prolékaře.cz | 25.11.2026

Efanesoktokog alfa – farmakologický profil

ÚVOD

Těžká hemofilie je celoživotní onemocnění, které nelze vyléčit. U jedinců s těžkou hemofilií A dochází k častému krvácení do velkých kloubů, měkkých tkání a svalů, a to buď spontánně, nebo i po menším úrazu. Opakované krvácení může vést k vysilujícím dlouhodobým komplikacím, vč. hemofilické artropatie způsobené krvácením do kloubů. Případné intrakraniální krvácení může mít za následek až invaliditu, či dokonce smrt a je u hemofiliků jednou z hlavních příčin úmrtí z důvodu krvácení [1].

U pacientů s těžkou hemofilií byly zaznamenány významné dopady na fyzickou a psychosociální pohodu a kvalitu života. Významná je i značná finanční zátěž [2]. Navzdory pokrokům v možnostech léčby mají jedinci s těžkou hemofilií A i ve vyspělých zemích stále závažná omezení v kvalitě života a znevýhodnění v jeho délce ve srovnání s běžnou populací [3,4].

Nejčastější krvácení u hemofiliků představuje krvácení do kloubů a svalů. Současné terapeutické režimy se zaměřují na úroveň hemostázy v podstatě odpovídající mírné hemofilii, což hemofiliky vystavuje zvýšenému riziku krvácení [5]. K zajištění vysoké úrovně prevence synovitidy a artropatií a k umožnění normálního života by bylo zapotřebí takové profylaxe, která by mohla zajistit normální nebo téměř normální aktivitu FVIII a která by byla dlouhodobě udržitelná [5,6]. Synovitida je u pacientů s hemofilií běžná, ale krvácení, která k ní vedou, mohou být subklinická a při fyzikálním vyšetření nepozorovaná [7].

Profylaktické režimy by měly být zahájeny i v případě, kdy aktuálně není přítomné onemocnění kloubů, aby se zabránilo opakovanému krvácení, progresivnímu poškození kloubů a chronické artropatii. Udržení hladiny FVIII v oblasti tzv. normalizované hemostázy (≥ 40 IU/dl) může lidem s hemofilií umožnit vést aktivní život a dosáhnout kvality života srovnatelné s nehemofilními jedinci [5,6].

Normalizace hladiny faktoru VIII tak může zvýšit ochranu před spontánním i traumatickým krvácením a zachovat zdraví kloubů, zejména u pacientů s vyšším rizikem, jako jsou pacienti s aktivním životním stylem nebo s opakovanými hemartrózami. Interakce mezi faktorem VIII a endogenním von Willebrandovým faktorem (VWF) však omezuje eliminační poločas současných přípravků pro náhradu faktoru VIII. Udržování plazmatických koncentrací faktoru VIII v normálním rozmezí (50 až 150 IU/dl) nebo v rozmezí, které se blíží normálu (> 40 až < 50 IU/dl), vyžaduje časté podávání přípravků, což představuje značnou léčebnou zátěž pro léčené i jejich pečovatele [8].

SOUČASNÉ LÉČEBNÉ POSTUPY

Možnosti léčby jsou léčba profylaktická a léčba dle potřeby (*on demand*), během které je koncentrát faktoru podáván při objevení krvácení nebo perioperačně. U dětských pacientů je doporučeným standardem léčby profylaktická aplikace koncentrátů faktoru. Profylaxe je indikovaná u těžkých hemofiliků i u nemocných s vyšší hladinou FVIII/FIX spojenou s fenotypovými projevy těžké hemofilie. Zejména nástup koncentrátů koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem (EHL – *extended half-life*) umožnil cílit na vyšší minimální plazmatické koncentrace (trough level) substituovaných koagulačních faktorů [9].

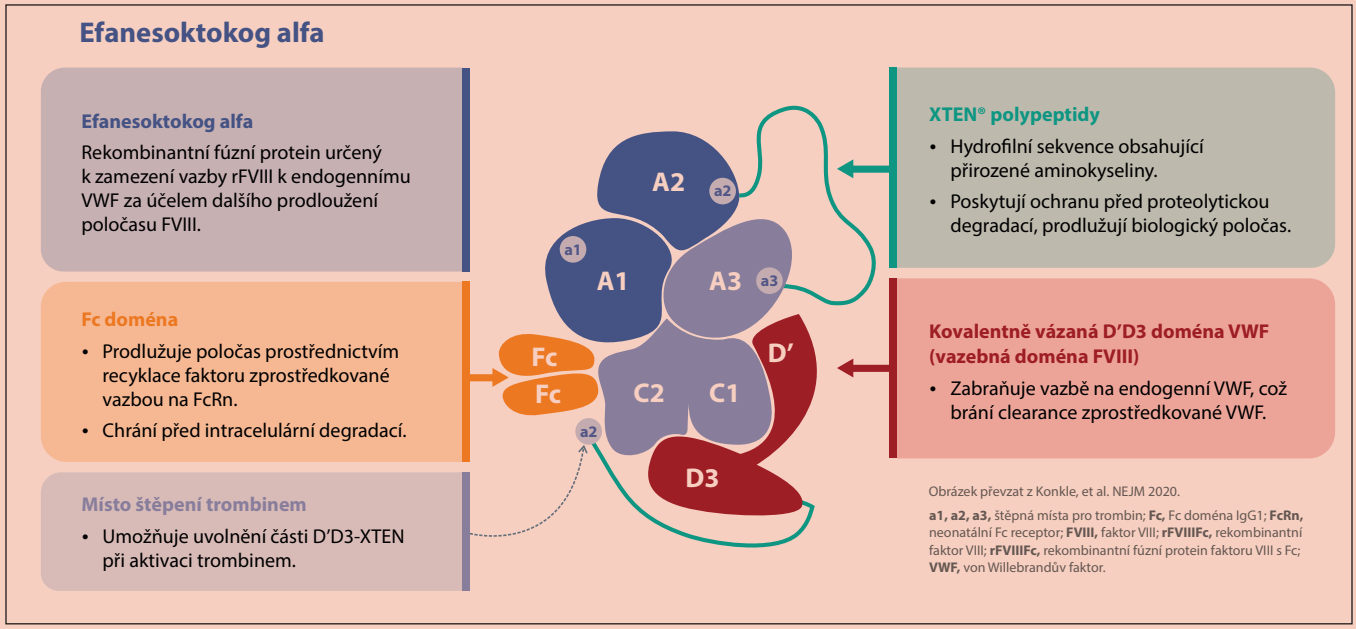
Léčbu hemofilie je možné rozdělit na faktorovou a nefaktorovou. Pokud jde o faktorovou léčbu, v ČR jsou používány plazmatické, vysoce čištěné a dvojitě protivirově ošetřené koncentráty FVIII/ IX s vysokým stupněm bezpečnosti i koncentráty rekombinantní. U dosud neléčených a minimálně léčených hemofiliků (*previously untreated patients* – PUP) jsou upřednostňovány rekombinantní koncentráty FVIII/ IX [9].

Před zavedením rekombinantních koncentrátů FVIII získaných z buněčných linií byly základem léčby produkty získané z plazmy [10]. Následovaly první rekombinantní přípravky FVIII, které neobsahovaly lidské ani živočišné složky. S ohledem na jejich eliminační poločas šlo o přípravky se standardním poločasem (*standard half-life* – SHL), což v praxi znamená, že jejich použití v profylaxi si vyžaduje časté dávkování.

Potřeba lepší ochrany proti krvácení vedla k vývoji rekombinantních FVIII, které by setrvávaly v krevním oběhu déle. V současné době registrované přípravky EHL FVIII byly vyrobeny buď fúzí FVIII s doménou Fc protilátky, nebo PEGylací FVIII. T1/2 FVIII je u různých EHL rFVIII koncentrátů v průměru prodloužen na 15–19 h [9], což umožňuje obvykle dávkování v profylaxi každých 3–5 dnů a pro pacienty představuje snížení zátěže léčbou. Novou třídou substituční terapie FVIII, která je navržena tak, aby zamezila vazbě rekombinantního FVIII na endogenní VWF a překonala strop poločasu daného VWF, je efanesoktokog alfa, který je charakterizován dále.

Nefaktorová léčba je zastoupena použitím emicizumabu a genovou terapií. Emicizumab byl schválen EMA v roce 2018 a jedná se o humanizovanou anti-FIX/FX bispecifickou protilátku, která podporuje tvorbu trombinu napodobováním aktivity FVIIIa bez ohledu na přítomnost inhibitorů FVIII [11]. Subkutánně podávaný emicizumab se vyznačuje dlouhým eliminačním poločasem, který umožňuje dávkovací intervaly jednou týdně, každé dva týdny nebo měsíc. Všechna závažnější krvácení a invazivní výkony je však nutné substituovat koncentrátem FVIII [9].

prolékaře.cz | 25.11.2026



Obr. 1. Struktura molekuly efanesoktokogu alfa.

Genová terapie je v Evropě schválena pro léčbu těžké hemofilie A, ale je podmíněna poskytnutím dalších údajů z probíhajících studií. Valoktokogen roxaparvovek je genová terapie založená na vektoru adenoasociovaného viru sérotypu 5 (AAV5), který exprimuje sekvenci kódující lidský FVIII s odstraněnou doménou B pod kontrolou promotoru specifického pro jaterní buňky. Podává se formou jednorázové intravenózní infuze a očekává se, že přenese gen do jaterních buněk, čímž jim umožní produkovat FVIII. V srpnu 2022 byl podmíněně schválen pro použití v Evropské unii k léčbě těžké hemofilie A u dospělých pacientů bez inhibitorů faktoru VIII v anamnéze a bez zjistitelných protilátek proti AAV5. Registrace byla udělena na základě zjištění, že přínosy léčby jsou větší než její rizika, nicméně pro toto tvrzení bude třeba získávat další důkazy [12].

EFANESOKTOKOG ALFA

Efanesoktokog alfa neboli rekombinantní koagulační faktor VIII Fc-von Willebrandův faktor-XTEN je rekombinantní fúzní protein, který přechodně nahrazuje chybějící koagulační faktor VIII potřebný k účinné hemostáze. Skládá se z jednoho rekombinantního proteinu FVIII a tří dalších složek, které přispívají k prodloužení jeho poločasu: Fc domény, která usnadňuje recyklaci cestou neonatálního Fc receptoru, kovalentní vazbou vázané domény VWF D'D3, která znemožňuje vazbu rekombinantního FVIII na endogenní VWF, a dvou XTEN polypeptidů, které molekulu chrání před proteolytickou degradací (obr. 1). Je podávaný jednou týdně a při léčbě je po značnou část týdne dosahováno nehemofilní aktivity (> 40 %). Tuto účinnou látku je možné použít pro profylaxi, léčbu krvácení i perioperační léčbu [8], přičemž jeho aktivitu lze měřit pomocí jednostupňového testu [13]. Efanesoktokog alfa je Evropskou lékovou agenturou registrován k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A všech věkových skupin [14].

MECHANIZMUS ÚČINKU

Efanesoktokog alfa je protein a koagulační faktor VIII (FVIII) navržený tak, aby se nevázal na endogenní von Willebrandův faktor (VWF), s cílem překonat limit poločasu daného interakcemi FVIII-VWF. Oblastí VWF, která interaguje s FVIII, je doména D'D3. Vazba domény D'D3 VWF na fúzní protein rFVIII-Fc poskytuje FVIII ochranu a stabilitu a brání jeho interakci s endogenním VWF. Tím se překonává limitace poločasu faktoru FVIII daná clearance VWF [14].

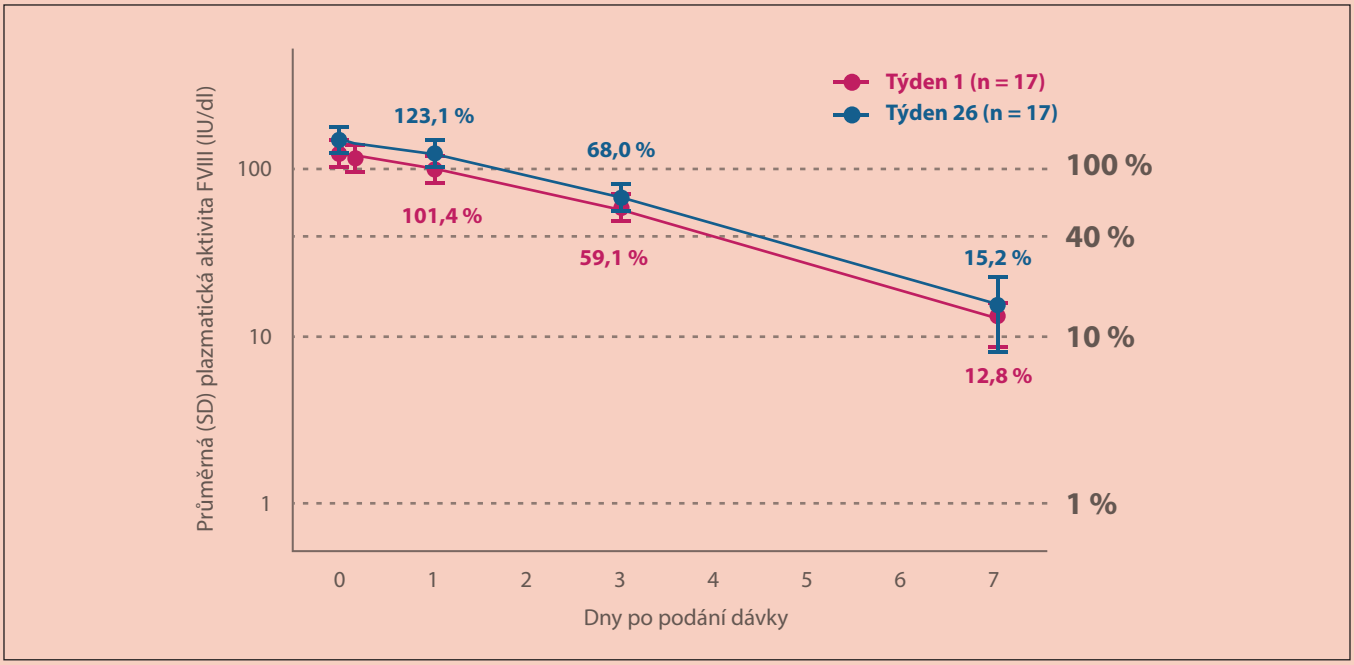
Oblast Fc lidského imunoglobulinu G1 (IgG1) se váže na neonatální receptor Fc (FcRn). FcRn je součástí přirozeně se vyskytující dráhy, která zpožďuje lysozomální degradaci imunoglobulinů tím, že je vrací zpět do oběhu, a tak prodlužuje plazmatický poločas fúzního proteinu. Efanesoktokog alfa obsahuje 2 polypeptidy XTEN, které dále zlepšují jeho farmakokinetiku. Přirozená doména B faktoru VIII (kromě 5 aminokyselin) je nahrazena prvním polypeptidem XTEN, vloženým mezi aminokyselinové zbytky N745 a E1649 faktoru VIII; druhý XTEN je vložen mezi doménu D'D3 a Fc [14].

FARMAKOKINETIKA

Efanesoktokog alfa má přibližně 4násobně delší biologický eliminační poločas v porovnání s přípravky s faktorem VIII se standardním poločasem a přibližně 2,5–3× delší poločas eliminace v porovnání s přípravky s faktorem VIII a prodlouženým poločasem [14].

Podávání efanesoktokogu alfa 50 IU/kg vedlo u dospělých ve studii fáze III v při-

prolékaře.cz | 25.11.2026



Obr. 2. Aktivita FVIII u podskupiny pro hodnocení farmakokinetiky ve studii XTEND-1 v týdnu 1 a v týdnu 26.

bližně 26. týdnu léčby k průměrné aktivitě FVIII v normálním až téměř normálním rozmezí (> 40 IU/dl) po dobu přibližně 4 dnů. Průměrná aktivita FVIII byla u dospívajících a dospělých (≥ 12 let) 7. den po aplikaci 15,2 IU/dl (obr. 2). Ve 26. týdnu a dále byl průměrný geometrický poločas 47,0 hodin (95% CI: 42,3–52,2), clearance v ustáleném stavu 0,439 ml/h/kg (95% CI: 0,390–0,493), maximální aktivita faktoru VIII 151 IU/dl (95% CI: 137–167) a AUC byla 11 500 h × IU/dl (95% CI, 10 200–13 000) [8].

Aktivita faktoru VIII vyšší než 10 IU/dl byla zachována u 83,5 % dospělých a dospívajících pacientů po celou dobu trvání studie. U dětí ve věku < 12 let, kterým byl efanesoktokog alfa podáván jednou týdně, byla v ustáleném stavu zachována normální až téměř normální (> 40 IU/dl) aktivita faktoru VIII po dobu 2–3 dnů a aktivita faktoru VIII >10 IU/dl po dobu přibližně 7 dnů [14]).

DÁVKOVÁNÍ

Počet podaných jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (*international units* – IU), které odpovídají mezinárodnímu standardu WHO. Jedna IU aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy [14].

Při rutinní profylaxi u dospělých a dětí je doporučené dávkování efanesoktokogu alfa 50 IU/kg jednou týdně. Zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 65 let jsou omezené. Doporučené dávkování je stejné jako u pacientů ve věku < 65 let. Doporučené dávkování pro děti je stejné jako u dospělých [14].

V případě léčby *on demand* (k léčbě krvácivých příhod a při perioperační léčbě) je obvyklé jednorázové podání dávky 50 IU/kg. U menších a středně závažných krvácivých příhod, ke kterým dochází do 2–3 dnů po profylaktické dávce, lze použít nižší dávku 30 IU/kg. Po 2–3 dnech lze zvážit podání další dávky 30 nebo 50 IU/kg, dokud krvácení neodezní nebo – např. v případě velkého chirurgického výkonu – dokud není dosaženo dostatečného zhojení rány [14].

KLINICKÝ VÝVOJOVÝ PROGRAM

Studie XTEND-1

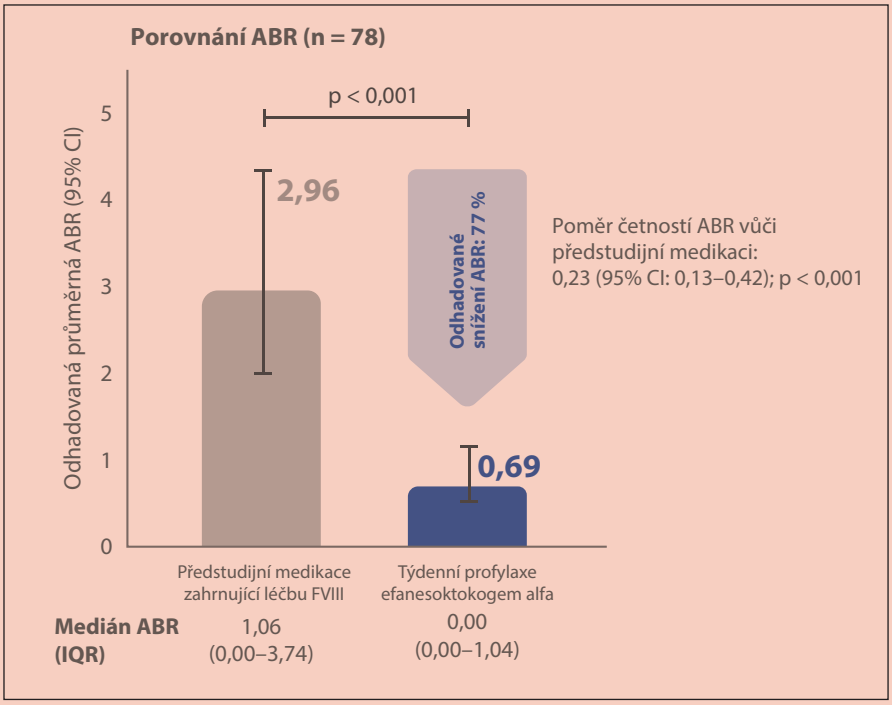
XTEND-1 byla klinická studie fáze 3 s efanesoktokogem alfa u dospívajících a dospělých ve věku 12 let a více. Kritériem způsobilosti byla těžká hemofilie A definovaná jako < 1 IU/dl (< 1 %) endogenního FVIII nebo dokumentovaný genotyp, o němž je známo, že způsobuje těžkou hemofilii A, a předchozí substituční léčba jakýmkoli rekombinantním nebo plazmatickým přípravkem FVIII nebo kryoprecipitátem po dobu nejméně 150 expozičních dnů [8].

Způsobilí účastníci dostávali efanesoktokog alfa 50 IU/kg jednou týdně jako profylaktický režim po dobu až 52 týdnů (rameno A), nebo dostávali efanesoktokog alfa 50 IU/kg v režimu *on demand* po dobu 26 týdnů a poté efanesoktokog alfa 50 IU/kg jednou týdně jako profylaxi po dobu dalších 26 týdnů (rameno B) [8].

Krvácivé epizody byly léčeny jednorázovou dávkou efanesoktokogu alfa 50 IU/kg, a pokud krvácení neustoupilo, mohly být podávány další dávky 30 nebo 50 IU/kg každé 2–3 dny [8].

V rameni A poskytovala týdenní profylaxe efanesoktokogem alfa vysokou ochranu proti krvácení a také klinicky významný účinek během léčby. Průměrný (± SD) počet dnů expozice efanesoktokogu alfa byl 48,4 ± 10,5 v celé populaci, 50,9 ± 9,1 ve skupině A, 11,9 ± 4,3 během období léčby *on demand* ve skupině B a 23,8 ± 6,1 dnů během období pro-

prolékaře.cz | 25.11.2026



Obr. 3. Klíčový sekundární ukazatel studie XTEND-1 – srovnání ABR mezi předstudijní medikací a léčbou efanesoktokogem alfa.

fylaxe ve skupině B. **Odhadovaná průměrná hodnota ABR (roční míra krvácení) byla v rameni A 0,71 (95% CI: 0,52–0,97), a primární cílový ukazatel tak byl splněn (horní hranice jednostranného 97,5 % CI byla ≤ 6) [8].**

Během 12 měsíců před studijní profylaxí efanesoktokogem alfa byl průměrný (SD) počet krvácivých epizod 3,2 (5,4). Přechod na profylaxi efanesoktokogem alfa snížil odhadovaný průměrný ABR získaný z předstudie s použitím dat 78 pacientů z 2,96 (95% CI: 2,00–4,37) na 0,69 (95% CI: 0,43–1,11), což představuje při porovnání intraindividuálních hodnot ABR statisticky významné snížení o 77 % (obr. 3). Poměr míry ABR tak prokázal superioritu oproti předchozí profylaxi FVIII: 0,23 (95% CI: 0,13–0,42; p < 0,001) a klíčový sekundární cíl tak byl splněn. Roční míra krvácení se také snížila, když pacienti přešli z léčby efanesoktokogem alfa v režimu *on demand* na profylaktickou léčbu v rameni B [8]. Porovnáním intraindividuálních hodnot ABR (n = 26) během prvních 26 týdnů léčby *on demand* přípravkem ALTUVOCT s hodnotami ABR v následujících 26 týdnech při profylaxi přípravkem ALTUVOCT podávaným jednou týdně (rameno B) bylo u profylaktického režimu prokázáno klinicky významné snížení krvácení o 97 % a zvýšení počtu pacientů bez krvácení z 0 na 76,9 % [14].

Během studie se vyskytlo celkem 362 krvácivých příhod, které se převáženě vyskytly ve skupině B během období léčby *on demand* (268 z 362, 74 %). Jedna injekce efanesoktokogu alfa (50 IU/kg) stačila k vyřešení 97 % krvácivých příhod ve studii [8]. Celkem 315 z 332 hodnocených injekcí (95 %) bylo vyhodnoceno jako injekce s výbornou nebo dobrou odpovědí na léčbu krvácivé epizody [14].

Studie XTEND Kids

Studie Xtend Kids byla otevřenou multicentrickou studií fáze 3 studující profylaktickou léčbu efanesoktokogem alfa u dětí mladších 12 let z pohledu bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky. Zařazeni byli již dříve léčení pacienti (PTP) < 12 let s těžkou hemofilií A. K podávání efanesoktokogu alfa při rutinní profylaxi v dávce 50 IU/kg intravenózně jednou týdně po dobu 52 týdnů bylo přiřazeno celkem 74 dětí (38 dětí ve věku <6 let a 36 dětí ve věku od 6 do < 12 let). Efanesoktokog alfa podávaný jednou týdně udržoval hladinu FVIII v normálním až téměř normálním rozmezí po dobu 2–3 dnů a poskytl klinicky významnou ochranu před krvácením. U všech 74 pacientů vedla rutinní profylaxe k celkové průměrné ABR (95% CI) v hodnotě 0,9 (0,6–1,4) a k mediánu ABR v hodnotě 0 (mezikvartilové rozpětí (0–1,0)) pro léčená krvácení. Analýza senzitivity (n = 73) zahrnující pacienty léčené podle protokolu vykázala průměrnou hodnotu ABR (95% CI) 0,6 (0,4–0,9) u léčených krvácení (medián 0, mezikvartilové rozpětí (0–1,0)). Týdenní profylaxe efanesoktokogem alfa měla také potenciál zajistit dlouhodobé zachování zdraví kloubů [15].

BEZPEČNOST

V klinických studiích byly jako velmi časté zaznamenány bolesti hlavy a artralgie. Časté nežádoucí účinky zahrnovaly pyrexie, bolesti končetin a zad. Z kožních reakcí byly časté kopřivky, ekzém a nespecifikované vyrážky, z oblasti GIT šlo o zvracení. Vzácně byly pozorovány hypersenzitivní nebo alergické reakce, které mohou v některých případech přejít do závažné anafylaxe (vč. šoku) [14].

Imunogenita byla hodnocena během klinických studií u dříve léčených dospělých a dětí s diagnózou těžké hemofilie A. Vznik inhibitorů nebyl v klinických studiích zjištěn. Je třeba uvést, že pacienti ve věku 6 let a starší museli mít za sebou alespoň 150 ED, pacienti do věku 6 let alespoň 50 ED. Během klinických studií fáze 3 (medián trvání léčby 96,3 týdne) se u 4/276 (1,4 %) hodnotitelných pacientů v průběhu léčby přechodně vytvořily protilátky proti léku (anti-drug antibodies, ADA). Nebyl pozorován žádný vliv těchto protilátek na farmakokinetiku, účinnost či bezpečnost [14].

ZÁVĚR

Efanesoktogog alfa jako první rekombinantní přípravek FVIII ve své třídě mění

prolékaře.cz | 25.11.2026

paradigma léčby pacientů s hemofilií A [8,15]. Je substitucí FVIII podávanou jednou týdně, která zajišťuje vysoké trvalé hladiny aktivity FVIII v normálním až téměř normálním rozmezí po značnou část týdne. Kombinuje přirozený mechanizmus FVIII s novým fúzním proteinem k překonání stropu eliminačního poločasu limitovaného VWF. Představuje tak novou třídu přípravků koagulačního faktoru VIII s dávkováním jednou týdně.

Udržení hladiny FVIII ≥ 40 IU/dl zajišťuje tzv. normalizovanou hemostázu, která umožňuje lidem s hemofilií vést aktivní život a dosáhnout kvality života srovnatelné s nehemofilními jedinci.

V klíčové multicentrické otevřené studii fáze 3 XTEND-1 u pacientů ve věku ≥ 12 let s těžkou hemofilií A analýza ukázala, že profylaxe efanesoktokogem alfa poskytovala vysokou ochranu proti krvácení a klinicky významný účinek během léčby.

V multicentrické otevřené studii fáze 3 XTEND-Kids u dříve léčených pacientů mladších 12 let s těžkou hemofilií A poskytoval efanesoktokog alfa podávaný jednou týdně hladinu FVIII v normálním až téměř normálním rozmezí po dobu 2–3 dnů a klinicky významnou ochranu před krvácením. Týdenní profylaxe efanesoktokogem alfa měla také potenciál zajistit zachování zdraví kloubů.

Efanesoktokog alfa má přijatelný bezpečnostní profil a při jeho podávání u dříve léčených pacientů nebyl zjištěn vývoj inhibitoru.

Literatura

1. Loomans JI, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. J Thromb Haemost. 2017;15(6):1115–1122.
2. Thorat T, Neumann PJ and Chambers JD. Hemophilia burden of disease: a systematic review of the cost-utility literature for hemophilia. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(7):632–642.
3. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001–2018. J Thromb Haemost. 2021;19(3):645–653.
4. Hay CRM, Nissen F and Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A – a systematic literature review. J Thromb Haemost. 2021;19(Suppl 1):6–20.
5. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: health equity in haemophilia. Haemophilia. 2020;26(1):17–24.
6. Chowdary P, Fischer K, Collins PW, et al. Modeling to predict factor VIII levels associated with zero bleeds in patients with severe hemophilia A initiated on tertiary prophylaxis. Thromb Haemost. 2020;120(5):728–736.
7. Zwagemaker A-F, Gouw SC, Jansen JS, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2021;138(26):2853–2873.
8. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. Incl. appendix. N Engl J Med. 2023;388(4):310–318.
9. Smejkal P, Blatný J, Hajšmanová Z, et al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 3., rok 2021. Transfuze Hematol. dnes. 2021;27(1):73–90.
10. Kevane B, O'Connell N. The current and future role of plasma-derived clotting factor concentrate in the treatment of haemophilia A. Transfus Apher Sci. 2018;57(4):502–506.
11. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. Drugs. 2019;79(15):1697–1707.
12. Roctavianan EPAR – Přehled pro přípravek Roctavian, EMA, 2022. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian.
13. Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle B, et al. Efanesoctocog alfa activity assessment with one-stage clotting (OSA) and chromogenic substrate (CSA) factor VIII assays. Presented at 16th annual congress of EAHAD, Manchester, 7–10 February, 2023; Poster P0018. 2023.
14. SPC Altuvoct, datum poslední revize 17. června 2024.
15. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for children with severe hemophilia A. N Engl J Med. 2024; 391(3):235–246.

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
779 00 Olomouc