

**Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients**

Jerry S. Powell, Neil C. Josephson, Doris Quon, et al.

University of California, Davis, Sacramento, CA; Puget Sound Blood Center, Seattle, WA; Orthopedic Hospital of Los Angeles, Los Angeles; et al.

*Blood*, 29 March 2012, Vol. 119, No. 13, pp. 3031–3037

Běžné produkty koagulačního faktoru VIII (FVIII) a rekombinantní faktor VIII (rFVIII) mají své nesporné místo v léčbě akutního krvácení u hemofilie A (terapie „on demand“) a v prevenci krvácivých epizod (profylaktická terapie). Problémem zůstává časové omezení účinku při jednorázovém podávání vzhledem ke krátkému poločasu ( $t_{1/2}$  přibližně 8–12 hodin). Při profylaktické terapii to vyžaduje opakované i.v. aplikace 2x až 3x týdně, aby se hladiny FVIII udržely nad 1 %. Výhodu by měly preparáty s delším poločasem. Preparát rFVIII Fc je rekombinantní fúzní protein složený z jedné molekuly rFVIII zbažené D-domény a kovalentně vázané na Fc doménu lidského IgG<sub>1</sub>. Potenciální výhoda Fc-fúzních proteinů je prolongovaná hemostatická protekce; navíc Fc doména představuje přirozenou molekulu se žádnou inherentní toxicitou. Připojení na IgG<sub>1</sub> Fc doménu dovoluje vazbu na neonatální Fc receptor (FcRn), který je exprimován na mnoha typech buněk, včetně endotelových buněk. Expresce FcRn zůstává stabilní celý život a je zodpovědná za ochranu IgG<sub>1</sub> a Fc-fúzních proteinů před lysosomální degradací, čímž prodlužuje  $t_{1/2}$  proteinu. Proces recyklace byl využit úspěšně k prodloužení účinku terapeutických biologických látek. Četné přípravky na bázi Fc fúzních proteinů byly povoleny pro klinické užití (např. etanercept a romiplostim) a jiné jsou ve vývoji. Preklinická data o rFVIII Fc ukazují, že FVIII může být chráněn před degradací přirozeným protektivním pochodem zprostředkovaným FcRn. V experimentech u myší a u psů s hemofilií A byl  $t_{1/2}$  při rFVIII Fc přibližně 2x delší než při rFVIII (*Blood*, 1012; 119 (13), 3024–3030).

**Předmět práce.** Na základě uvedených dat provedli autoři první studii u lidí, aby vyšetřili bezpečnost a farmakokinetiku (PK) fúzního proteinu rFVIII Fc u osob s hemofilií A. Cílem této otevřené, multicentrické studie fáze 1/2a s eskalací dávky bylo srovnat účinky rFVIII (Advate; Baxter Healthcare) a rekombinantního fúzního

proteinu rFVIII Fc standardními metodami a provést farmakokinetickou analýzu.

**Soubor, metody a výsledky.** Do studie byli zařazeni pacienti s těžkou hemofilií A ve věku  $\geq 12$  roků s hladinou aktivity FVIII  $< 1$  %, kteří měli  $\geq 100$  dokumentovaných dní před expozicí koncentráty FVIII připravené z plazmy nebo rFVIII. Uspořádání studie: Pacienti dostali jednu dávku buď 25, nebo 65 IU/kg rFVIII a následně ve stejných dávkách fúzní protein rFVIII Fc. Do studie bylo zařazeno 19 pacientů, z nich se 16 podrobilo vyhodnocení obou produktů. 6 pacientů dostalo 25 IU/kg a 10 pacientů dostalo 65 IU/kg. Průměrný věk byl 34,9 roků (rozmezí 23–61 roků). Srovnání plazmatických hladin FVIII zlepšeno PK profil při aplikaci rFVIII Fc ve srovnání s rFVIII (1,54–1,70x delší eliminaci  $t_{1/2}$ , 1,49–1,56x nižší clearance a 1,48–1,56x vyšší celkovou systémovou expozici). Dále rFVIII a rFVIII Fc měly srovnatelné, na dávce závislé, maximum plazmatické koncentrace a „recovery“ (procentuální vzestup plazmatické hladiny po aplikaci). Čas zvýšení výchozí plazmatické aktivity FVIII o 1 % byl při rFVIII Fc přibližně 1,53–1,68x delší než při rFVIII. To ukazuje na potenciálně delší terapeutické trvání rFVIII Fc. Většina vedlejších příhod nebyla ve vztahu ke zkoumané látce. U žádného studovaného pacienta se neobjevily anti-rFVIII Fc protilátky nebo inhibitory.

**Závěr.** Data vycházející z této klinické studie jsou první, která ukazují bezpečnost a prodloužený poločas  $t_{1/2}$  rFVIII Fc u pacientů s těžkou hemofilií A. Tento fúzní protein by tak mohl být realizovatelným přístupem k prodloužení terapeutického účinku a méně častému dávkování. V současné době běží klinická studie fáze 3 rFVIIIc. Je zaměřena na identifikaci a stanovení prodlouženého účinku u profylaktickém dávkovacím režimu.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.