proLékaře.cz | 16.11.2026

Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients

Elena Santagostino, Claude Negrier, Robert Klamroth, et al.
Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca` Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan, Italy; Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie, Hôpital Edouard Herriot, University Claude Bernard, Lyon, France; Haemophilia Treatment Centre, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Vivantes Hospital, Berlin, Germany; et al.
Blood 20 September, 2012, Vol. 120, No. 12, pp. 2405-2411

Substituční terapie při krvácení a profylaktická terapie u nemocných s hemofilií B (nedostatek koagulačního faktoru IX) je v současné době prováděna koncentráty připravenými z plazmy (pdFIX) nebo rekombinantní technikou (rFIX). Tyto produkty však mají krátký poločas (~18 hodin). Proto jsou potřeba 2 nebo 3 intravenózní infuze týdně k zabezpečení účinné prevence krvácení, u dětí zvláště pomocí centrálních žilních katétrů. Tak častá aplikace přináší pro pacienta a rodiče další zatížení. Proto je velmi žádoucí připravit preparát s delším poločasem (t). Rekombinantní fúzní protein, který váže **FIX s albuminem (rIX-FP**) byl připraven na ovariálních buňkách čínského křečka genetickou fúzí lidského rekombinantního albuminu na C-terminální konec rFIX. Albumin byl vybrán jako ideální fúzní partner, protože je nejbohatším plazmatickým proteinem, je přirozeným nosičem molekuly a je podstatně inertní k imunitnímu systému. Má velmi dlouhý poločas (~20 dní) a jeho metabolismus je dobře znám. Ve studiích na experimentálních zvířatech byl dobře tolerován a bez nálezů, které by ukazovaly na lokální či systémovou toxicitu nebo na trombotické riziko v dávkách až do 500 IU/kg. Intravenózní podání rIX-FP myším s defektem faktoru IX ukázalo signifikantní redukci celkové ztráty krve, zkrácení času k hemostáze a času v aktivovaném parciálním tromboplastinovém testu.

Předmětem této práce jsou výsledky první fáze klinické studie se stupňovanou dávkou, provedené u dříve léčených osob s hemofilií B. Záměrem studie bylo: (1) zjistit bezpečnost preparátu rIX-FP, (2) extenzivně vyhodnotit farmakokinetiku (PK) tohoto nového produktu ve srovnání s PK vlastnostmi u osob, které již dříve užívaly jiné produkty FIX.

Soubor, metody a výsledky. Jde o první prospektivní, multicentrickou, otevřenou studii s dávkami 25, 50 75 IU/kg rIX–FP u osob s hemofilií B. Do studie bylo zařazeno 25 osob k zabezpečení alespoň 13 hodnotitelných subjektů ve skupině s dávkou 50 IU/kg a alespoň 4 subjekty ve skupinách s dávkami jak 25 a 75 IU/kg rIX-FP. Všechny osoby dostaly rIX-FP v období bez krvácení a alespoň 4 dny od poslední dávky předchozího produktu FIX. Pacienti v podskupině s 50 IU/kg dostali jednu dávku dříve užívaného komerčně dostupného preparátu buď pdFIX, nebo rFIX ke stanovení farmakokinetiky. Primárním předmětem studie bylo zjištění bezpečnosti intravenózní aplikace rIX-FP klinickým, hematologickým a biochemickým průběžným sledováním. Sekundárním předmětem studie bylo vyhodnocení PK parametrů po jedné intravenózní dávce rIX-FP a srovnání s parametry po předchozí dávce jiného produktu FIX. V krevních vzorcích byla vyšetřena aktivita a antigen FIX ve stanovených intervalech minut a hodin po infuzi. Blíže jsou popsány analytické metody, PK analýza a statistické metody.

Výsledky. Všichni pacienti dokončili studii 28 dní po poslední infuzi rIX-FP. Všichni dobře tolerovali rIX-FP. U žádného se neobjevila hypersenzitivní reakce, nevytvořil se ani inhibitor nebo protilátky proti rIX-FP. Neobjevily se žádné neočekávané nálezy Z 25 osob vystavených aplikaci rIX-FP byly u 13 (52 %) zaznamenány náhlé vedlejší nežádoucí účinky. Byly hodnoceny jako lehké s výjimkou jednoho případu (bolesti břicha), který byl hodnocen jako střední stupeň intenzity a nebyl dáván do vztahu k podávání rIX-FP. Čtyři lehké nežádoucí příhody u 3 osob (bolest hlavy, pocit horka 50 minut po injekci, obstipace a erytém v místě injekce) se upravily týž den bez léčby. Byl možný vztah k léčbě rIX-FP. Na *farmakokinetické* studii se podílelo celkem 18 pacientů. Parametry úpravy výchozích hodnot aktivity FIX a koncentrace antigenu po jedné dávce rIX-FP v jednotlivých dávkovacích podskupinách a srovnání s předchozím podáním jiného produktu FIX jsou demonstrovány tabulkami a lineárními časovými grafy. Průměr poločasu rIX-FP u podskupiny s 50 IU/kg (13 osob) byl 92 hodin, víc než pětinásobně delší než s předchozím produktem FIX. Zvýšení upravených výchozích hodnot aktivity FIX přetrvávalo v 7. a 14. dni. Zvýšení recovery rIX-FP bylo větší než při podávání jiných produktů (jak pdFIX tak rFIX.).

Závěr. Nový fúzní rekombinantní protein, rekombinantní koagulační faktor IX vázaný s albuminem (rIX-FP), vykázal v klinické studii první fáze klinickou bezpečnost a zlepšení farmakokinetických vlastností proti předchozím koncentrátům faktoru IX. Může přispět při léčbě krvácivých epizod k lepší hemostatické účinnosti a při preventivním podávání ke snížení počtu preventivně podávaných opakovaných injekcí. V současné době jsou v běhu dvě rozsáhlejší klinické studie k vyhodnocení těchto předpokládaných zlepšení v klinické péči o hemofiliky B.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc