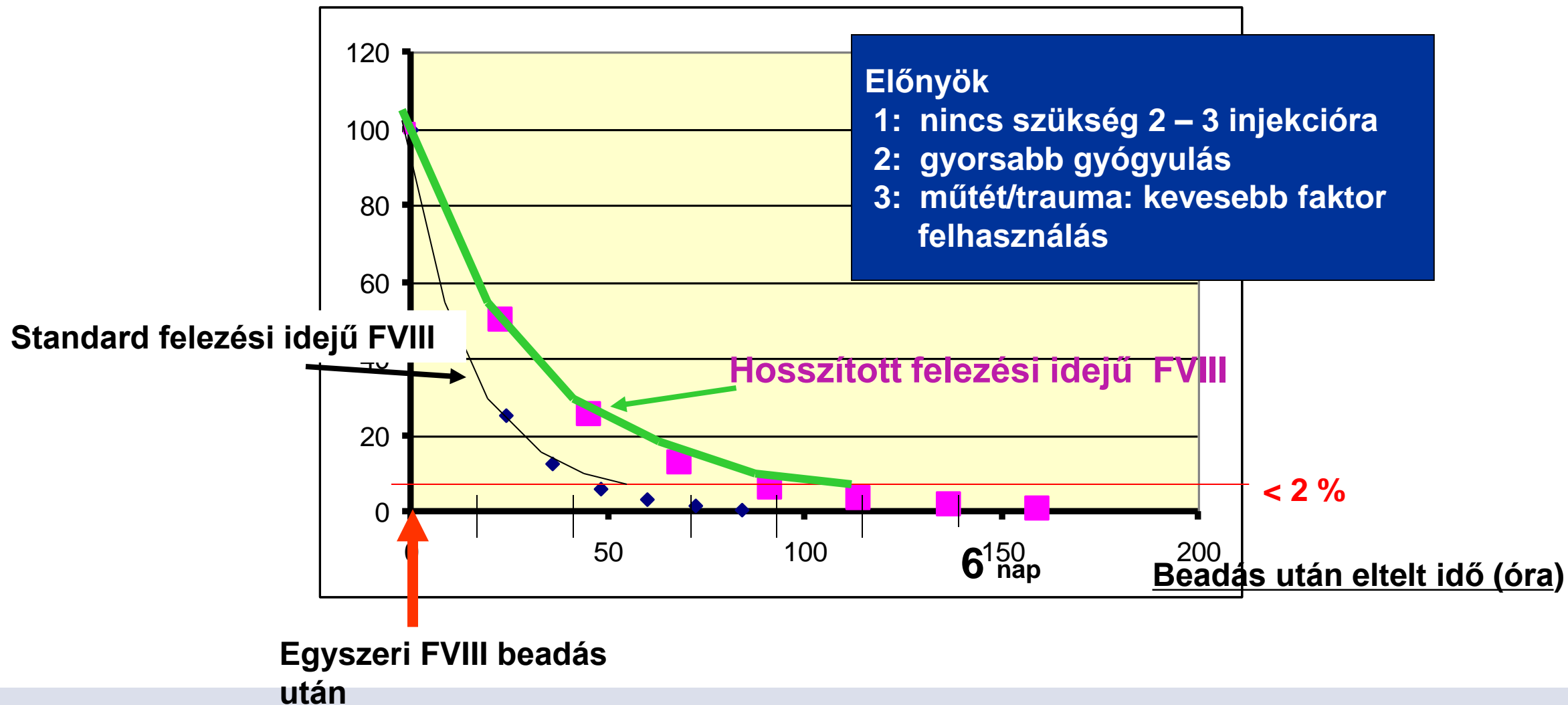
EHL rFVIII készítmény definíciója :

Szakértői csoport által ,az irodalmi adatok comprehenzív, rendszeres, kritikai elemzése alapján

EHL rFVIII készítménynek az nevezhető, ha megfelel az alábbi 3 kritériumnak

- Pontosán ismert, hogy milyen technológiával történt a készítmény biológiai felezési idejének meghosszabbítása = milyen módon történt a **molekula a módosítás**
- **Bioequivalencia hiánya (AUC-re vonatkozik)**
Standard rFVIII comparatorral való összehasonlítással a betegek többségében teljesül a „biodifferencia”kritérium = AUC CI 90 % mellett nagyobb mint az FDA/EMA bioequivalencia Cut-off (alsó limit) 1,25 vagy 125%
- A **felezési idő** arány **1,3 vagy ennél magasabb**

Faktor VIII aktivitás (%) összehasonlítása SHL vs. EHL



Jelenleg valódi EHL-ként elfogadott rFVIII készítmények azok, melyek előállítása fúziós protein technológiával ill. PEGylációval történik

Product	Strategy	Product absolute half-life (hrs)*	PK-crossover comparator	Comparator absolute half-life (hrs)*	Half-life fold extension
ADYNOVATE / ADYNOVI^{1,2}	20 kDa branched PEG/full length FVIII	14.7	ADVATE	10.4	~1.5X
ESPEROCT³	40 kDa glycoPEGylation to 21 aa B domain truncated rFVIII	19.0	Turoctocog alfa [§]	11.7	~1.6X
JIVI⁴	60 kDa PEG conjugated via cysteine substitution in A3	18.7	KOGENATE FS	12.9	~1.4X
ELOCTA / ELOCTATE⁵	Fc fusion to BDD-FVIII	19.0	ADVATE	12.4	~1.5X

*Data from at least 18 years or older PEG, polyethylene glycol

§Comparators also included patients' previous FVIII therapies, including rFVIII and pd-FVIII³

PEG, polyethylene glycol
Fc, fragment crystallizable region
BDD, B-domain-deleted

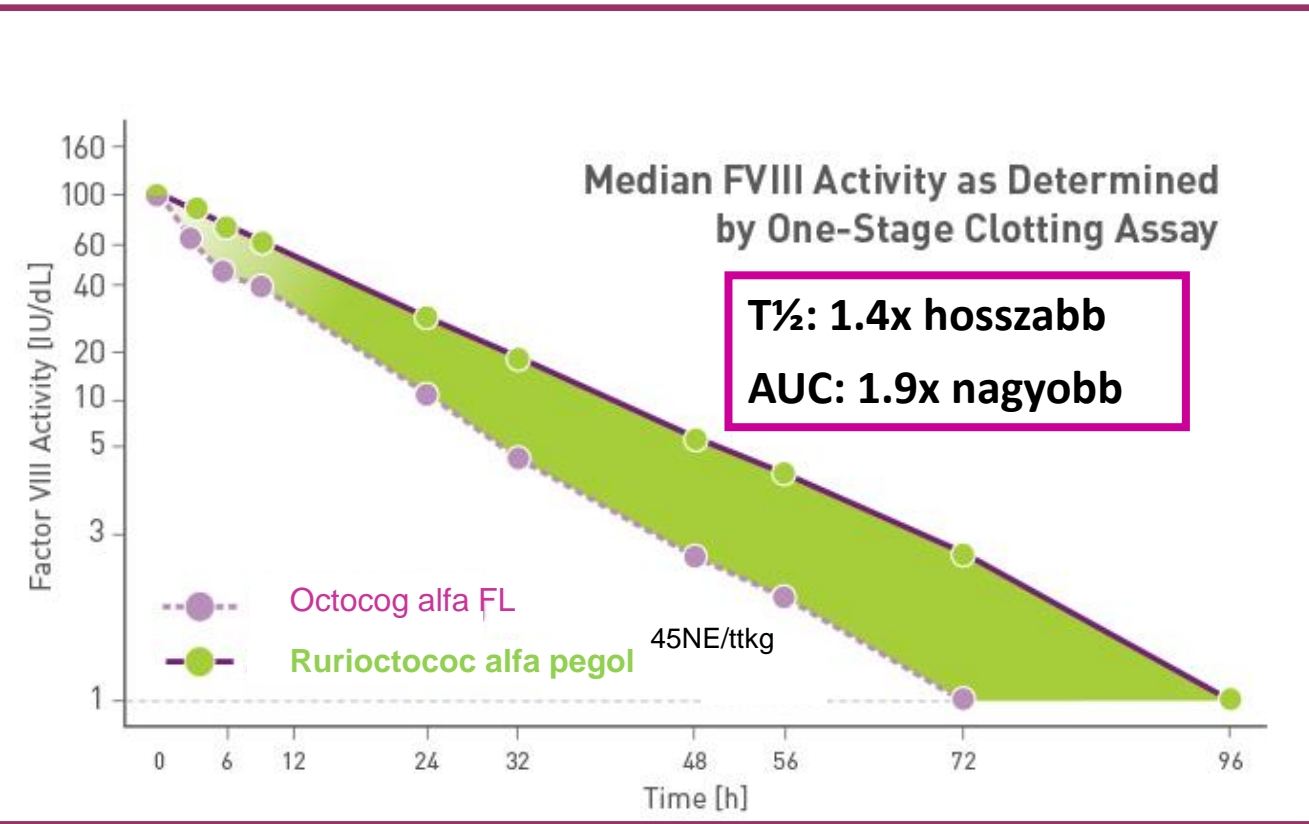
1. ADYNOVATE U.S. Prescribing Information, Nov 2015. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM472594.pdf>

2. Konkle BA et al. Blood 2015;126(9):1078–85.
3. Tiede A et al. J Thromb Haemost 2013;11(4):670–8.

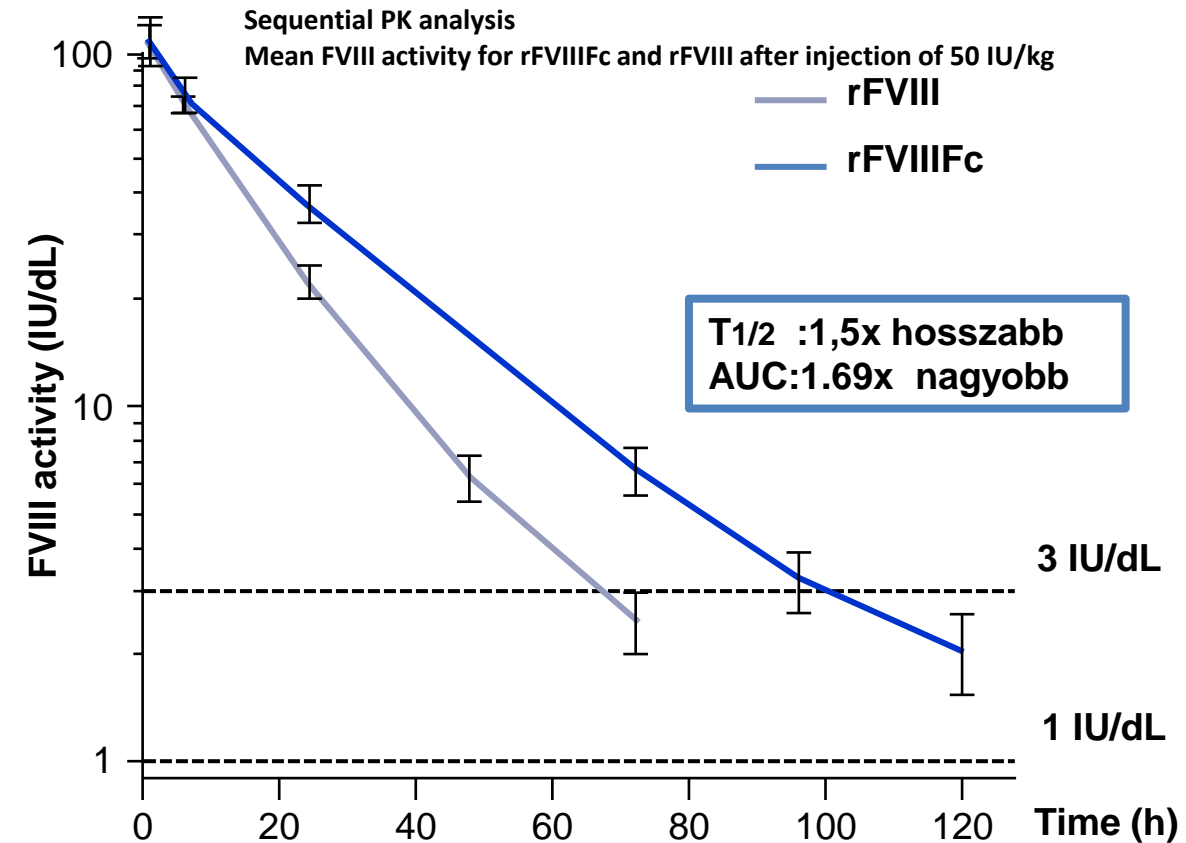
4. Coyle TE et al. J Thromb Haemost 2014;12(4):488–96.
5. Mahlangu J et al. Blood 2014;123(3):317–25.

6. ELOCTATE U.S. Prescribing Information. Available at: <https://www.fda.gov/media/8746/download>

EHL-FVIII koncentrátumok: biomódosításokkal $t_{1/2}$ -megnyúlás ~1.5X-ös cross over vizsgálatban



GlycoPEGylált FVIII készítmény



Fc-fúziós FVIII készítmény

Az eliminációt a vWF clearance-e határozza meg!

1. Mahlangu et al. *Blood* 2014 2. Mahlangu et al. *Blood* 2014. Supplementary Information 3. Shapiro et al. *J Thromb Haemost* 2014

PEGylált rFVIII (PEG-rFVIII) / PEGylált rFIX(PEG –rFIX)

rFVIII/ rFIX –hoz kovalens kötéssel kötött polyethylen glycol (PEG) molekula növeli készítmény stabilitását ,mert gátolja a faktor LRP(lipoprotein receptor related protein) mediált clearance-ét

- faktor féléletideje hosszabb lesz, mert a PEG vízburkot alakít ki
- csökken a glomerulus filtráció sebessége és nő a felezési idő
- csökken a faktor proteolízise
- kisebb immunogenitás
- kevesebb inhibitor képződés

pontosításra vár:

- specifikus aktivitás
- affinitás vWFhoz
- PEG kiürülés kb. 6 hét (máj, vese), az esetleges PEG felhalmozódás következményei a szervezetben nem ismertek
- függhet a PEG molekula tömegétől

Ivens IA, et al., Toxicol Pathol. 2015,43,959–83.

Kang JS et al. Expert Opin Emerg Drugs 2009;14(2):363–80

PEGylált készítmények sejt vakuolizációt okozó hatását befolyásolja

- A gyógyszer (fehérje) farmakológiai aktivitása
- **Gyógyszer dózisa**
- Dózis gyakorisága és kezelés időtartama
- Gyógyszer megoszlása

- Nem specifikus versus specific gyógyszer receptor-medialt uptake
- Gyógyszer potentialis immunogenicitása
- **Magának a PEG-nek a molekulásúlya**
- Gyógyszer molekulásúlya
- Gyógyszer/ PEG clearance/ kiválasztás mechanizmusa

Ivens IA, et al., Toxicol Pathol. 2015,43,959–83.

Havi PEG expozíció Rurioctocog alfa pegol kezelésben a vacuolizáció rizikó értéke alatt van^{1,2*}

Rurioctocog alfa pegol clinical study	Dosing regimen	rFVIII dose IU/kg	PEG exposure µg/kg/dose [†]	PEG exposure µmol/kg/month [#]
Prophylactic dosing Phase 2/3 pivotal study	Twice weekly	60	5.7	0.0028
Continuation study	Twice weekly	80	7.6	0.0038
Pediatric study	Twice weekly	80	7.6	0.0038
Phase 3 surgery study	Daily (limited duration)	100	9.5	0.014
Threshold for concern for vacuolation				≥0.4*

More than 100-fold difference

1. Stidl R, et al. Haemophilia. 2016;22(1):54–64.
2. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/11/WC500135123.pdf (accessed 28 Sept 2016).

*According to the EMA: Concern for vacuolation if exposure ≥ 0.4 µmol/kg/month.²
[†]For ADYNOVI / ADYNOVI, one FVIII activity unit represents an exposure to 0.095 µg PEG
[#]Assuming PEG molecular weight of 20,000 Da, and 10 doses per month for twice weekly dosing or 30 doses per month for daily dosing

PEGylációval előállított hosszított felezési idejű (EHL) rFVIII készítmények

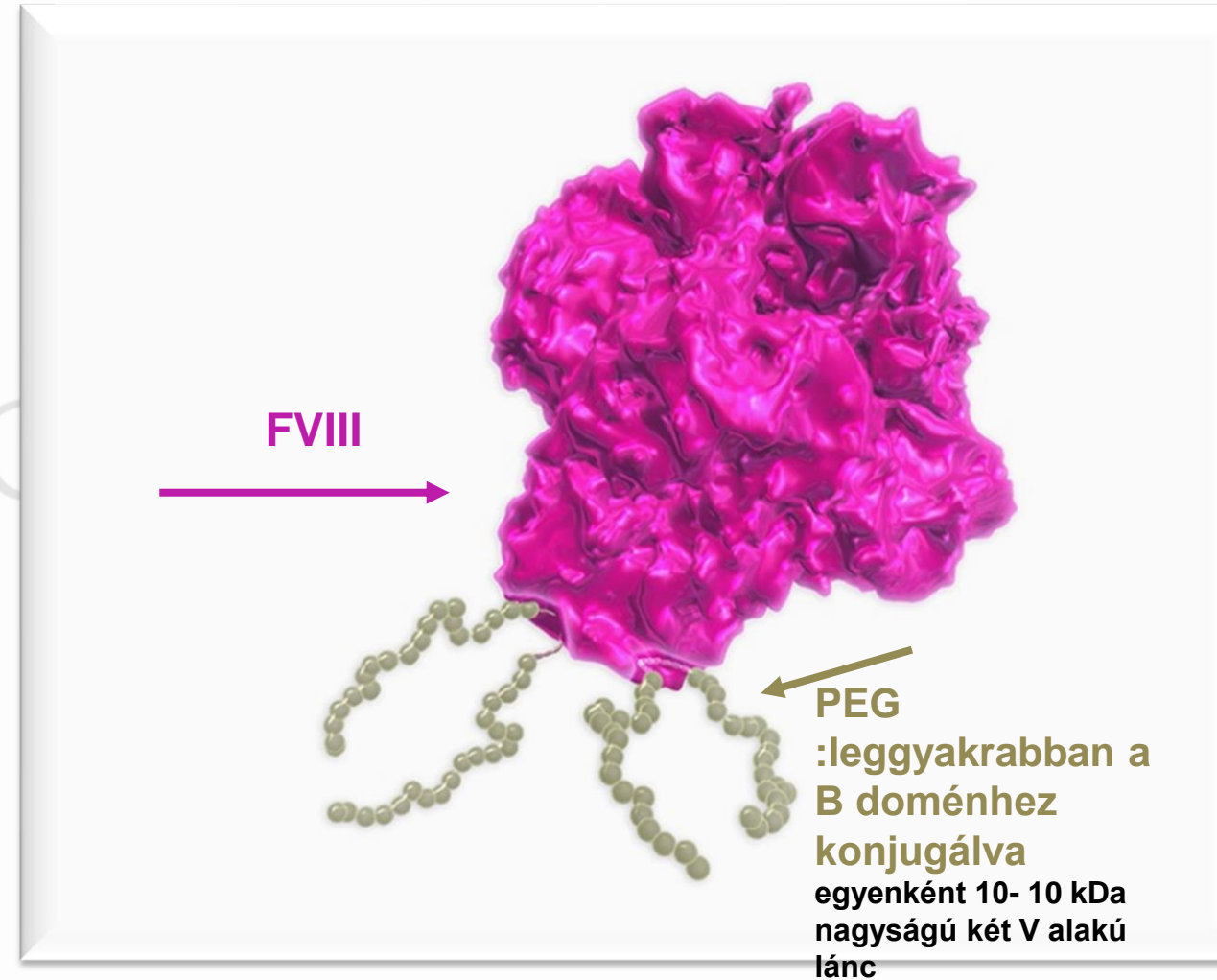
- PEGyláció megnyújtja a fehérje keringésben töltött idejét, védi a degradációtól és növeli a stabilitását
- Kisebb adagolási gyakoriság → jobb tolerálhatóság és adherencia
- PEG kiürülés :máj, vese
- PEG felhalmozódás okozta vakuolizáció előfordulási gyakorisága és súlyossága elsősorban a PEG molekulatömegétől függhet
- Rurioctocog alfa pegol esetében a rFVIII 20kDa PEG molekulával történő konjugálás kisebb kockázatot jelent

Kang JS et al. Expert Opin Emerg Drugs 2009;14(2):363–80

Ivens IA, et al., Toxicol Pathol. 2015,43,959–83
Stidl R, et al. Haemophilia. 2016, 22 54-64

Rurioctocog alfa pegol :

- **Rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtvonalban létrehozott teljes hosszúságú humán VIII-as véralvadási faktor**
- **Hatóanyag az alfa-oktokog* fehérje 20 kDa-os polietilén-glikollal (PEG) képzett kovalens konjugátuma**
- **2019. utolsó negyedévéétől 12 éven felüli súlyos A haemophiliások részére érhető el Magyarországon**

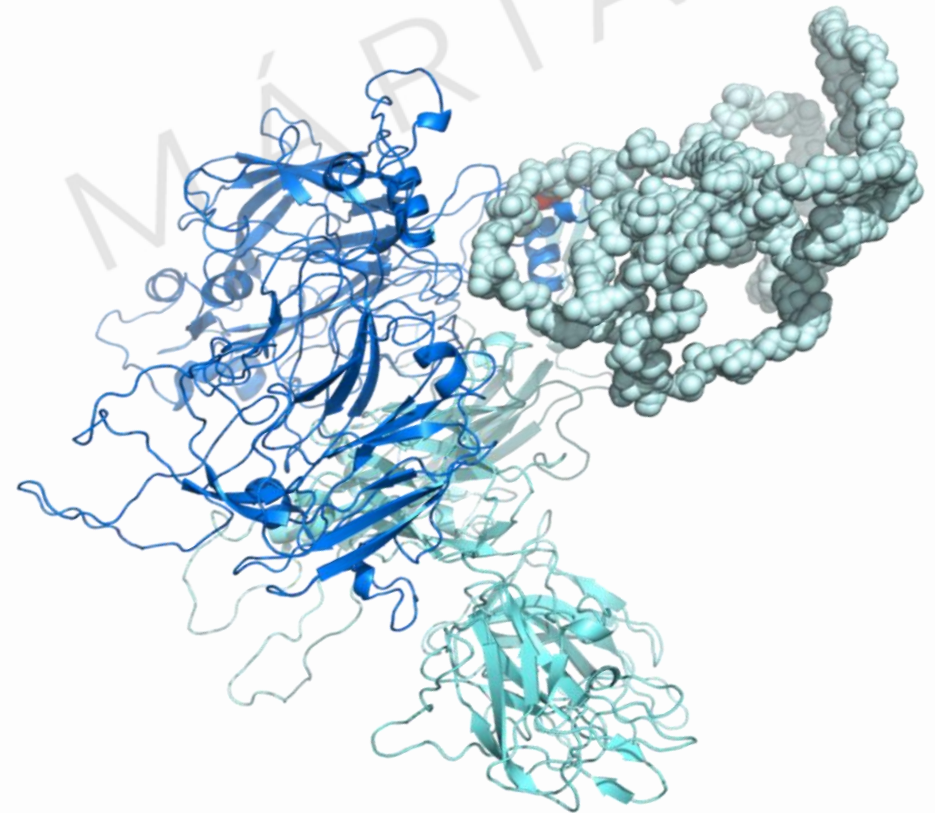


1. Turecek PL et al. Hamostaseologie 2012;32:S29–38.
2. Konkle BA et al. Blood 2015;126(9):1078–85.

N8-GP (turoctocog alfa pegol)

- **Rekombináns DNS-technológiával kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtvonalba létrehozott, megrövidített B-doménű rFVIII +**
- **Hely specifikus glycoPEGyláció(40 kDa PEG)**
- **Kovalens kötéssel való konjugálás**
- **Nem tartalmaz állati, vagy emberi fehérjéket**

**Magyarországi
elérés :2020.01.31-től 12 éven felüli súlyos A
haemophiliások részére**



aa, amino acid; N8-GP, turoctocog alfa pegol CHO::Chinese hamster ovary)

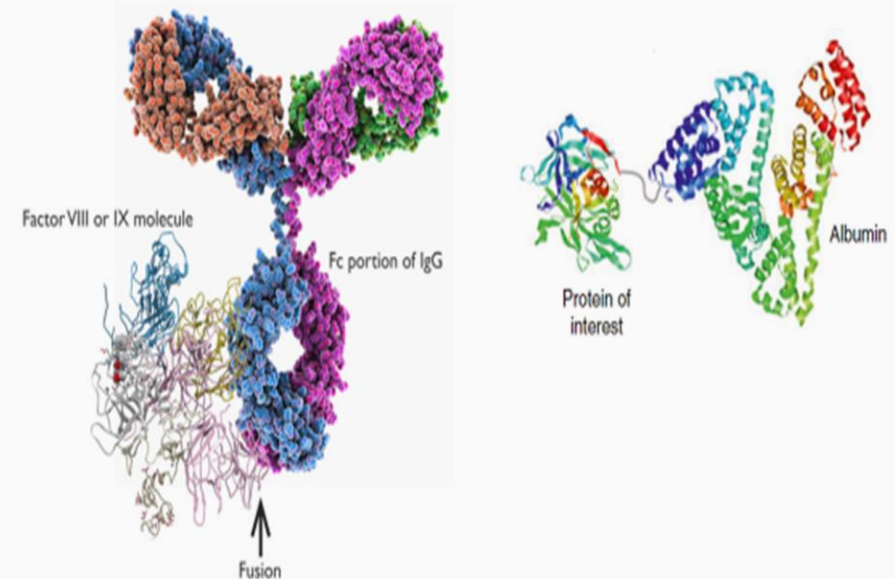
1. Thim L, et al. Haemophilia. 2010;16:349-59; 2. Tiede A, et al. J Thromb Haemost. 2013;11:670-8.

Fúziós protein technológia

- A véralvadási faktorok más, hosszú hatású fehérjékhez kötése (IgG Fc régiója, albumin) megnyújtja a faktor félélet idejét a plazmában.
- Fc fúzió: aktívan tartja a faktort, az Fc receptor régió rész megóvjja a lebomlástól.

1. Peters et al. *J Thromb Haemost* 2013 2. Dumont et al. *Blood* 2012

Fúziós proteinek



Az rFVIII_{FC} (efmoroktokog-alfa) és a Fc-fúzió előnyei

- Az Fc-fúziót már több mint egy évtizede alkalmazzák más biologikumoknál (Enbrel™) ^{1,3-5}
- Természetes összetevőkből áll és ennek következtében teljesen metabolizálódik ¹⁻³
- Termelése humán sejtvonalban történik, ez lecsökkenti az immunogenitás kockázatát⁶⁻⁸
- Immunomoduláns hatásai lehetnek^{9,10}

1. Dumont et al. *Blood* 2012

2. Adapted from McCue et al. EAHAD 2014 Poster PO097

3. Powell et al. *Blood* 2012

4. EMA. Enbrel Summary of Product Characteristics

5. FDA. Enbrel Prescribing Information

6. McCue et al. *Biologicals* 2015

7. Jani et al. ISTH 2015 Poster PO208

8. Zhang & Mezo. WHF 2012 Abstract PO-MO135

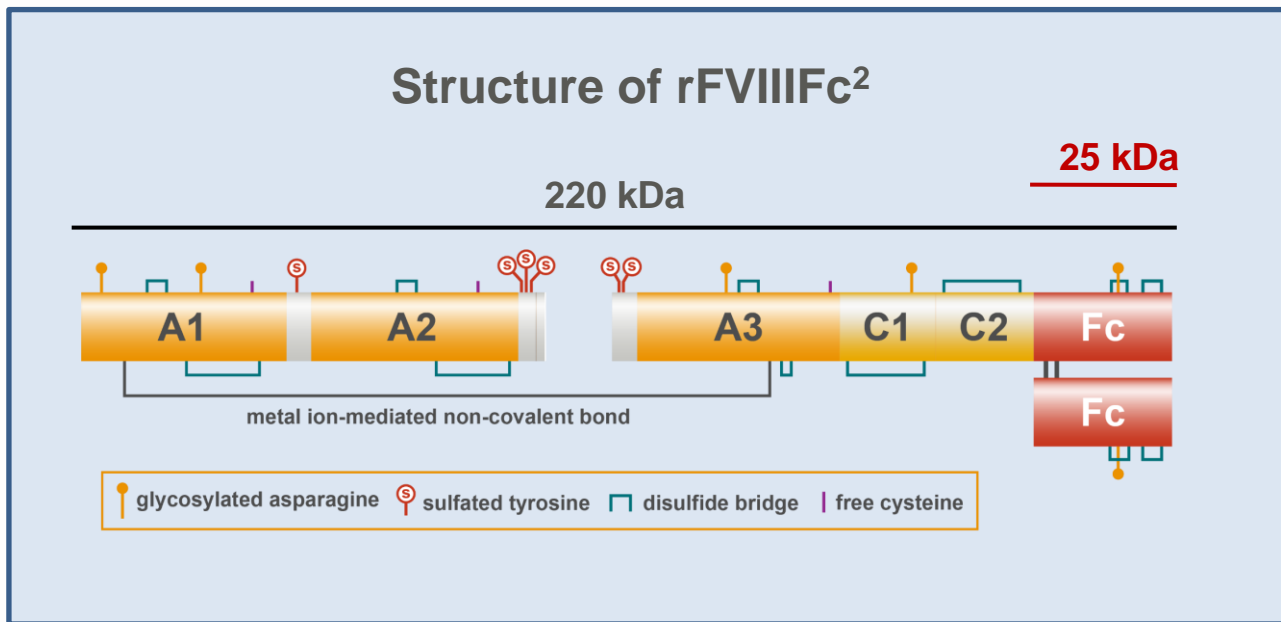
9. Rath et al. *Crit Rev Biotechnol* 2015

10. Krishnamoorthy et al. *Cell Immunol* 2015 11. Peters et al. *Blood* 2010

Efmoroktog alfa(rFVIII Fc) – Fc fúziós technológia

I. IgG Fc domennel kovalens fúzió

- rFVIII Fc : a humán IgG immunglobulin Fc-doménjéhez kovalensen kötött rekombináns humán VIII-as véralvadási faktorból áll, melynek B-doménje deletált^{1,2}



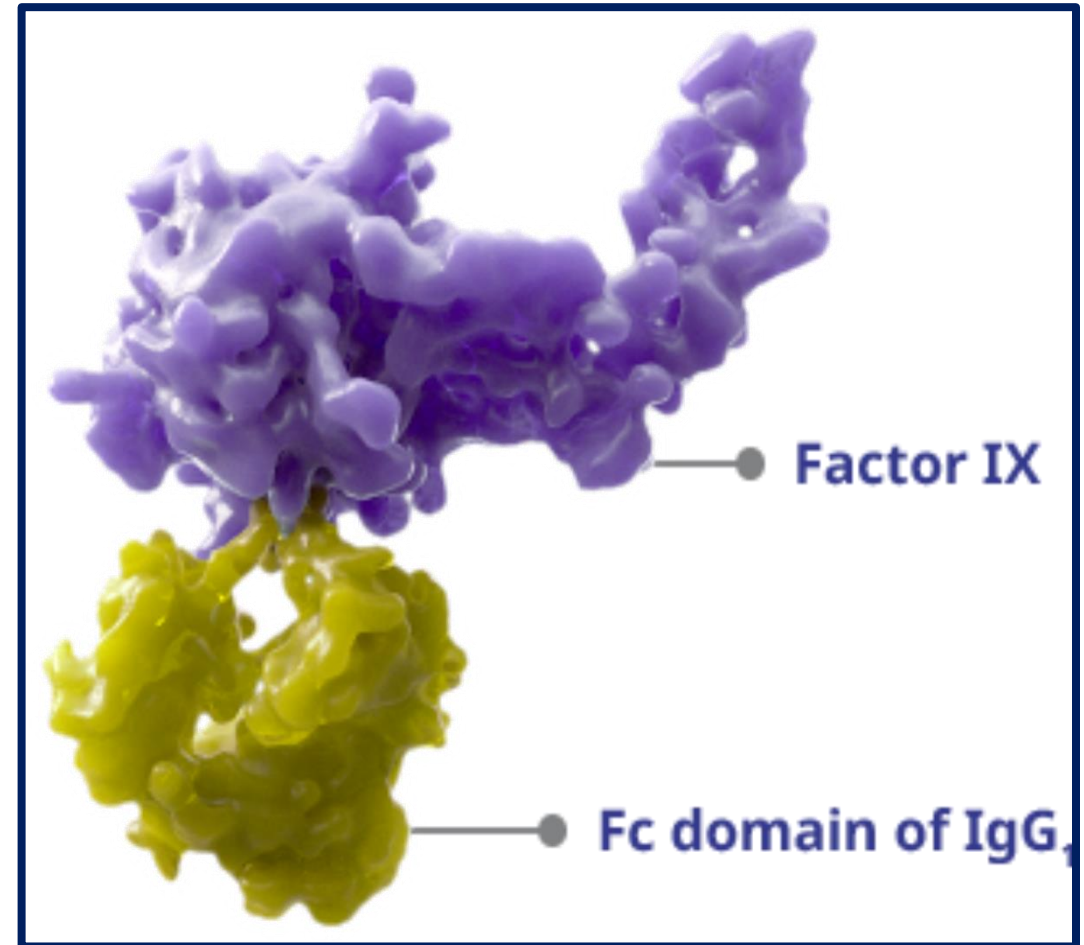
- FcRn receptorokhoz kötődik, mely élethosszig expresszálódik
- endocytosis révén savas közegben bejut a korai endoszómákba, mely
- megvédi a lizoszomális lebontással szemben
- átjut a sejtmembránon, neutrális pH mellett felszabadul a FVIII/FIX
- visszajuttatva ezeket a fehérjéket a keringésbe, e fehérjék plazmabeli felezési ideje hosszú

rFVIII Fc: Recombinant factor VIII Fc fusion protein; BDD: B-domain deleted; IgG1: Immunoglobulin G1; rFVIII: Recombinant factor VIII; kDa: Kilodalton

1. Peters et al. *J Thromb Haemost* 2013 2. Dumont et al. *Blood* 2012

Eftrenonakog-alfa (rekombináns humán IX-es alvadási faktor, Fc fúziós fehérje (rFIXFc))

- **humán IgG immunglobulin Fc-doménjéhez kovalensen kötött rFIX**
- **előállítása rekombináns DNS-technológiával történik humán embrionális vese (HEK) sejtvonalonban**
- **anélkül, hogy a sejt kultúrában, a tisztítás során vagy a készítmény végső formulálásakor humán vagy állati eredetű fehérjét adnának hozzá**

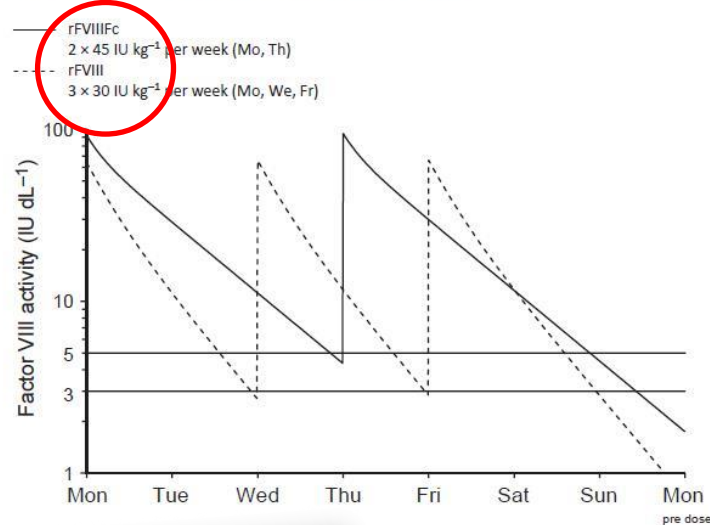


Efmoroktokog alfa(rFVIII Fc) PK

Factor	Injections per week	Dose (IU kg ⁻¹ per week)	Peak* (IU dL ⁻¹)	Troughs** (IU dL ⁻¹)	Time <5 IU dL ⁻¹ per week	Time <3 IU dL ⁻¹ per week	Time <1 IU dL ⁻¹ per week
rFVIII Fc	2	90	93	4.4/1.7	1.3 days	0.6 days	0 days
rFVIII	3	90	65	2.7/2.8/0.7	2.3 days	1.2 days	0.2 days

*Predicted mean value of the two (rFVIII Fc) or three (rFVIII) peaks during a week

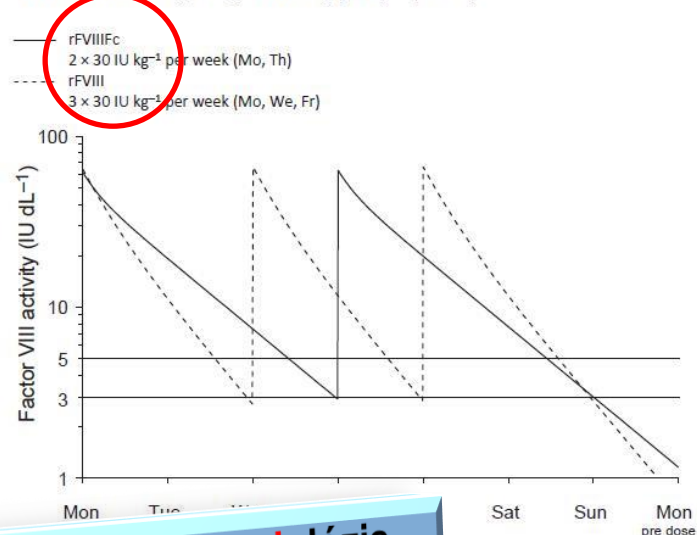
**Predicted trough values prior to next dose on Thursday and Monday morning (rFVIII Fc) and prior to next dose on Wednesday, Friday, and Monday (rFVIII), respectively.



Factor	Injections per week	Dose (IU kg ⁻¹ per week)	Peak* (IU dL ⁻¹)	Troughs** (IU dL ⁻¹)	Time <5 IU dL ⁻¹ per week	Time <3 IU dL ⁻¹ per week	Time <1 IU dL ⁻¹ per week
rFVIII Fc	2	60	62	3.0/1.2	2.1 days	1.0 days	0 days
rFVIII	3	90	65	2.7/2.8/0.7	2.3 days	1.2 days	0.2 days

*Predicted mean value of the two (rFVIII Fc) or three (rFVIII) peaks during a week

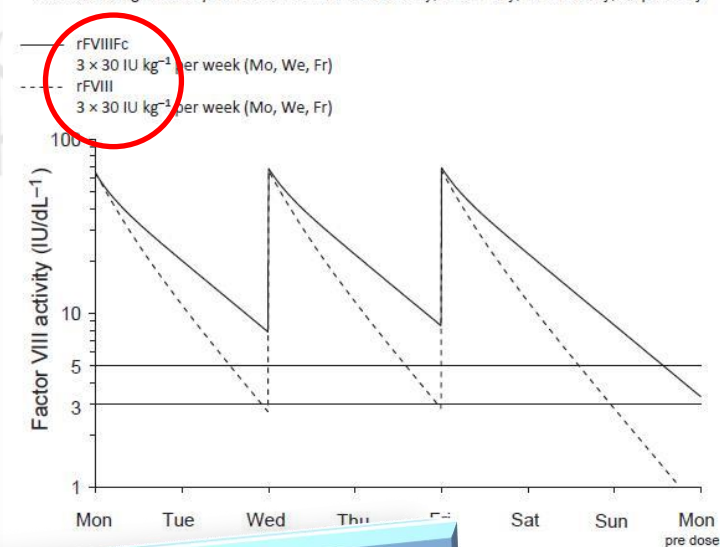
**Predicted trough values prior to next dose on Thursday and Monday morning (rFVIII Fc) and prior to next dose on Wednesday, Friday, and Monday (rFVIII), respectively.



Factor	Injections per week	Dose (IU kg ⁻¹ per week)	Peak* (IU dL ⁻¹)	Troughs** (IU dL ⁻¹)	Time <5 IU dL ⁻¹ per week	Time <3 IU dL ⁻¹ per week	Time <1 IU dL ⁻¹ per week
rFVIII Fc	3	90	68	7.8/8.5/3.3	0.4 days	0 days	0 days
rFVIII	3	90	65	2.7/2.8/0.7	2.3 days	1.2 days	0.2 days

*Predicted mean value of the three peaks during a week

**Predicted trough values prior to next dose on Wednesday, and Friday, and Monday, respectively



Egyező összdózis/
hét

Heti 2x-i szűrés

Magasabb
völgyérték

Ugyanaz a **napi** dózis
Heti 2x-i szűrés
Hasonló völgyérték
„Faktor + szűrés
spórolás”

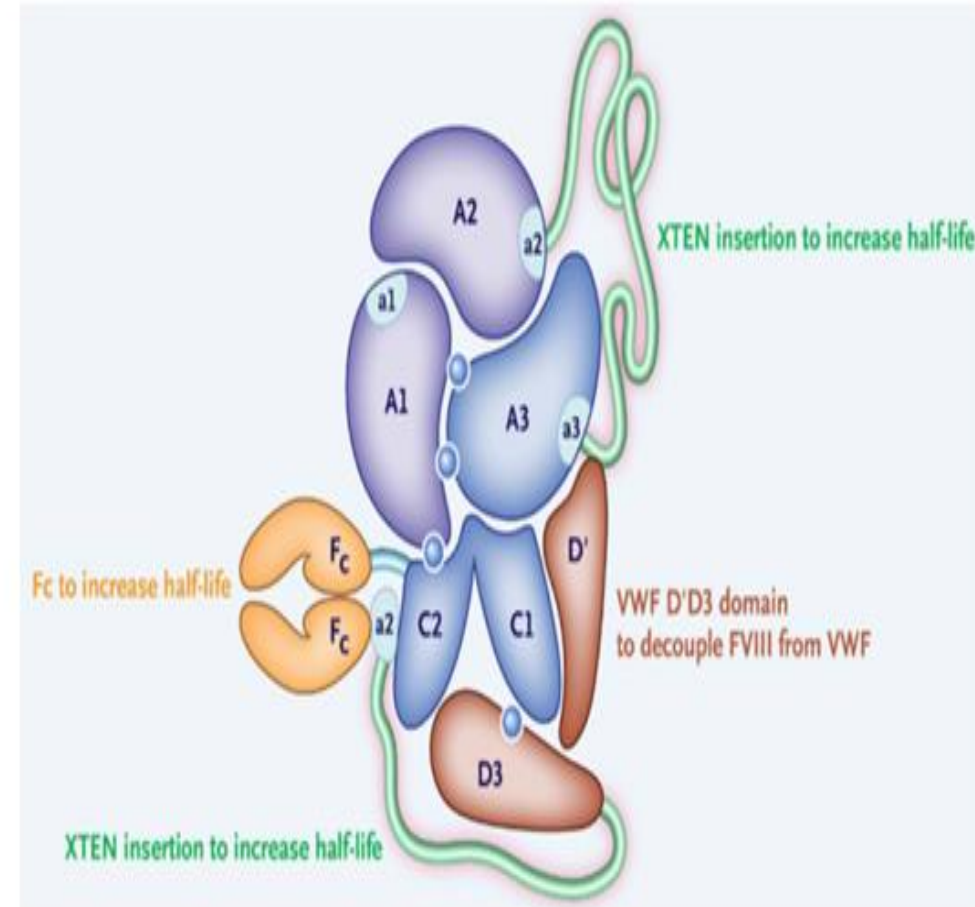
Egyező **heti** dózis
Heti 3x-i szűrés
Magasabb völgyérték
Aktív, sportoló gyermek

- Berntorp et al. *Haemophilia* 2016
 - Nestorov et al. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015
 - Powell et al. *Blood* 2012
 - Mahlangu et al. *Blood* 2014
 - Ahnström et al. *Haemophilia* 2004
- NP-22546

Efanesoctocog Alfa

- 4 különböző , protein természetű anyag fúziója
- Alapmolekula : rFVIII-Fc fúziós molekula
- Hozzáadásra kerül a von Willebrand molekula FVIII-t kötő régiója D'D3 domen
- 2 XTEN linker polipeptid

Cél: ne kösse meg az endogén vW-faktort, a FVIII és vWF kölcsönhatás által megszabott felezési idő korlátjának leküzdése céljából



a1, a2, a3, acidic region 1, 2, 3; Fc, fragment crystallizable; FcRn, neonatal Fc receptor; FVIII, factor VIII; VWF, von Willebrand factor

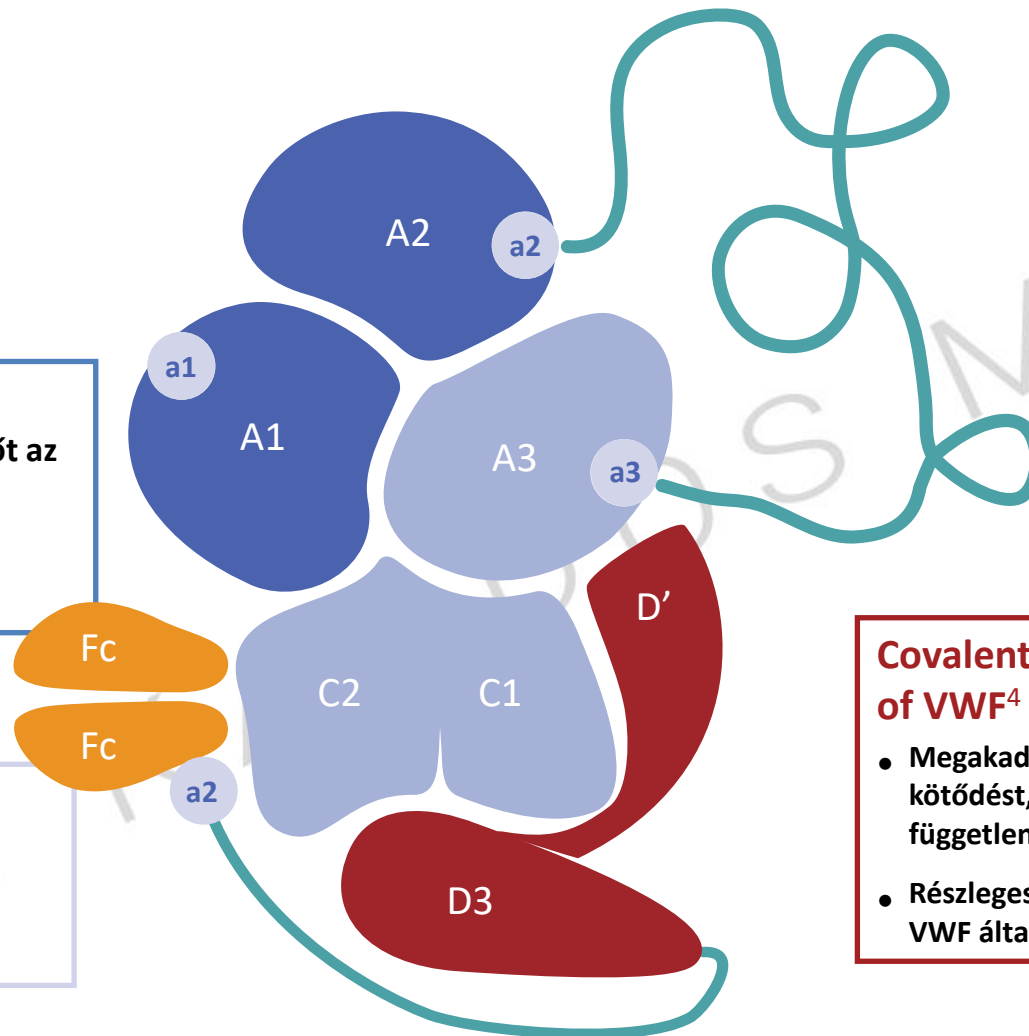
Efanesoctocog Alfa:

Fc domain^{1,2}

- Meghosszabbítja a felezési időt az FcRn által közvetített újrahasznosítási útvonalon keresztül

Hozzáadott thrombin hasítási hely⁴

- Lehetővé teszi a D'D3-XTEN-rész felszabadulását trombin aktiválásakor



XTEN polypeptides

- Természetes aminosavakat tartalmazó hidrofil szekvenciák
- Pajzs a proteolitikus lebontástól és a clearance receptorokhoz való kötődéstől

Covalent linkage to the D'D3 domain of VWF⁴

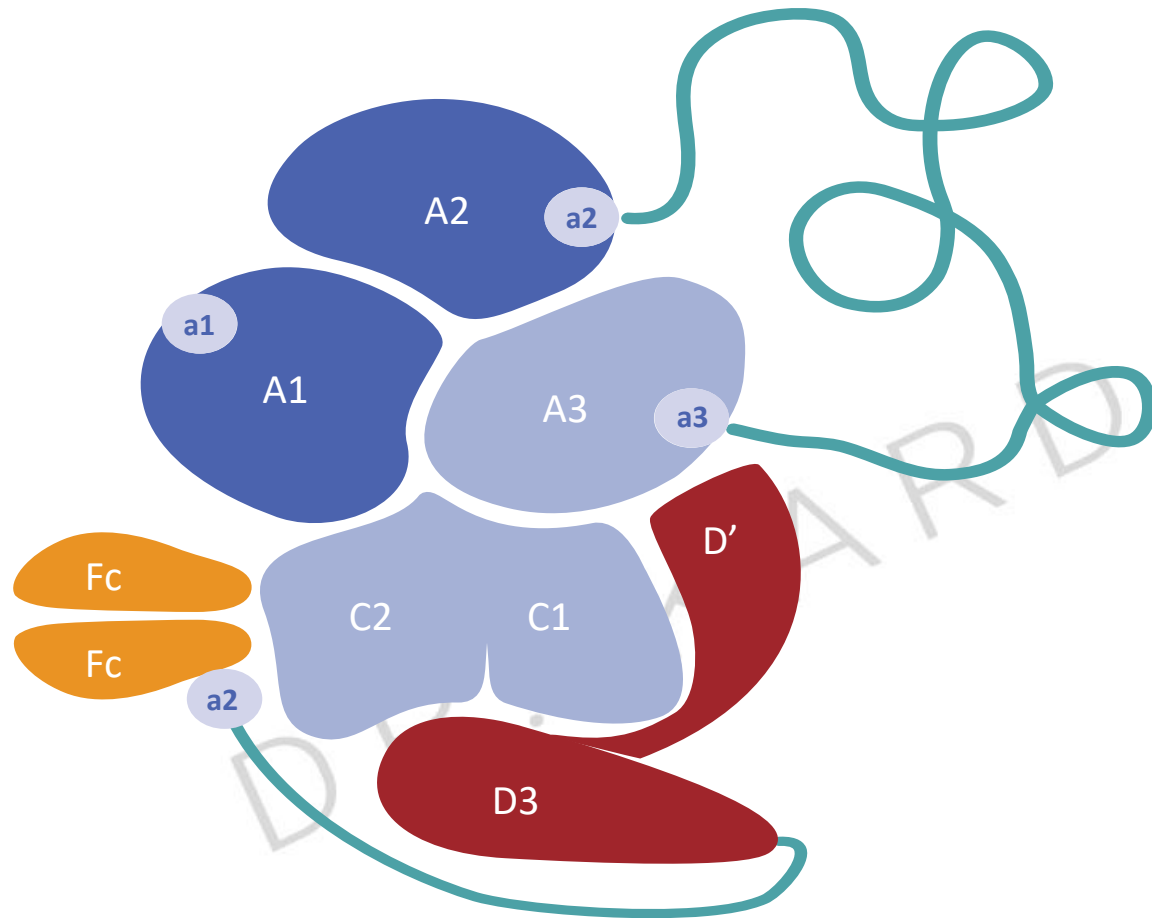
- Megakadályozza az endogén VWF-hez való kötődést, a VWF-mediált clearance-től való függetlenedést .
- Részleges védelmet nyújt a normál esetben a VWF által biztosított degradációval szemben.

a1, a2, and a3, acidic region 1, 2, and 3; Fc, fragment crystallizable; FcRn, neonatal Fc receptor; rFVIII, recombinant FVIII; VWF, von Willebrand factor.

1. Roopenian DC, et al. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:715-725. 2. Shapiro A. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1287-1297. 3. Konkle BA, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1018-1027.

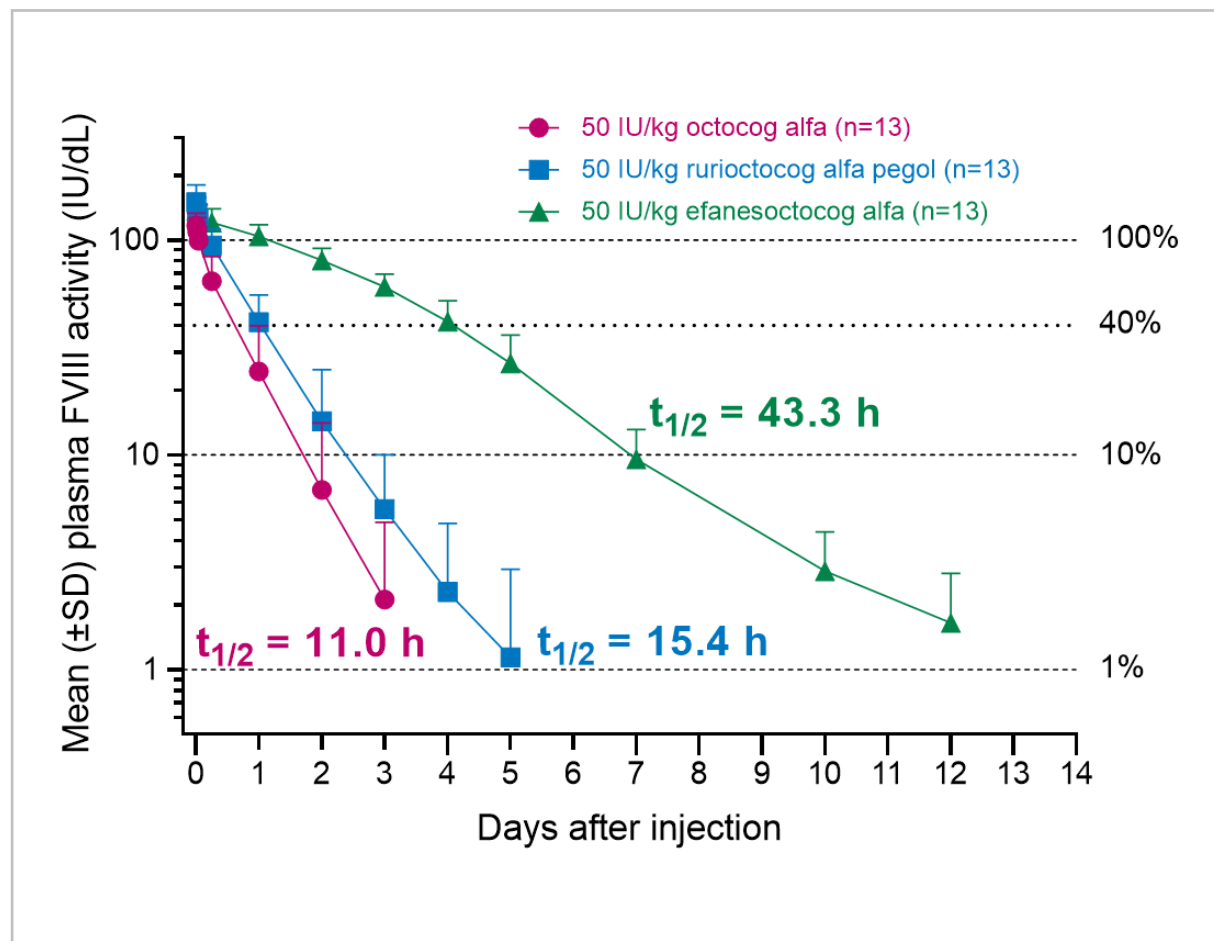
4. Chhabra ES. et al. *Blood.* 2020;135(17):1484-1496. 5. Podust VN. et al. *J Control Release.* 2016;240:52-66.

Efanesoctocog Alfa: 2.generációs EHL



- Úgy tervezték meg, hogy rFVIII-t leválassza t162 plafont meghatározó VWF-ről
- Fc domennel fúzionált rFVIII molekulából, VWF D'D3 domenjéből (FVIII kötő domen) és 2 XTEND polypeptidből áll, amelyek a rFVIII Fc-hez kapcsolódnak a thrombin hasítási helyeken
- Fc domen segít a FVIII t1/2 növelésében az FcRn által közvetített recycling úton keresztül
- VWF D'D domén leválassza a rFVIII-at aVWF mediált clearencról, azáltal, hogy megakadályozza a komplex képződést az endogén VWF-al, miközben a keringésben van
- Az XTEN polypeptidek elősegíti a FVIII t1/2 megnyújtását
- D'D3 és XTEN úgy van kialakítva, hogy aktivált thrombin által szabaduljon fel, aktivált rFVIII Fc-t hagyva hátra

Efanesoctocog Alfa egyszeri adagja 3–4-szer hosszabb féléletidőt eredményezett, mint más FVIII termékeké



PK parameters ^a	Efanesoctocog alfa versus:	Fold increase	90% CI
$t_{1/2}$ hours	Octocog alfa (SHL)	3.9	3.5 to 4.5
	Rurioctocog alfa pegol (EHL)	2.8	2.5 to 3.2
AUC_{inf} IU × h/dL	Octocog alfa (SHL)	6.0	5.3 to 6.8
	Rurioctocog alfa pegol (EHL)	3.6	3.2 to 4.1

Baseline-corrected FVIII activity was determined by the 1-stage aPTT-based clotting assay

aPTT, activated partial thromboplastin time; AUC_{inf} , area under the activity time curve extrapolated to infinity; CI, confidence interval; EHL, extended half-life; FVIII, factor VIII; h, hour; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation; SHL, standard half-life; $t_{1/2}$, elimination half-life.

^aPK sampling was performed over a period of 3, 5, and 14 days after the administration of octocog alfa, rurioctocog alfa pegol, and efanesoctocog alfa, respectively.

Lissitchkov T, et al. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(4):100176.

Nem faktorpótló kezelések 1.

Lényege :

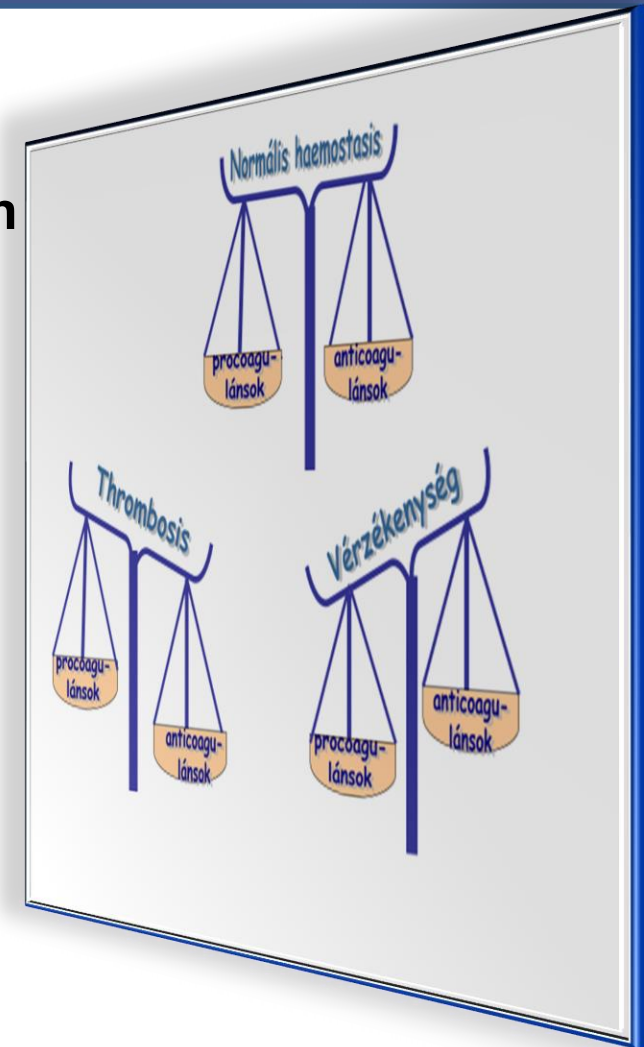
a haemostasis „új” egyensúlyának létrehozás vérzékeny betegekben

Módja:

- a hiányzó véralvadási faktor funkciójának utánozása vagy
- természetes antikoaguláns rendszer gátlása/ gyengítése

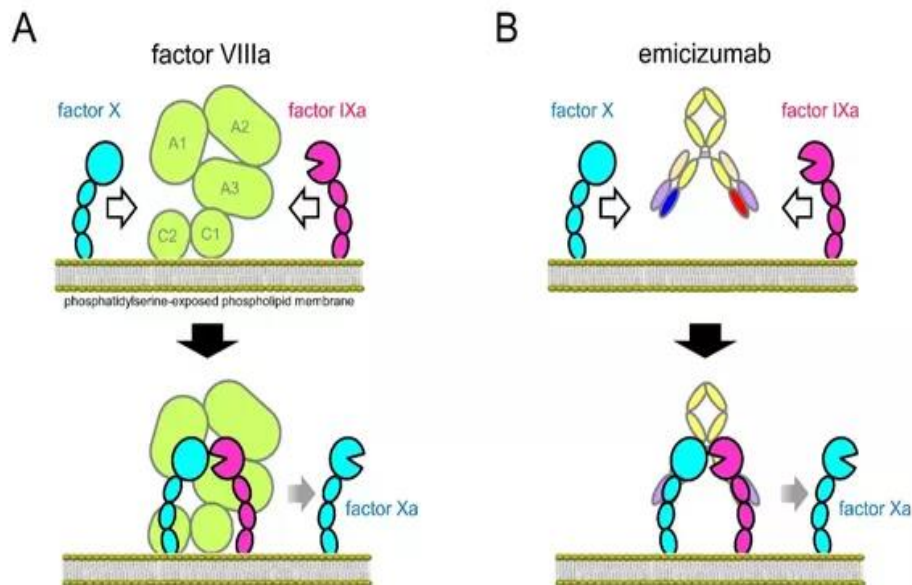
Előnyök:

- nincs exogén faktorbevitel → nincs inhibitor képződés (elviékben)
- subcutan bevitel
- hosszú felezési idő : elegendő hetente/ 2 hetente / havonta 1x adni



A szerző saját összegzése ismert adatok alapján

Az emicizumab ▼ hatásmechanizmusa



FVIII mimetikum=hiányzó FVIII működését tudja utánozni

Törzskönyvezve: FDA :2018.okt. PWH

EMA:2018.febr.PWH inh

EMA:2019.márc.PWH.

- Két különböző, egyedi antigénkötő fragmentumot tartalmazó ,humanizált ,bispecifikus, terápiás monoklonális antitest
- az egyik kötőhelye a FIX/FIXa-t a másik, a FX/FXa-t ismeri fel és
- hidat képez a FIXa és FX között
- FX aktiválódik (FXa) és végbemegy véralvadási kaszkád

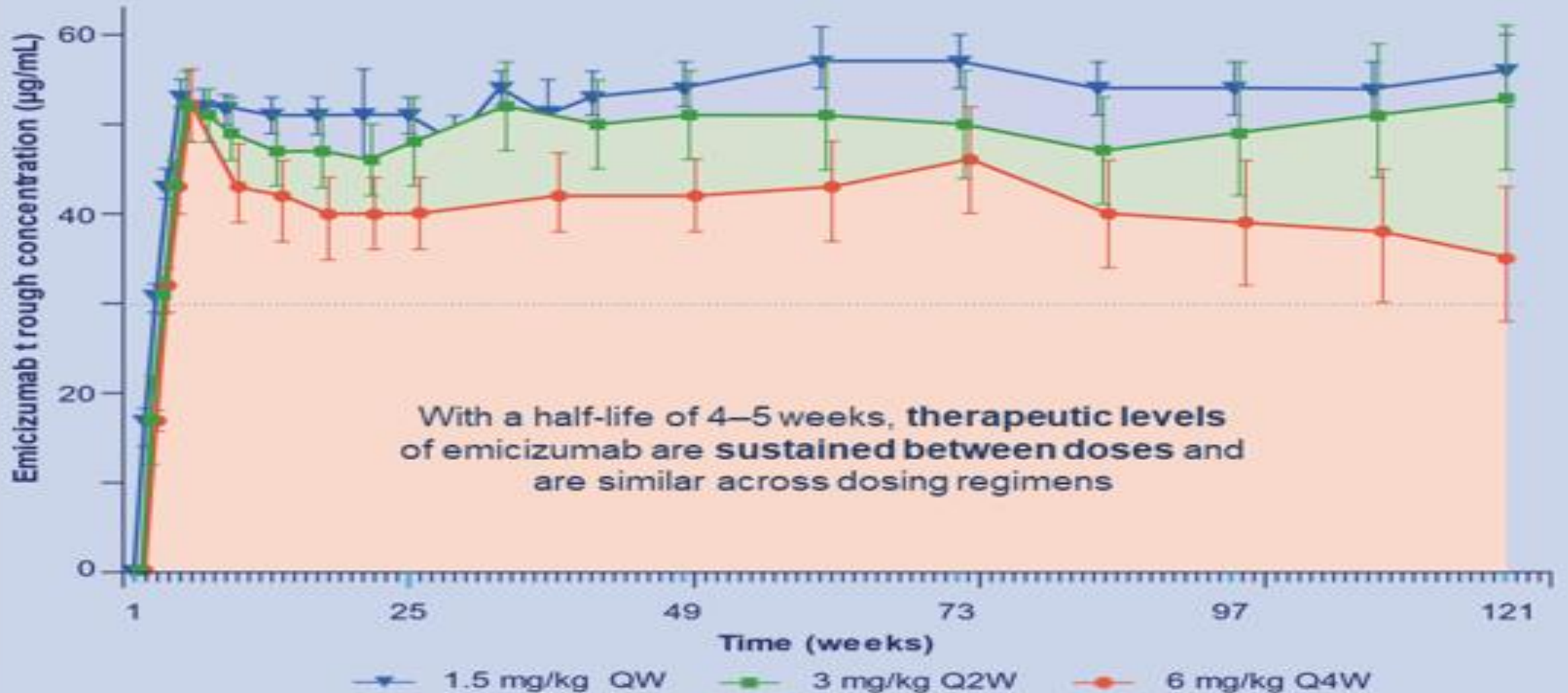


- az emicizumab pótolja a hiányzó FVIIIa funkcióját, mely a normális véralvadáshoz szükséges

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását.

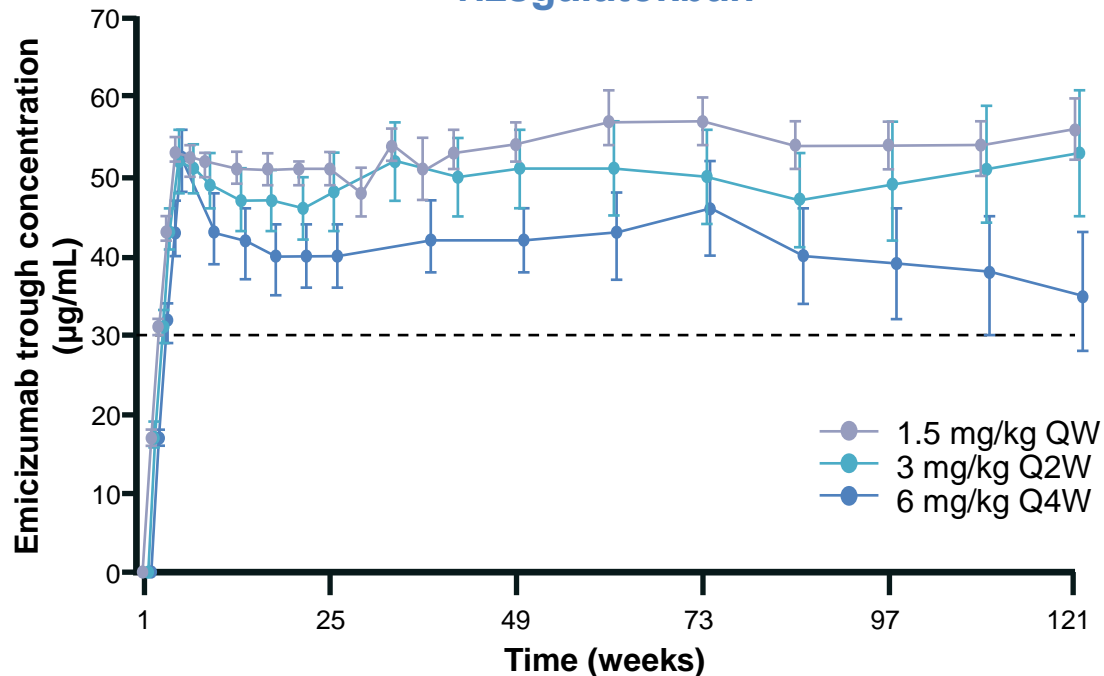
Kitazawa T et al. *Nat Med.* 2012;18:1570-1574; Sampei Z et al. *PLoS One.* 2013;8:e57479

Emicizumab plazma koncentráció alakulása a kezelés gyakoriságának függvényében

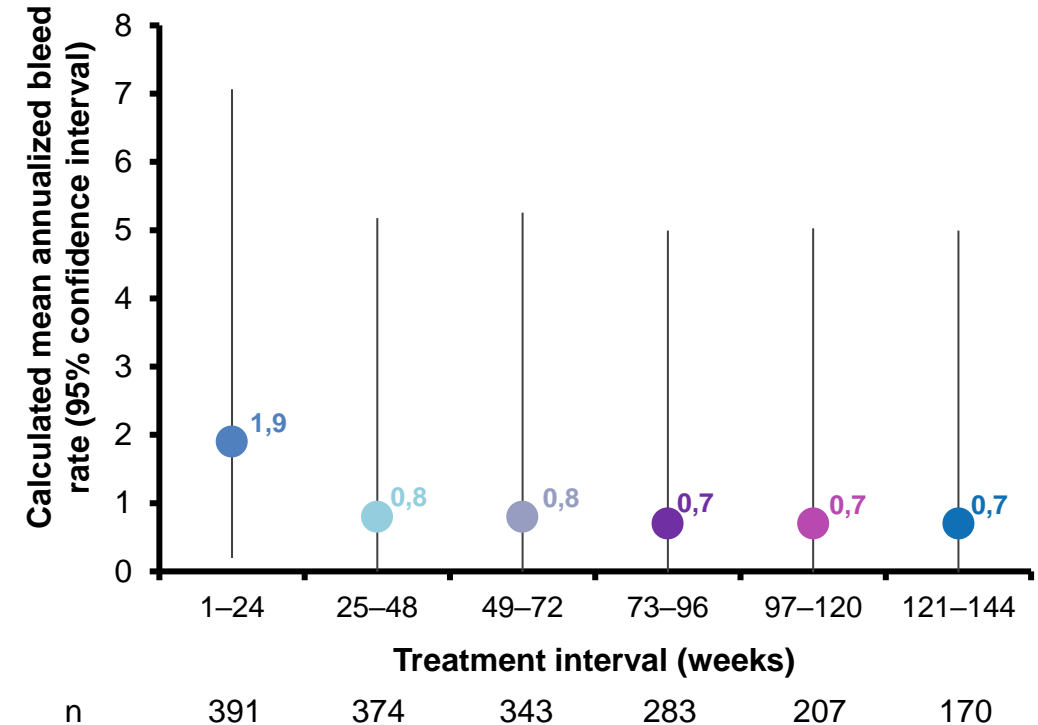


Az emicizumab szint alakulása különböző dozírozási sémák mellett

Az emicizumab PK profilja a HAVEN vizsgálatokban



ABR (vérzések aránya; átlag és 95% CI)



- Az emicizumab plazma koncentráció stabil, nincs “csúcs” és “völgy” érték
- A HAVEN 1–4 (25–80 µg/mL) vizsgálatokban konzekvensen alacsony ABR-t detektáltak

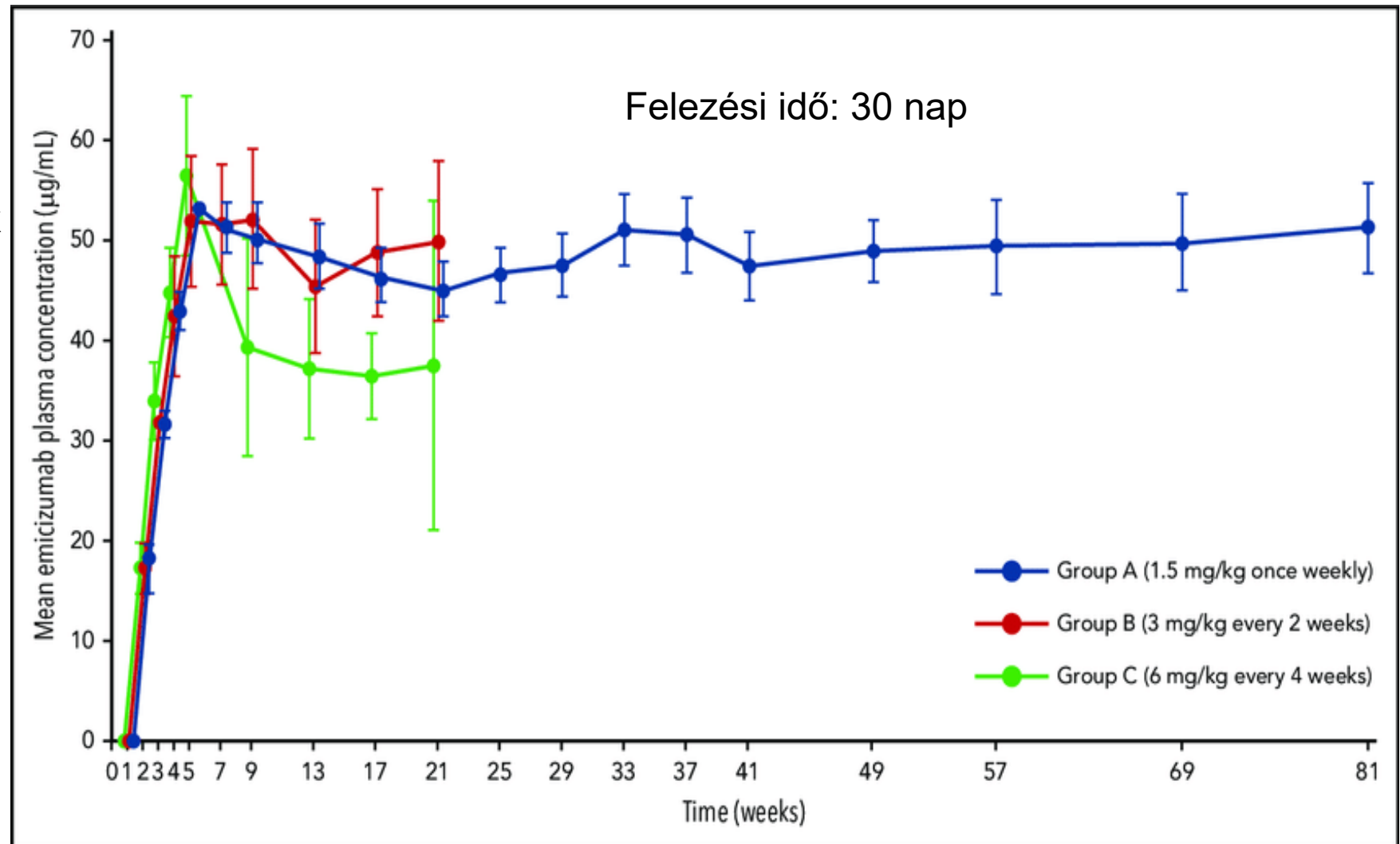
Az emicizumab szint mérhető, de folyamatos monitorozásra nincs szükség.

Emicizumab plazma koncentráció alakulása a kezelés gyakoriságának függvényében

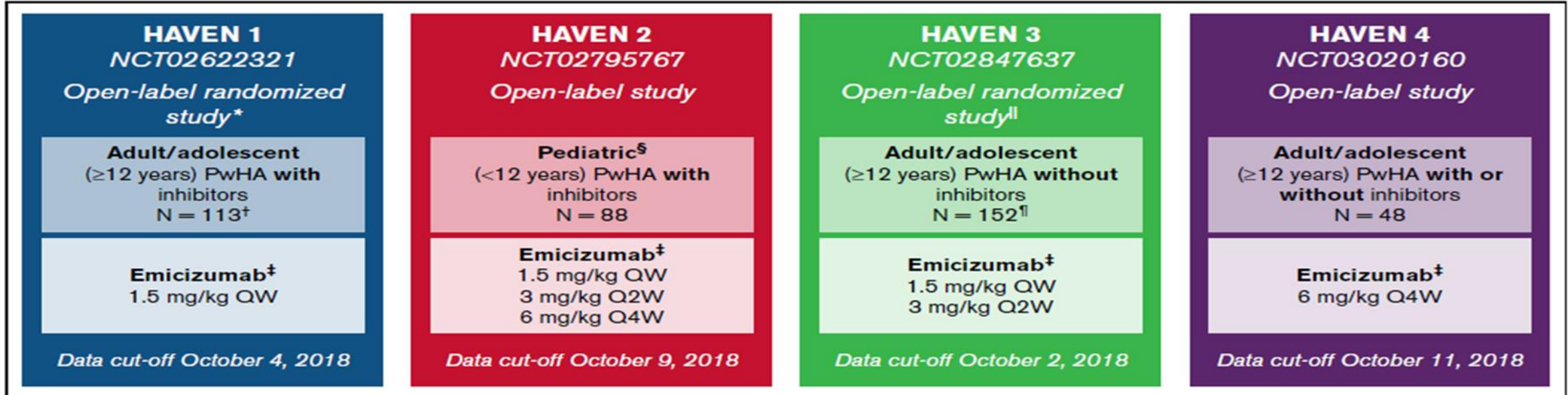
Emicizumab s.c. kezelés

Telítő dózis: 3 mg / hét 4x
Fenntartó dózis: 1,5 mg/ hét 1x

Rugalmas adagolás :hetente
2 hetente
4 hetente



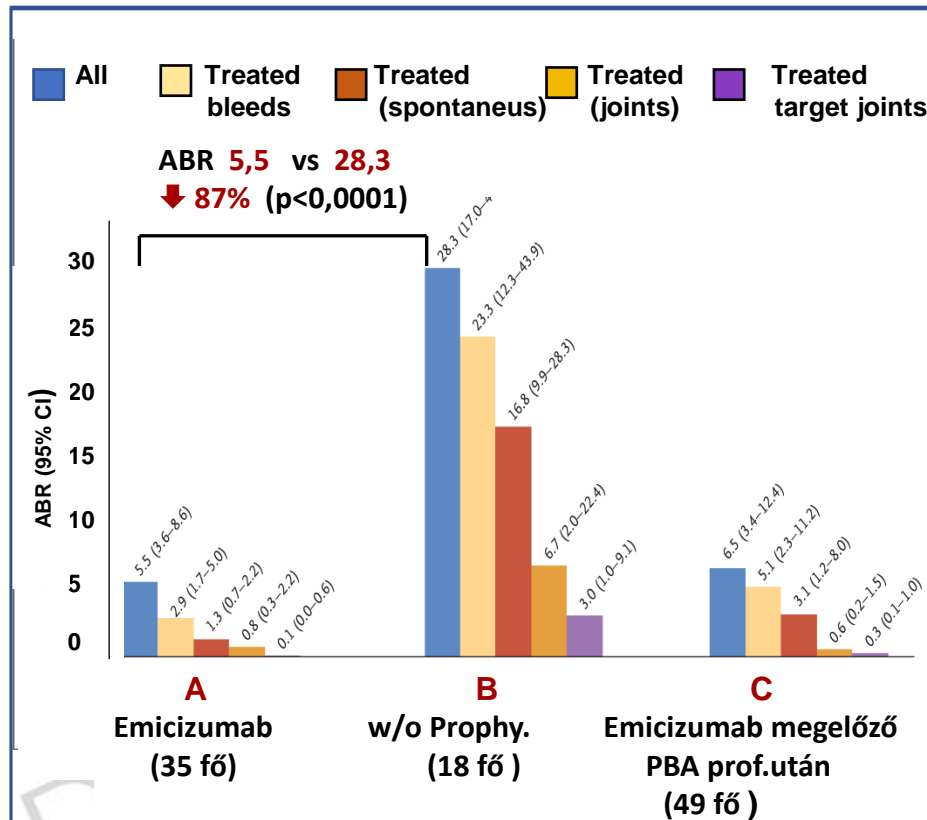
HAVEN 1-4 klinikai vizsgálatok



DR. K.

Emicizumab hatékony profilaxist biztosít inhibitoros A haemophiliában

HAVEN 1 > 12 év

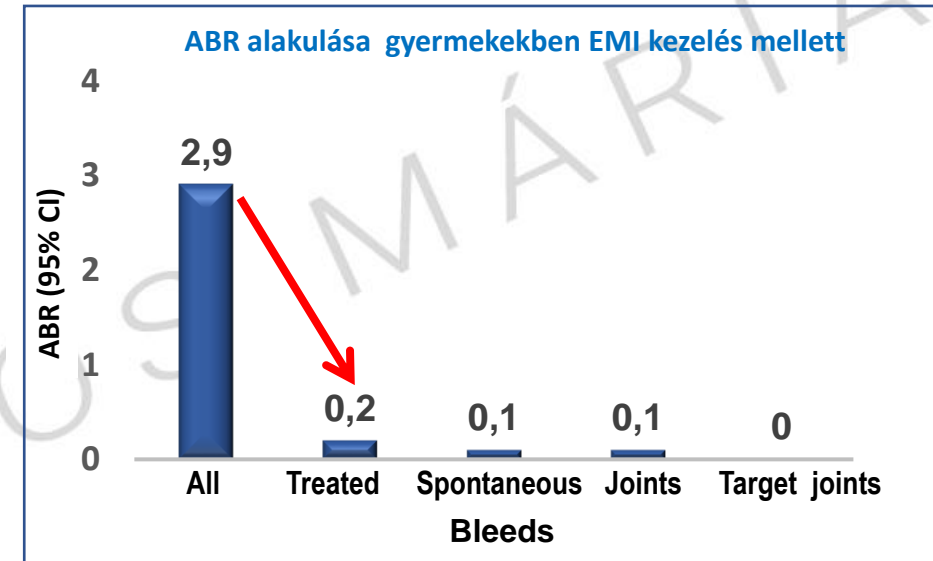


No bleeding on Hemlibra 69 % of pts.
w/o Prophyl 11 % of pts.

Oldendurg J, et al. N Engl J Med 2017; 377:809-818

EMI:emicizumab

HAVEN 2 < 12 év



Children: ↓ 99 % treated bleeds vs Prophyl BPA

No bleeds 87.0 %
No treated bleeds 94.7 %
No treated spont. bleeds 94.8 %
No treated joints bleeds 100.0 %

Young G, et al. ASH 2017; Oral presentation (Abstract #85)

Young G et al. Blood 2019;134(24):2127-2138

Nem faktorpótló kezelések 2.

1. Természetes antikoaguláns rendszer gátlása

❖ Fiziológias antithrombin antikoaguláns hatás gátlása:

↓
FVIIa és az FXa inhibitora

A vagy B haemophiliás betegekben normális antithrombin szint

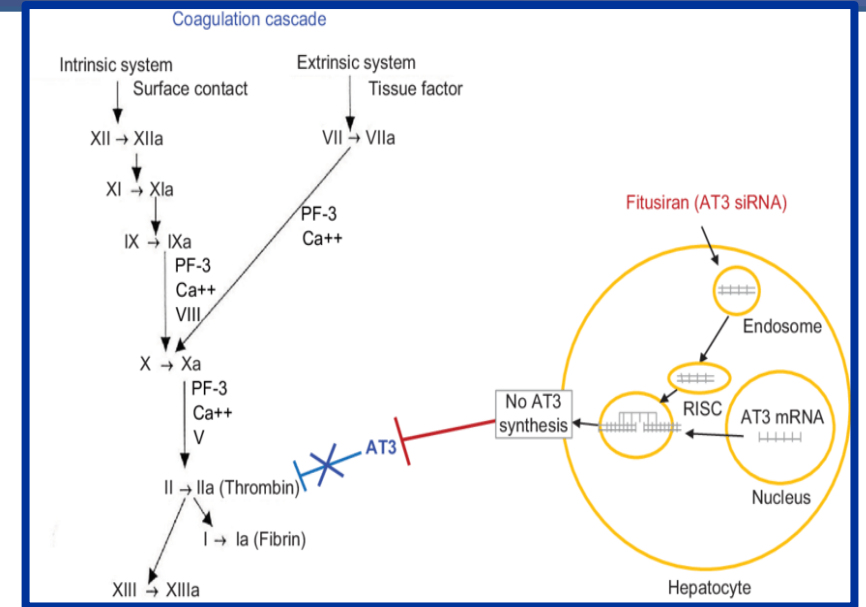
Fitusiran RNAi: szintetikus silencing RNS(siRNS)

RNS-ek (ribonukleinsav) szegmensei,

megakadályozzák vagy "csendesítik" bizonyos gének aktivitását RNS

interferencián keresztül „csendesítik” az antitrombin képződésért felelős gén működését

↓
csökkentik az antitrombin szintet → csökken az antikoaguláns hatás (25-30%)



N. Machin M, V Ragni J. Blood Medicine 2018:9

Nem faktorpótló kezelések 3.

❖ Szöveti-faktor útvonal inhibitor(TFPI) elleni antitest (pl.Concizumab)

nagy affinitású humanizált monoclonális antitest

thrombin generációt fokozza

hatásos: A haemophilia,B haemophilia inhibitorral és anélkül

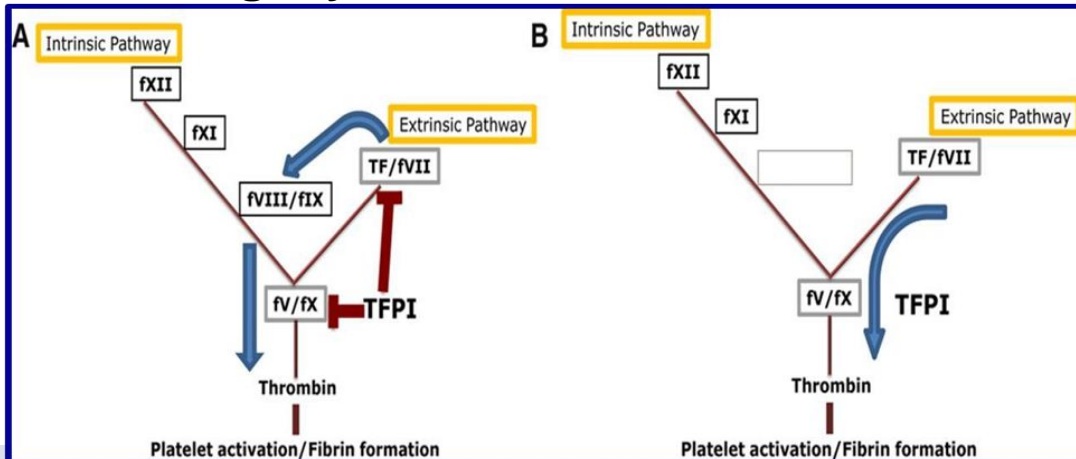
nincs inhibitorképződés

élettani szerepe: véralvadás extrinsic útjának gátlás

két izoformában létezik(alfa és béta)

mk.izoforma gátolja a Xa-t és a TF-VIIa-t a TFPI K2 és K1 doménjen keresztül

K3 domén nem inhibitor tulajdonságú,ezen keresztül kötődik a TFPI a protein S-hez, mely lehorgonyozza az endothelmembrán felszínéhez az érsérülés helyén



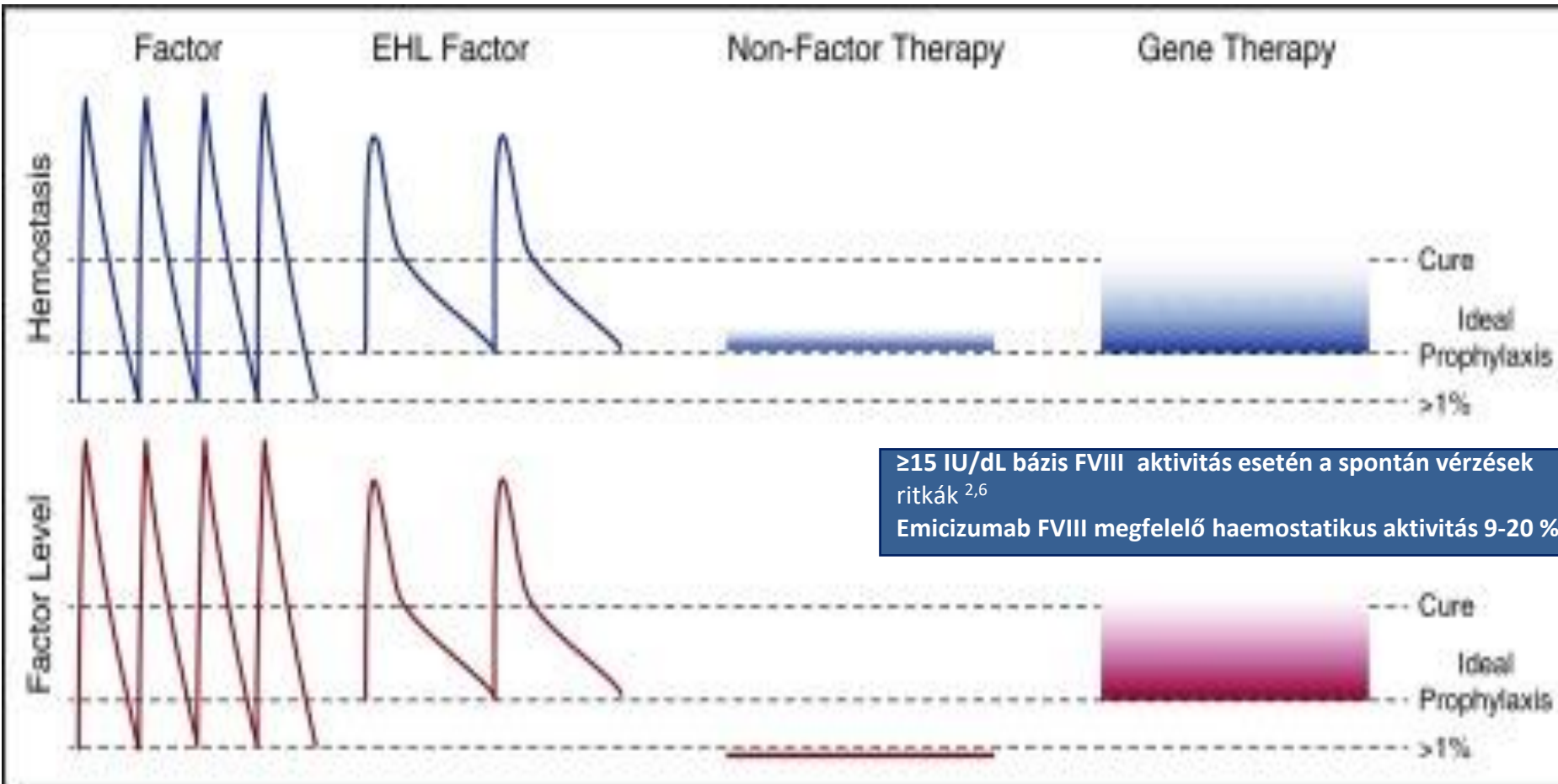
**TFPI expressio:endothelsejt (alfa+ béta)
thrombocyta(csak alfa)**

Nem faktorpótló kezelések 4.

- **Aktivált protein C (anti- APC) gátlói,szerpinek és protein S gátlás**

3.Gén terápia

A haemophilia kezelés újszerű megközelítései: Mi érhető el a jelenlegi kezelésekkel ?¹⁻⁵



Átlag idő FVIII ≥40 IU/dL 1 dózist követően ⁸:

SHL FVIII: <1 nap
EHL FVIII :1 nap

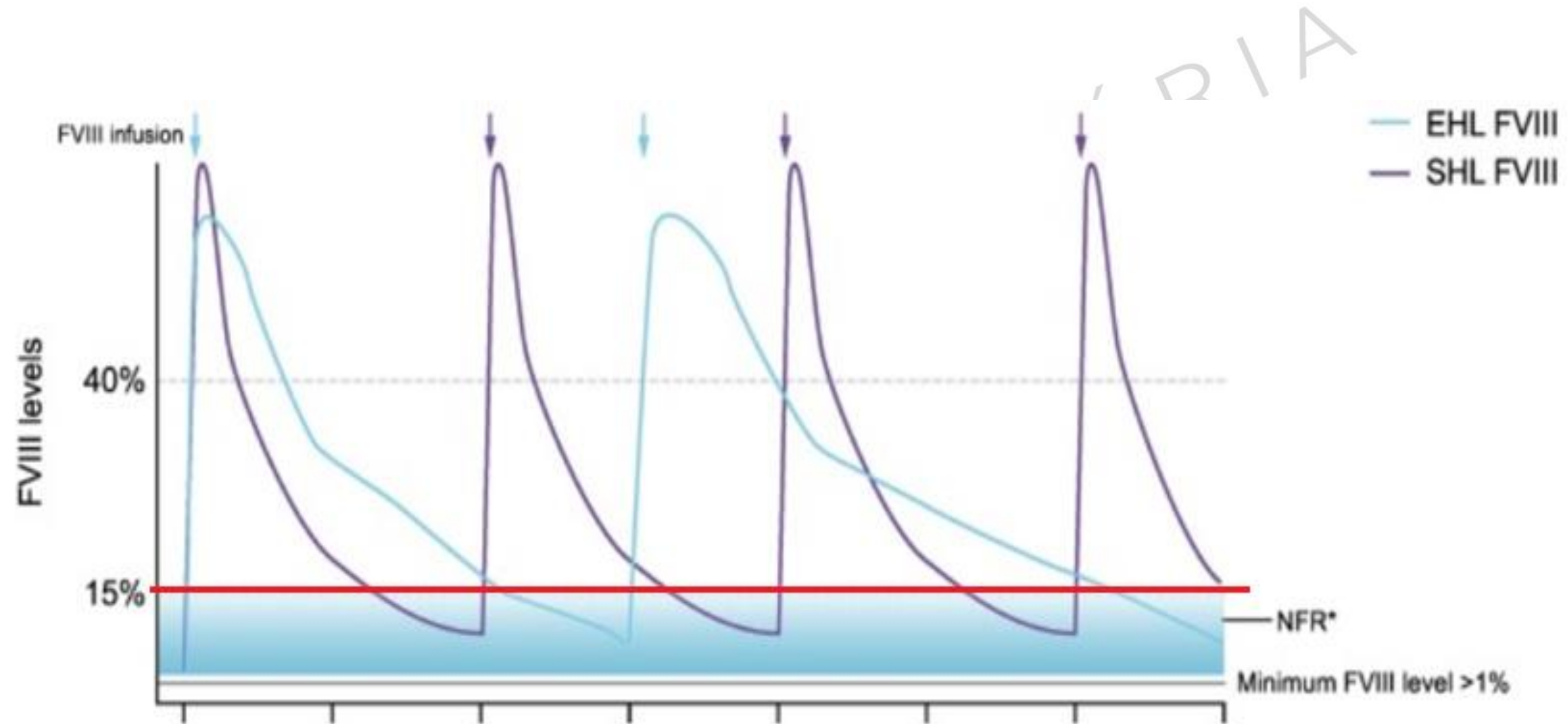
40% feletti normalizált FVIII aktivitás esetén ABR közelít 0 -hoz ⁷

Figure adapted from Arruda V, et al. *Blood*. 2017.

EHL, extended half-life; FVIII, factor VIII; PwH, people with haemophilia; SHL, standard half-life.

1. Arruda V et al. *Blood* 2017. 2. Srivastava A, et al. *Haemophilia* 2020. 3. Berntorp E, et al. *Haemophilia* 2016. 4. Hermans C, Pierce G. *Haemophilia* 2023. 5. Mahlangu ISTH 2023 OC20.1. 6. Aledort L, et al. *Blood Transfus* 2019. 7. Skinner M, et al. *Haemophilia* 2020. 8. Lissitchkov T, et al. *Res Pract Thromb Haemost* 2023.

Az SHL és EHL készítmények farmakokinetikai profiljának összehasonlítása



Köszönöm megtisztelő figyelmüket !