

# 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 ( $\geq 40$  IU/dl) může lidem s hemofi-

lií 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 zdravý 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 dvojité 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 setrvaly v krevním oběhu déle. V současné době registrované přípravky EHL FVIII byly vyrobeny buď fúzí FVIII s doménou Fc protilátky, nebo PE-Gylací FVIII. T<sub>1/2</sub> FVIII je u různých EHL rF-VIII koncentrátů v průměru prodloužen na 15–19 h [9], což umožňuje obvykle dávkování v profylaxi každých 3–5 dnů a pro pacienty představuje snížení závažnosti léčbou. Novou třídou substituční terapie FVIII, která je navržena tak, aby zabránila vazbě rekombinantního FVIII na endogenní VWF a překonala strop poločas 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 substituuovat koncentrátem FVIII [9].

## Efanesoktokog alfa

## Efanesoktokog alfa

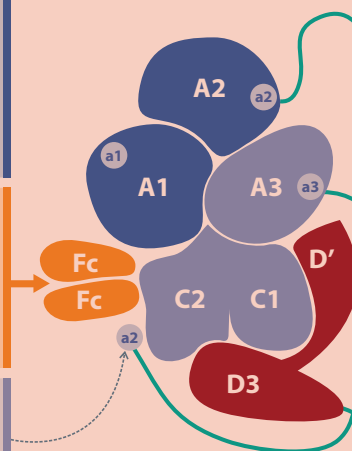
Rekombinantní fúzní protein určený k zamezení vazby rFVIII k endogennímu VWF za účelem dalšího prodloužení poločasu FVIII.

### Fc doména

- Prodlužuje poločas prostřednictvím recyklace faktoru zprostředkované vazbou na FcRn.
- Chrání před intracelulární degradací.

### Místo štěpení trombinem

- Umožňuje uvolnění části D'D3-XTEN při aktivaci trombinem.



**XTEN® polypeptidy**

- Hydrofilní sekvence obsahující přirozené aminokyseliny.
- Poskytují ochranu před proteolytickou degradací, prodlužují biologický poločas.

### Kovalentně vázaná D'D3 doména VWF (vazebná doména FVIII)

- Zabraňuje vazbě na endogenní VWF, což brání clearance zprostředkované VWF.

Obrázek převzat z Konkle, et al. NEJM 2020.

**a1, a2, a3**, štěpná místa pro trombin; **Fc**, Fc doména IgG1; **FcRn**, neonatální Fc receptor; **FVIII**, faktor VIII; **rFVIIIIFc**, rekombinantní faktor VIII; **rFVIIIIFc**, rekombinantní fúzní protein faktoru VIII s Fc; **VWF**, von Willebrandův faktor.

**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 xaparvovek je genová terapie založená na vektoru adenoasociovaného viru sérotypu 5 (AAV5), který exprimuje sekвени kódující lidský FVIII s odstraněnou doménou B pod kontrolou promotoru specifického pro jaterní buňky. Podává se formou jednorázové intravenózní infuze a očekává se, že přenesení 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 zjištěných 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 podáván jednou týdně a při léčbě je pod 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]. Efanesoctog alfa je Evropskou lékovou agenturou registrován k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilii 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

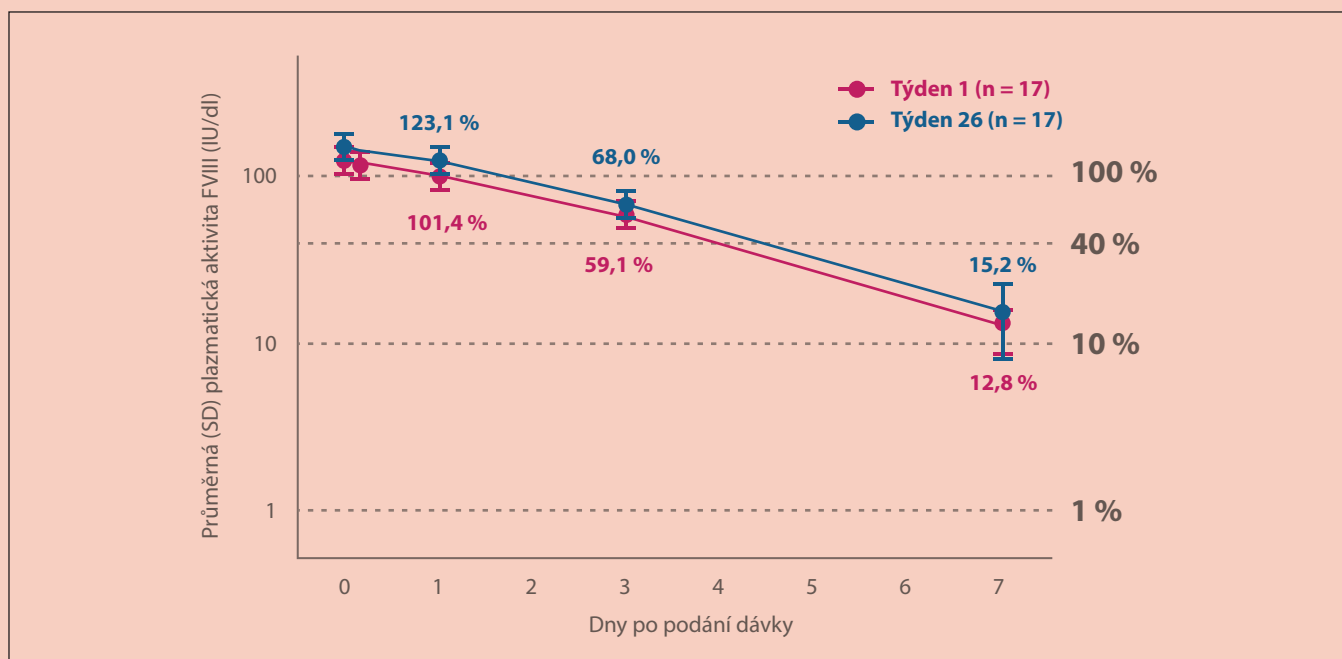
ochranu a stabilitu a brání jeho interakci s endogenním VWF. Tím se překonává limitace poločasu faktoru FVIII daná clearance VWF [14].

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

Efanesoctokog 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-



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 ( $\geq 12$  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  $\times$  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 efanesoctokog 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 efanesoctokogu alfa 50 IU/kg jednou týdně. Zkušenosti u pacientů ve věku  $\geq 65$  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

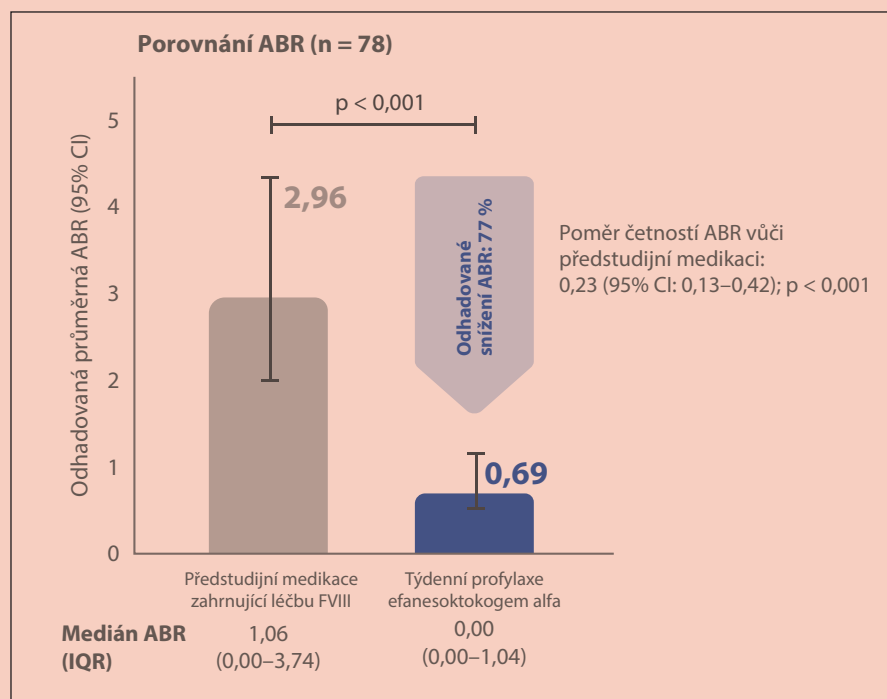
XTEND-1 byla klinická studie fáze 3 s efanesoctokogem alfa u dospívajících a dospělých ve věku 12 let a více. Kritériem způsobilosti byla těžká hemofilie A de-

finovaná jako  $< 1$  IU/dl ( $< 1$  %) endogenního FVIII nebo dokumentovaný genotyp, o němž je známo, že způsobuje těžkou hemofilii A, a předchází substituční léčba jakýmkoli rekombinantním nebo plazmatickým přípravkem FVIII nebo kryoprecipátem po dobu nejméně 150 expozičních dnů [8].

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

Krvácivé epizody byly léčeny jednorázovou dávkou efanesoctokogu 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 efanesoctokogem alfa vysokou ochranu proti krvácení a také klinicky významný účinek během léčby. Průměrný ( $\pm$  SD) počet dnů expozice efanesoctokogu alfa byl  $48,4 \pm 10,5$  v celé populaci,  $50,9 \pm 9,1$  ve skupině A,  $11,9 \pm 4,3$  během období léčby *on demand* ve skupině B a  $23,8 \pm 6,1$  dnů během období pro-



**Obr. 3. Klíčový sekundární ukazatel studie XTEND-1 – srovnání ABR mezi předstudijní medikací a léčbou efanektokogem 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  $\leq 6$ ) [8].**

Během 12 měsíců před studijní profylaxí efanektokogem alfa byl průměrný (SD) počet krvácivých epizod 3,2 (5,4). Přejít na profylaxi efanektokogem 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 efanektokogem 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 týd-

nech 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 převážně vyskytly ve skupině B během období léčby *on demand* (268 z 362, 74 %). Jedna injekce efanektokogu 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 efanektokogem alfa u dětí mladších 12 let z pohledu bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky. Zařazení byli již dříve léčení pacienti (PTP)  $< 12$  let s těžkou hemofilií A. K podávání efanektokogu 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). Efanektokog 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 vykazala průměrnou hodnotu ABR (95% CI) 0,6 (0,4–0,9) u léčených krvácení (medián 0, mezikvartilové rozpětí (0–1,0)). Týdenní profylaxe efanektokogem 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

Efanektokog alfa jako první rekombinantní přípravek FVIII ve své třídě mění

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 mechanismus FVIII s novým fúzním proteinem k překonání stropu eliminačního času limitovaného VWF. Představuje tak novou třídu přípravků koagulačního faktoru VIII s dávkováním jednou týdně.

Udržení hladiny FVIII  $\geq 40$  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  $\geq 12$  let s těžkou hemofilií A analýza ukázala, že profylaxe efanesoctokogem 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 efanesoctokog 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 efa-

nesoctokogem alfa měla také potenciál zajistit zachování zdraví kloubů.

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

## Literatura

1. Loomans JL, 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 (ČNHPP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 3., rok 2021. *Transfuzie 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. Eficizumab: 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 Altuvoc, 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