

Farmakologický profil – emicizumab

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF Univerzity Karlovy v Praze

I navzdory zřejmým pokrokům v léčbě hemofilie typu A stále platí, že toto onemocnění je sice léčitelné, nikoliv však vyléčitelné. Substituce koagulačního faktoru VIII má své zjevné limity. V tomto krátkém textu je podán stručný přehled farmakologických vlastností emicizumabu, monoklonální protilátky s potenciálem využití i u hemofiliků bez i s přítomným inhibitorem.

Klíčová slova: hemofilie, koagulace, koagulační faktory, krvácení, emicizumab.

Drug profile – emicizumab

Despite apparent advances in the treatment of hemophilia A, the disease is still treatable but not curable. Coagulation factor VIII substitution has its obvious limitations. This short article provides a brief overview of the pharmacological properties of emicizumab, a monoclonal antibody with potential for use in hemophilic patients without or with an inhibitor.

Key words: hemophilia, coagulation, clotting factors, bleeding, emicizumab.

Zařazení do skupiny léků

Hemofilie typu A je charakteristická vysokou morbiditou vyplývající ze zřejmého nedostatku funkčního koagulačního faktoru VIII (FVIII), jenž je esenciální pro fyziologicky probíhající koagulaci. Léčba nemocných je vždy velmi komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup, přičemž alfou a omegou veškerých opatření je profylaxe krvácení a léčba akutních krvácivých epizod podáním tohoto deficitního faktoru. Terapeutická účinnost je však limitována jeho krátkým biologickým poločasem vyžadujícím časté dávkování.

Kromě doplňování hladin koagulačního faktoru je rovněž zřejmá potřeba eliminace inhibitorů jeho funkce (1, 2). Monoklonální protilátka emicizumab byla vyvinuta s cílem obejít problémy spojené s častým intravenózním podáním FVIII a nabídnout standardizovanou možnost profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A s inhibitory i bez nich. Dle ATC klasifikace je řazena mezi „Jiná systémová hemostatika“ s kódem B02BX.

Emicizumab byl s odkazem zejména na klinické studie HAVEN schválen americkým

Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA) v listopadu 2017 k rutinní profylaktické léčbě pacientů s nedostatkem koagulačního faktoru VIII, u kterých se v reakci na substituční léčbu tímto faktorem vyvinuly neutralizačně působící protilátky. Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) při Evropské lékové agentuře jej ke schválení doporučila hned v lednu 2018. V říjnu 2018 bylo schválení FDA rozšířeno tak, aby umožňovalo aplikaci pacientům s hemofilií A bez ohledu na přítomnost inhibitoru; analogicky bylo učiněno i v zemích Evropské unie (3).

Chemická struktura

Jde o humanizovaný monoklonální modifikovaný imunoglobulin IgG4 s bispecifickou strukturou zajišťující schopnost interakce s koagulačními faktory IX a X. Sumární vzorec je $C_{6434}H_{9940}N_{1724}O_{2047}S_{45}$ a molekulová hmotnost 145 637,0 Da.

Mechanismus účinku

Emicizumab v lidském organismu imituje funkci koagulačního faktoru VIII. Jednak

se váže na aktivovanou formu faktoru IX (faktor IXa) a hned záhy rovněž na faktor X (4). Schopnost emicizumabu interagovat s oběma faktory (faktor IXa a faktor X) je klíčová pro aktivaci koagulační kaskády (i bez přítomnosti koagulačního faktoru VIII), která následně vede k přeměně fibrinogenu na fibrin a tvorbě krevního koagula (5). Emicizumab tak eminentně zasahuje do obnovy procesu koagulace, což je logickým předpokladem pro snižování rizika hemoragických epizod.

Aktivita emicizumabu může také způsobit změny v aktivovaném čase srážení (ACT), aktivovaném parciálním tromboplastinovém čase (aPTT) a jednokrokové aktivitě faktoru VIII (3). Kromě toho jedinečná bispecifická struktura emicizumabu zajišťuje klinický účinek i za přítomnosti inhibitorů faktoru VIII (6).

Farmakokinetické vlastnosti

Subkutánní podání emicizumabu je provázáno velmi vysokou biologickou dostupností v rozmezí od 80,4 % do 93,1 % s dosaže-

ním maximální plazmatické koncentrace $C_{\max}$ 5,92 µg/ml a hodnotou plochy pod křivkou (AUC) 304 µg/ml/den (3).

Zdánlivý distribuční objem (V_D) je při subkutánním podání 11,4 l, přičemž tato hodnota vzrůstá úměrně se zvyšující se tělesnou hmotností (7). Stran eliminace emicizumabu se předpokládá jeho internalizace a postupná degradace v retikuloendoteliálním systému na malé peptidy a aminokyseliny, které mohou být opětovně využity pro syntézu peptidů/proteinů *de novo* (8). Při opakovaném subkutánním podání hodnota clearance odpovídá 0,272 l/den a délka biologického poločasu je přibližně 26 dní (3).

Indikace

Emicizumab může být využíván u nemocných všech věkových skupin. Indikován je k rutinní profylaxi krvácení hemofiliků typu A s přítomnými inhibitory faktoru VIII nebo těžké hemofilie typu A (FVIII < 1 %) bez těchto inhibitorů (3).

LITERATURA

1. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017; 92(7): 695–705.
2. Haya S. Prophylactic treatment in hemophilic patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019; 30(15 Suppl. 1): S14–S18.
3. SPC Hemlibra 30 mg/mL solution for injection. Source: <https://www.ema.europa.eu>. Accessed: 19 Feb. 2021.

Kontraindikace

Jedinou kontraindikací je známá přecitlivělost na kteroukoliv z obsažených látek daného léčivého přípravku. U těhotných či kojících žen může být podáván pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a možných rizik (3).

Nežádoucí účinky

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky hlášenými z klinických studií s emicizumabem byly trombotická mikroangiopatie (TMA) a trombotické příhody, včetně trombózy kavernózního sinusu a trombózy povrchových žil současně s nekrózou kůže. Přesto však nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u ≥ 10 % pacientů léčených alespoň jednou dávkou přípravku byly reakce v místě vpichu (20 %), artralgie (15 %) a bolest hlavy (14 %) (3).

Dávkování

Doporučená dávka je 3 mg/kg jednou týdně po dobu prvních 4 týdnů (nasyčovací dávka), po níž následuje udržovací dávka

bud' 1,5 mg/kg jednou týdně, 3 mg/kg každé dva týdny nebo 6 mg/kg každé čtyři týdny, všechny dávky podávané jako subkutánní injekce. V profylaxi faktorem VIII lze pokračovat prvních 7 dní léčby. Emicizumab je určen k dlouhodobému užívání. Žádná úprava dávky není potřebná u osob starších 65 let ani u dětí či adolescentů (data o populaci mladší 1 roku a nebo starší 77 let nejsou k dispozici), stejně tak jako u osob s lehkou jaterní či renální insuficiencí (3).

Interakce

Formálně dosud nebyly realizovány žádné studie primárně hodnotící možné riziko lékových interakcí. Opatrnost je však v souvislosti s možným rizikem tromboembolismu doporučována při podávání koncentráту aktivovaného protrombinového komplexu. Případy zvýšeného rizika tromboembolismu nebyly pozorovány při současném podávání aktivovaného rekombinantního faktoru VII.

4. Nogami K. Bispecific antibody mimicking factor VIII. *Thromb Res*. 2016; 141(Suppl. 2): S34–35.
5. Chavin SI. Factor VIII: structure and function in blood clotting. *Am J Hematol*. 1984; 16(3): 297–306.
6. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2044–2053.

7. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(9): 1123–1134.
8. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006; 11(1–2): 81–88.