

# Emicizumab, nová éra liečby pacientov s hemofíliou A

MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MUDr. Monika Brunclíková, MUDr. Alena Strýčková, Ing. Ingrid Škorňová, PhD., prof. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin

**Emicizumab je humanizovaná, bišpecifická monoklonálna protilátka, ktorá viaže FIXa a FX, podporuje konverziu FX na FXa bez prítomnosti FVIIIa, čo vedie k zlepšeniu účinnej hemostázy u pacientov s hemofíliou A. V klinickom skúšaní fázy III sa významne znížil ročný výskyt epizód krvácania u adolescentov, dospelých a detí s hemofíliou A s inhibítorom, ale aj bez inhibítora. Emicizumab bol dobre tolerovaný a mal priaznivé účinky na kvalitu života. Treba zdôrazniť aj to, že emicizumab nemusí byť dostatočne účinný na zvládnutie rozsiahleho krvácania alebo krvácania počas veľkého chirurgického výkonu. V tomto prípade je potrebná aj kombinovaná liečba FVIII, koncentrátmi aktivovaného protrombínového komplexu alebo rFVIIa. Veľkou výhodou v manažmente liečby je jeho pohodlný subkutánny spôsob podávania a rôzne modifikované režimy (udržiavacia dávka 1-krát týždenne, 1-krát každé 2 týždne alebo 1-krát každé 4 týždne, ktoré poskytujú účinnú a všeobecne dobre tolerovanú alternatívu k štandardným preparátom FVIII v rámci profylaxie a liečby krvácaných epizód u pacientov s hemofíliou A bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť inhibítora.**

**Kľúčové slová:** hemofília A, liečba, emicizumab

## Emicizumab, a new era in the treatment for patients with haemophilia A

**Emicizumab is a humanized, bispecific monoclonal antibody that binds FIXa and FX, promotes the conversion of FX to FXa in the absence of FVIIIa, resulting in improved effective haemostasis in haemophilia A patients. decreased the annualized bleeding rate in adolescents, adults and children with haemophilia A with or without inhibitor. Emicizumab was well tolerated and had beneficial effects on the quality of life. It should also be stressed that emicizumab may not be effective enough to manage major bleeding or bleeding during major surgery. Combination therapy with FVIII, activated prothrombin complex concentrates or rFVIIa is also required in this case. A great advantage in treatment management is its convenient subcutaneous route of administration and various modified regimens (maintenance dose once a week, once every 2 weeks or once every 4 weeks), which provide an effective and generally well tolerated alternative to standard FVIII preparations for prophylaxis and treatment of bleeding episodes. in patients with haemophilia A, regardless of the presence or absence of inhibitor.**

**Key words:** haemophilia A, treatment, emicizumab

Vask. med., 2019,11(2):74-80

## Úvod

Hemofília A je gonozomálne recesívne ochorenie hemostázy, ktoré je charakterizované nedostatkom koagulačného faktora VIII. Typickým klinickým prejavom je krvácanie, ktoré sa objavuje od útleho detstva. Krvácané prejavy sa objavujú v rôznych lokalizáciách, predovšetkým však ide o krvácanie do svalov a kĺbov. Môžu byť prítomné po traumatickom ataku alebo spontánne. Opakované krvácanie do kĺbov bez profylaxie a adekvátnej substituenej liečby vedie k ireverzibilnej hemofilickej arthropatii, ktorá predstavuje limitujúci faktor v spoločenskom či pracovnom prostredí pacientov, čo vedie k zhoršeniu kvality ich života (1).

Manažment liečby pacientov s hemofíliou A spočíva v substituenej liečbe koncentrátmi FVIII. Konvenčné preparáty FVIII vyrobené z ľudskej plaz-

my (pdFVIII) alebo rekombinantnou technológiou (rFVIII) majú však krátky biologický polčas a k udržaniu protektívnej hodnoty FVIII v rámci profylaktického režimu pacienti vyžadujú časté intravenózne podávanie (2). V poslednom desaťročí máme dostupné, vďaka pokroku vo vývoji nových liekov v liečbe hemofílie, aj ďalšie preparáty. Prvú skupinu predstavujú koncentráty rFVIII s predĺženým biologickým polčasom. Prolongovanie účinku je dosiahnuté spojením rFVIII s molekulami albumínu, polyetylénglykolu alebo Fc fragmentu imunoglobulínu G (IgG). Napriek výhodám spomenutých koncentrátov (ako napr. zníženie frekvencie podávania faktora, zlepšenie kompliance liečby), tieto stále vyžadujú zabezpečenie intravenózneho prístupu a môžu viesť k vzniku inhibítora proti FVIII (3, 4). Objavenie sa inhibítora (antiFVIII neutralizačnej pro-

tilátky) je považované za jednu z najväznejších a aj najnákladnejších komplikácií u pacientov s hemofíliou. Vyskytuje sa približne u 30 % pacientov s ťažkým nedostatkom faktora VIII liečených koncentrátmi FVIII. Vznik inhibítora znižuje účinok substituenej liečby, zvyšuje riziko závažných krvácaní a morbiditu (5). V rámci on demand liečby a aj v profylaxii u pacientov s inhibítorom sa používajú bypassové prípravky, rFVIIa a aj koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC). Eliminovanie inhibítora môže byť navodené imunitolerančnou liečbou (immune tolerance induction – ITI). Avšak manažment oboch uvedených komplikácií – zvládnutia krvácania a navodenia imunitnej tolerancie s eradikovaním inhibítora – zvyšuje ekonomické nároky na liečbu hemofílie a má aj výrazný vplyv na kvalitu života pacientov (6).

V prehľadovej práci sa zameriavame na benefity a úskalnia, ktoré prináša novodobá liečba emicizumabom. Uvádžame prehľad aktuálnych informácií produktu dostupných vo svetovej literatúre, výsledky štúdií a spôsoby využitia u pacientov s hemofiliou typu A s inhibítorom a bez inhibítora. Prípravky nefaktorovej liečby predstavujú ďalší pokrok v liečbe tohto závažného ochorenia a prinášajú nádej na zlepšenie kvality života hemofilických pacientov (7).

### Aká je budúcnosť v manažmente liečby hemofílie A novými preparátmi?

V súčasnosti by mala liečba hemofílie spĺňať viaceré požiadavky. Preparáty by mali mať vysokú efektívitu s nízkym rizikom krvácajúcich epizód a elimináciu rizika trombotických komplikácií. Biologický polčas týchto preparátov by mal byť čo najdlhší a viesť k redukcii počtu podávaní. Nemenej dôležitý je aj spôsob podávania a lieková forma, ktorá by mala zjednodušiť podávanie profylaxie u detí a pacientov so zlým žilovým prístupom. Dlhodobá aplikácia by nemala viesť k vzniku inhibítora, respektíve iných imunitných reakcií organizmu. Monitorovanie terapie by malo byť jednoduché a spoľahlivé vzhľadom na potrebu opakovanej kontroly účinnosti liečby v rámci profylaxie pred spontánnymi krvácami a v rámci manažmentu operačných zákrokov či krvácania. Okrem minimalizácie záťaže pre pacienta by moderné liečebné možnosti mali redukovať aj finančnú záťaž, ktorú nákladná liečba ochorenia a jeho komplikácií prináša. V minulosti bola liečba zameraná na substitúciu chýbajúceho koagulačného faktora. Inovatívne prístupy a pohľad na hemostázu prinášajú novú éru liečby hemofílie prostredníctvom nefaktorových liečiv.

### Charakteristika emicizumabu

Emicizumab je bišpecifická antiFIXa/FX monoklonálna protilátka imitujúca funkciu FVIII. Klinické štúdie prinášajú sľubné výsledky. Jednou z veľkých výhod je polčas absorpcie a eliminácie. Emicizumab nie je štrukturálne príbuzný ani sekvenčne homológný s FVIII,

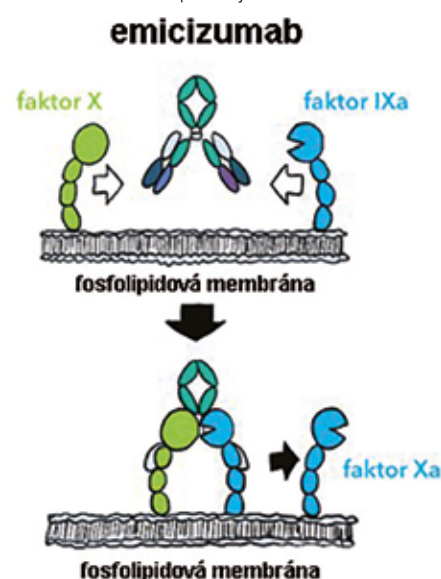
preto neindukuje ani nepodporuje vznik priameho inhibítora FVIII. Významným benefitom je jeho subkutánna aplikácia. V pilotných štúdiách bol liek dobre tolerovaný a efektívny v prevencii krvácania, a to bez ohľadu na prítomnosť inhibítora. Okrem pozitív treba spomenúť aj riziká, medzi ktoré patria trombotické komplikácie. U 5 pacientov liečených emicizumabom a zároveň aPCC bola popísaná trombotická mikroangiopatia a tromboembolizmus (7).

### Mechanizmus účinku a farmakokinetika emicizumabu

Faktor VIII je kofaktorom FIX. Tvoria spolu tenázový komplex, ktorý následne konvertuje zymogén FX na FXa. Emicizumab (známy aj ako ACE910) ako bišpecifická IgG4 protilátka, sa súčasne viaže na FIXa a FX. Väzbou na uvedené faktory vytvára ich premostenie, napodobňuje interakciu s FVIIIa, a tak umožňuje hemostázu (obrázok) (8, 9). Emicizumab nevyžaduje aktiváciu trombínom. Jeho efekt na skrátenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je zreteľnejší ako pri FVIII (10). V predklinických štúdiách táto bišpecifická protilátka in vitro okrem skrátenia aPTT zvýšila hodnotu FXa, skrátila trombínový čas v FVIII deficitnej plazme a znížila krvné straty u zvieracieho modelu hemofílie po krvácaní do svalu (8). Nogusi – Sasaki M. et al. vo svojej štúdií v roku 2017 skúmali interferenciu emicizumabu so špecifickými inhibítormi koagulácie – antitrombínom (AT) a inhibítorom systému tkanivového faktora (TFPI – tissue factor pathway inhibitor). Keďže emicizumab rozoznáva FIX/FIXa a FX/FXa, vznikla otázka, či jeho hemostatický potenciál nie je ovplyvnený aj blokovaním antihemostatického efektu uvedených inhibítorov koagulácie. Spojitosť medzi emicizumabom a účinkom AT a TFPI na FIXa alebo FXa však dokázaná nebola (11).

Preparáty, ktoré sa používajú v liečbe hemofílie A, majú veľké obmedzenie, ktorým je biologický polčas. Pri konvenčných preparátoch je biologický polčas FVIII 8 – 12 h (12). Ako už bolo zmienené, v súčasnosti sa veľký

**Obrázok.** Mechanizmus aktivácie emicizumabu v mieste krvácania, kde dochádza k väzbe medzi FIXa a FX na fosfolipidovej membráne



dôraz kladie na vývoj preparátov FVIII s predĺženým biologickým polčasom. Bohužiaľ, aj pri podávaní týchto preparátov sa redukuje frekvencia podávaní najmenej na profylaktický interval 2-krát týždenne. Najmä rFVIIa a aPCC, ktoré sa používajú u pacientov s inhibítorom, majú krátke biologické polčasy 2 – 4 hodiny a 4 – 7 hodín. Emicizumab má výrazne predĺžený biologický polčas absorpcie (1,7 dňa) a eliminácie (28 dní), čo umožňuje predĺženie intervalov medzi jednotlivými podaniami (13, 14).

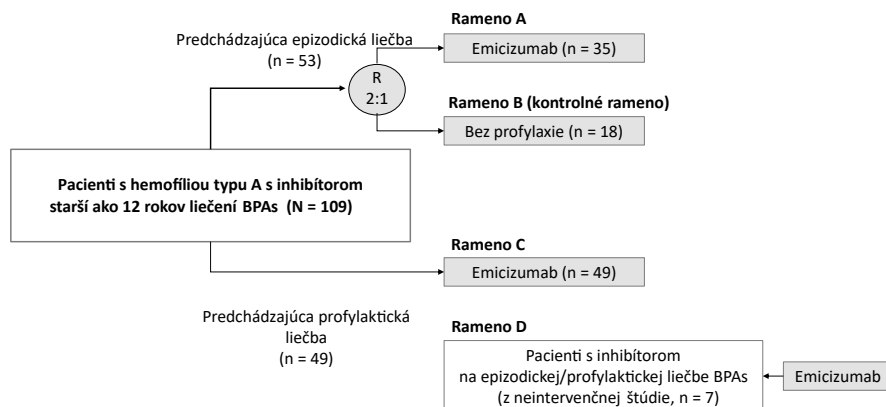
### Účinnosť a bezpečnosť liečby emicizumabom v štúdiách HAVEN 1, 2, 3, 4

Výskyt inhibítora je veľmi závažná komplikácia substitučnej liečby hemofílie A. Jeho vznik závisí od komplexnej multifaktorovej imunitnej odpovede, ktorá je ovplyvnená viacerými faktormi. Zvyčajne je najviac rizikových z hľadiska vzniku inhibítora prvých 20 expozičných dávok substitúcie preparátmi FVIII (15). Inhibítory patria medzi najobávanejšie problémy liečby hemofílie, no zároveň predstavujú aj najväčšiu výzvu vo vývoji nových liekov.

### Dospelí pacienti a adolescenti s inhibítorom (HAVEN 1)

Štúdia HAVEN 1 bola multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy III uskutočnená v 14 krajinách a v 43

**Schéma.** Dizajn štúdie HAVEN 1: celkovo 109 pacientov rozdelených do 4 ramien. V ramene A, C a D bol subkutánne aplikovaný emicizumab 1-krát týždenne, rameno B bolo kontrolné (16)



**Tabuľka 1.** Účinnosť liečby emicizumabom v štúdiu HAVEN 1 (4, 18)

Krvácavé prejavy	Rameno A	Rameno B	Rameno C
	profylaxia emicizumabom u pacientov s predchádzajúcou epizodickou liečbou BPAs (n = 35)	bez profylaxie (n = 18)	profylaxia emicizumabom u pacientov s predchádzajúcou profylaxiou BPAs (n = 49)
ABR všetkých krvácaní (95% CI)	5,5 (3,58 – 8,60)	28,3 (16,79 – 47,76)	6,3 (3,43 – 12,43)
ABR liečených spontánnych krvácaní (95% CI)	1,3 (0,73 – 2,19)	16,8 (9,94 – 28,30)	3,1 (1,2 – 8,02)
ABR liečených krvácaní do kĺbov (95% CI)	0,8 (0,26 – 2,20)	3,7 (1,99 – 22,42)	0,6 (0,21 – 1,48)
ABR liečených krvácaní do cieľového kĺbu (95% CI)	0,1 (0,03 – 0,58)	3,0 (0,96 – 9,13)	0,3 (0,10 – 0,95)

ABR – annualized bleeding rate - ročná miera krvácania, CI – confidence interval – interval spoľahlivosti, BPAs – inhibitory bypassovej aktivity

hemofilických centrách. Do štúdie bolo zaradených 109 pacientov s hemofiliou A s inhibítorom starších ako 12 rokov. Priemerný vek bol 28 rokov. Závažnosť hemofílie nebola limitujúcim faktorom na zaradenie do štúdie. U 94 % pacientov bola prítomná hemofília A ťažkého stupňa (FVIII < 1 %). Titer inhibítora FVIII bol  $\geq 5$  BU/ml. Viac ako 50 % pacientov počas 24 týždňov pred začatím štúdie prekonalo  $\geq 9$  krvácavých epizód. Pacienti, ktorí boli pravidelne liečení bypassovými prípravkami, boli náhodne rozdelení v pomere 2 : 1 do skupín A a B. Skupina A bola profylakticky liečená emicizumabom. Skupina B nedostávala emicizumab. Skupinu C tvorili pacienti profylakticky liečení bypassovými prípravkami a následne emicizumabom. Skupina D bola tvorená z pacientov, ktorí boli pôvodne zaradení do intervenčnej štúdie, ale nebolo možné ich zaradiť do skupín A, B alebo C, a ktorí pravidelne alebo profylakticky boli liečení bypassovými prípravkami. Pacientom v skupine A, C a D bol subkutánne aplikovaný emicizumab v dávke 3 mg/kg 1-krát týždenne počas 4 týždňov, následne

1,5 mg/kg 1-krát týždenne (schéma). Počas sledovaného obdobia sa vyvinuli viaceré krvácavé komplikácie, ktoré vyžadovali liečbu (spontánne krvácania do kĺbov). V rámci štúdie sa sledovala aj účinnosť profylaxie raz týždenne, ktorá viedla k zníženiu počtu všetkých epizód krvácania. Krvácanie bolo pozorované u viac ako polovice pacientov liečených emicizumabom (tabuľka 1). Okrem krvácavých prejavov bola hodnotená aj kvalita života pacientov s hemofiliou, celkový zdravotný stav, nutnosť hospitalizácie či vymeškávanie v škole alebo práci podmienené základným ochorením. Analýza uvedených faktorov potvrdila, že profylaktické podávanie emicizumabu významnou mierou redukovalo počet krvácavých epizód a zlepšilo celkovú kvalitu života liečených pacientov v porovnaní so skupinou pacientov bez profylaktickej liečby (16, 17). Boli taktiež pozorované aj závažné nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované v súvislosti s podávaním aPCC. Bližšie sa budeme týmto nežiaducim účinkom venovať v časti týkajúcej sa hodnotenia bezpečnosti liečby.

## Deti vo veku do 12 rokov s inhibítorom (HAVEN 2)

Štúdia fázy III HAVEN 2 bola otvorená, multicentrická, zameraná na profylaktickú aplikáciu emicizumabu u detí s hemofiliou A s inhibítorom. Zahŕňala 88 pacientov vo veku 2 – 12 rokov, ale aj pacientov od 12 – 17 rokov s hmotnosťou menšou ako 40 kg bez ohľadu na stupeň hemofílie. Titer inhibítora bol  $\geq 5$  BU/ml. Dávkovacia schéma emicizumabu bola 3 mg/kg 1-krát týždenne počas 4 týždňov a následne 1,5 mg/kg 1-krát týždenne, 3 mg/kg 1-krát za 2 týždne alebo 6 mg/kg každé 4 týždne. Priemerný čas, počas ktorého boli pacienti sledovaní, bola 9,1 týždňa (1,6 – 41,6 týždňa). Ročný výskyt epizód krvácania (ABR – annualised bleed rate) bol 0,2/rok (95 % CI 0,06 – 0,62). Najčastejším nežiaducim účinkom bola reakcia v mieste vpichu a infekcie horných dýchacích ciest. Trombotická mikroangiopatia či tromboembolizmus neboli zaznamenané u žiadneho pacienta. U jedného z pacientov bol záchyt klinicky významnej tvorby protilátky proti emicizumabu, ktorá viedla k strate terapeutického efektu. U tohto pacienta sa v tejto liečbe ďalej nepokračovalo (19, 20). Štúdia potvrdila signifikantne nižší pomer krvácania počas profylaktického podávania emicizumabom u detí s hemofiliou A a inhibítorom (14).

## Dospelí pacienti a adolescenti bez inhibítora (HAVEN 3)

HAVEN 3 bola otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia, ktorá hodnotila účinnosť liečby emicizumabu u 152 pacientov vo veku nad 12 rokov, u ktorých nebol prítomný inhibítor (20). Táto štúdia zahŕňala štyri ramená: tri ramená tvorili náhodnú časť štúdie s pacientmi, ktorí dostávali emicizumab v dávke 1,5 mg/kg týždenne (n = 36), 3,0 mg/kg každé 2 týždne (n = 35) alebo on demand (n = 18). V štvrtrej časti štúdie bolo porovnanie emicizumabu v dávke 1,5 mg/kg týždenne s predchádzajúcim profylaktickým podávaním FVIII (n = 48). Pre jednotlivé ramená bolo ABR u pacientov takéto: 1,5 mg/kg týždenne 1,5 (95 % CI: 0,9 až 2,5), 3,0 mg/kg každé 2 týždne 1,3 (95 % CI: 0,8 až 2,3) a on demand 38,2 (95 % CI: 22,9 – 63,8). Výsledkom v rámci štúdie bolo výrazné

zníženie krvácajúcich epizód o 96 – 97 % ( $p < 0,001$  pre oba profylaktické režimy). V rámci porovnania efektu liečby oproti predchádzajúcej profylaxii FVIII sa vďaka podávaniu emicizumabu znížil počet krvácajúcich epizód o 68 % (14). Neboli pozorované trombotické komplikácie (14).

### Účinnosť a farmakokinetika v rámci profylaktického režimu každé 4 týždne (HAVEN 4)

Štúdia fázy III HAVEN 4 bola nerandomizovaná, otvorená, ktorá zahŕňala len jedno rameno, v ktorom sa hodnotilo dlhodobé profylaktické podávanie emicizumabu. V štúdiu bolo 48 pacientov (vo veku > 12 rokov) s hemofiliou A s inhibítorom a bez neho. Hodnotila sa farmakokinetika a predĺžená fáza, ktorá bola navrhnutá na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti v profylaktickom režime 6 mg/kg raz mesačne. Predbežné výsledky vrátane ABR účinnosti a bezpečnosti boli v súlade s výsledkami z predchádzajúcich troch HAVEN štúdií (22). U 56 % pacientov s inhibítorom, ale aj bez inhibítora, ktorí dostávali tento režim, nebolo pozorované žiadne krvácanie, ktoré by vyžadovalo liečbu.

Zo štúdie HAVEN 4 vyplýva, že u pacientov s hemofiliou A bez inhibítora je odporúčaná úvodná profylaktická dávka emicizumabu 3 mg/kg jedenkrát týždenne počas prvých 4 týždňov. Okrem schválenej týždennej dávky existujú aj profylaktické režimy v dávke 3 mg/kg raz za 2 týždne a 6 mg/kg jedenkrát za 4 týždne. Z výsledkov štúdie vyplývajú odporúčania, podľa ktorých by mala byť úvodná dávka emicizumabu 3 mg/kg/týždeň počas štyroch týždňov, nasledovaná 6 mg/kg každé štyri týždne dlhodobo (23). V rámci slovenského súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) je uvedená odporúčaná dávka 3 mg/kg raz za týždeň počas prvých 4 týždňov (nasyčovacia dávka) a následne 1,5 mg/kg raz za týždeň (udržiavacia dávka).

### Hodnotenie bezpečnosti emicizumabu

Emicizumab bol u pacientov zaradených do klinických štúdií vo všeobecnosti dobre tolerovaný. Údaje o nežiaducich účinkoch pochádzajú z klinických štúdií fáz III HAVEN 1, 3 a 4 u dospie-

lych pacientov a adolescentov a v štúdiu HAVEN 2 u detí ( $\leq 12$  rokov). Celkový počet pacientov s hemofiliou A, ktorí dostávali v rámci profylaxie aspoň jednu dávku emicizumabu, bol 391. Dospelých pacientov ( $\geq 18$  rokov) bolo 281 (72 %), 50 (13 %) adolescentov (12 – 18 rokov) a 55 (15 %) detí vo veku 2 – 12 rokov. Poslednú skupinu predstavovali deti od 1 mesiaca do 2 rokov. V tejto poslednej skupine bolo celkovo 5 (1 %) pacientov. Priemerné trvanie podávania lieku bolo 34,1 týždňa (0,1 – 224,4 týždňa). Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré boli zaznamenané u  $\geq 5$  % pacientov, boli: lokálna reakcia v mieste vpichu (22 %), bolesti kĺbov (15 %), bolesti hlavy (15 %), zvýšená teplota (6 %) a hnačky (6 %) (4, 24). V 93 % uvedené ťažkosti ustúpili spontánne bez liečby. Najzávažnejšími nežiaducimi účinkami boli trombotická mikroangiopatia (TMA) a tromboembolizmus (25).

TMA bola hlásená z celkového počtu u menej ako 1 % pacientov liečených emicizumabom. Toto predstavovalo takmer 10 % pacientov liečených súčasne emicizumabom a aPCC. Všetky prípady TMA sa vyskytli v situácii, keď priemerná kumulatívna dávka aPCC bola viac ako 100 U/kg/24 hodín a dĺžka podávania bola viac ako 24 hodín. Pacienti liečení emicizumabom a aPCC by mali byť sledovaní pre riziko vzniku TMA. Zvýšená opatrnosť je na mieste u rizikových pacientov pre vývoj TMA, ako sú napr. pacienti s anamnézou prekonanej TMA, pozitívnu rodinnou anamnézou alebo pacienti užívajúci medikáciu, ktorá môže potenciovat' rozvoj TMA (cyklosporín, chinín, takrolimus). Rovnako u 1 % pacientov z celkového počtu sledovaných pacientov, t. j. u 6,5 % pacientov liečených súbežne emicizumabom spolu s aPCC boli hlásené závažné trombotické epizódy. Preto je veľmi dôležité, aby lekár zohľadnil prínos liečby oproti riziku pre pacienta pri súbežnom podávaní emicizumabu a aPCC (23).

The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) nedávno vydala usmernenie (46) o liečbe krvácajúcich epizód u pacientov s hemofiliou A s inhibítorom, ktorí dostávajú emicizumab. UKHCDO odporučila, aby rFVIIa bol použitý pri krvácaní v prvej línii a aPCC sa podával len vtedy, ak nie je

k dispozícii iná možnosť (v tomto prípade by sa mala použiť počiatočná dávka aPCC nepresahujúca 50 UI/kg) (26).

V klinických štúdiách nebola zaznamenaná trombotická epizóda pri súbežnom podávaní emicizumabu a bypassovými prípravkami. Emicizumab vo všeobecnosti zvyšuje koagulačný potenciál, a preto pri manažmente (dávkovaní a trvaní liečby) bypassovými prípravkami je nutné zohľadniť rozsah, lokalizáciu krvácania a klinický stav. Pri kombinovanej liečbe treba uprednostniť nižšie dávkovanie bypassových prípravkov (27). Riziko TMA rastie aj v kombinácii s aPCC pri vyšších dávkach. Preto by sa mala zohľadniť dávka, dĺžka podávania s nutnosťou laboratórneho sledovania na známky TMA, prípadne použiť rFVIIa. Tieto skúsenosti so súčasným podávaním emicizumabu a iných preparátov vyžadujú ďalšie štúdie.

Okrem nežiaducich účinkov a interakcií s inými liečivami je v tejto časti vhodné uviesť aj imunogenicitu lieku. Rovnako ako iné preparáty, aj emicizumab môže viesť k vzniku protilátok. V štúdiách HAVEN u menej ako 1 % pacientov bola zdokumentovaná tvorba protilátky proti emicizumabu s neutralizačným potenciálom. U jedného pacienta v štúdiu HAVEN 2 tvorba protilátky po 5 týždňoch liečby viedla k strate účinnosti emicizumabu (24).

### Monitorovanie liečby

Zavedenie emicizumabu do liečby hemofilie A zmenilo manažment a monitorovanie liečby, čo v niektorých prípadoch môže byť náročné vo vzťahu k optimalizácii monitorovania a liečby (28). Laboratórne monitorovanie emicizumabu je náročnejšie oproti monitorovaniu inej liečby (29, 30), pretože emicizumab interferuje so všetkými koagulačnými testami. Toto vedie k nespoľahlivej analýze aPTT, aktivity FVIII a titra inhibítora FVIII. Tieto testy sa môžu spoľahlivejšie merať pomocou chromogénnych testov, ktoré emicizumab neovplyvňuje. Chromogénne testy sú však nákladné a nie sú ľahko dostupné pre všetky laboratória. Možné riešenie tohto problému nedávno navrhli Nogami et al. (31), ktorí vyvinuli metódu pridávania dvoch neutralizujúcich

**Tabuľka 2.** Laboratórne metódy, ktoré sú ovplyvnené emicizumabom uvedené v slovenskom SPC

Výsledky, ktoré sú ovplyvnené emicizumabom	Výsledky, ktoré nie sú ovplyvnené emicizumabom
Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT)	(Chromogénna) Bethesda test (hovädzie koagulačné faktory) na stanovenie titra inhibítora FVIII
(Koagulačný) Bethesda test na stanovenie titra inhibítora FVIII	Trombínový čas
Jednofázové metódy stanovenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov na princípe aPTT	Jednofázové metódy stanovenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov na princípe protrombínového času
Test rezistencie na aktivovaný proteín C	Chromogénne testy stanovenia aktivity jednotlivých koagulačných faktorov iných ako FVIII
Aktivovaný čas zrážania	Imunogénne testy (ELISA)
	Genetické testy zamerané na koagulačné faktory

protilátok proti emicizumabu *in vitro*, aby sa eliminoval vplyv emicizumabu v koagulačných testoch, ktoré merajú aktivitu FVIII alebo titer inhibítora FVIII. Použitím tejto metódy je možné merať aktivitu FVIII a titer inhibítora FVIII s použitím koagulačných testov aj pri liečbe emicizumabom. Globálne testy hemostázy sa v súčasnosti ešte skúmajú ako potenciálna možnosť na monitorovanie liečby (32). Okrem uvedeného bol nedávno vyvinutý komerčný test, ktorý umožňuje priame meranie aktivity emicizumabu (33). V tabuľke 2 sú uvedené jednotlivé laboratórne metódy, na ktoré vplyva emicizumab.

### Perioperačný manažment s použitím emicizumabu

Yada a Nogani (20) uviedli v prehľadovej práci perioperačný manažment pri použití emicizumabu u 20 pacientov s inhibítorm. V rámci štúdií HAVEN 1 a HAVEN 2 bolo celkovo zrealizovaných 29 chirurgických zákrokov, pri 9 výkonoch sa podávali aj bypassové prípravky (34). Dvaja pacienti podstúpili veľký chirurgický výkon (laparoskopickú apendektómiu a synovektómiu kolena). Menší chirurgický výkon sa zrealizoval u 12 pacientov. Profylakticky sa bypassové prípravky použili pri 9 výkonoch vrátane 8 prípadov použitia rFVIIa (medián 150 µg/kg) a jedného prípadu použitia aPCC (49 U/kg). Pooperačné krvácanie bolo pozorované pri 7 z 20 chirurgických výkonov. Traja pacienti

boli liečení bez profylaktického podania bypassových prípravkov a štyria boli liečení bypassovými prípravkami. Pacienti s profylaxiou emicizumabom mohli úspešne podstúpiť väčšinu menších chirurgických výkonov bez profylaktického podania bypassových prípravkov. Približne 30 % prípadov vyžadovalo podanie bypassových prípravkov na kontrolu pooperačného krvácania. Okrem toho môže byť účinná aj súbežná terapia kyselinou tranexamovou na prevenciu krvácania u pacientov liečených emicizumabom počas menších chirurgických intervencií (20).

### Záver

Emicizumab je nová možnosť v liečbe hemofílie. Očakáva sa, že použitie v profylaxii bude mať výrazný vplyv k zníženiu frekvencie krvácania u pacientov s hemofíliou A, čím sa výrazne zlepši ich klinický stav a v konečnom dôsledku aj kvalita života (35). K zabezpečeniu zlepšenia liečebnej odpovede je potrebné rozšíriť klinické skúsenosti s používaním emicizumabu v kombinácii s preparátmi koagulačných faktorov. Taktiež je potrebný ďalší výskum v rámci perioperačného manažmentu krvácajúcich epizód, najmä u pacientov s hemofíliou A bez inhibítora. Stále sa budú vyžadovať aj ďalšie štúdie na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti v profylaktickom režime počas ITT. Nakoniec je dôležité sa zamerať na monitorovanie liečby novými komerčnými testami.

### Literatúra

- Kubisz P a et al. Hematológia a transfúziológia. Martin: Grada Slovakia, 2006. s. 159-185.
- Cem M, Balkan C, Kavakl K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. Turk J Haematol. 2019;36(3):141-154.
- Bátorová A, Šujanová Z, Skráková M a kol. Požiadavky na laboratórne monitorovanie liečby hemofílie v ére nových liekov. Supplementum 2. 2019;68:35-36.
- Blair HA. Emicizumab: A Review in Haemophilia A. Drugs. 2019;79(15):1697-1707.
- Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol. 2013;4(1):59-72.
- Lillicrap D. Bispecific antibody therapy in hemophilia. N Engl J Med. 2017;377:884-885.
- Nogami K, Shima M. New therapies using non - factor products for patients with hemophilia and inhibitors. Blood. 2019;133(5):399-406.
- Ragni MV. Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII - Deficient State. N Engl J Med. 2018;379(9):880-882.
- Scott LJ, Kim ES. Emicizumab - kxwh: first global approval. Drugs. 2018;78(2):269-274.
- Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, et al. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. J Thromb Haemost. 2018;16(7):1383-1390.
- Noguchi - Sasaki M, Soeda T, Ueyama A, et al. Emicizumab, a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, does not interfere with antithrombin or TFPI activity in vitro. TH Open. 2018;2(1):96-103.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1-47.
- Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. Blood. 2016;127(13):1633-1641.
- Langer AL, Etra A, Aledort L. Evaluating the Safety of Emicizumab in Patients With Hemophilia A. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(12):1233-1237.
- Staško J, Sokol J, Stančíková L a kol. Hemofília A a riziko vzniku inhibítora - čo zmenila štúdia SIPPET? Vask med. 2017;9(3-4):102-106.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. Haemophilia. 2018;00:1-12.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809-818.
- Mahlangu J. Emicizumab for the prevention of bleeds in hemophilia A. Expert Opin Biol Ther. 2019;19(8):753-761.
- Knight T, Callaghan MU. The role of emicizumab, a bispecific factor IXa - and factor X - directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. Ther Adv Hematol. 2018;9(10):319-334.
- Yada K, Nogami K. Spotlight on emicizumab in the management of hemophilia A: patient selection and special considerations. J Blood Med. 2019;10:171-181.
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379:811-822.
- Jimenez-Yuste V, Shima M, Fukutake K, et al. Emicizumab subcutaneous dosing every 4 weeks for the management of hemophilia A: preliminary data from the pharmacokinetic run-in cohort of a multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN 4). Blood. 2017;130(Suppl 1):86.
- Franchini M, Marano G, Pati I et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. Blood Transfus. 2019;17(3):223-228.
- Hemlibra (emicizumab) prescribing information. South San Francisco, CA: Genentech, 2017, [online], [cit. 2019-11-20] Dostupné na: <https://www.gene.com/download/pdf/hemlibra\_prescribing.pdf>.

25. Yada K, Nogami K. Spotlight on emicizumab in the management of hemophilia A: patient selection and special considerations. *J Blood Med*. 2019;10:171-181.
26. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018;24(3):344-347.
27. Hemlibra (emicizumab) summary of product characteristics. Basel, Switzerland: F. Hoffmann–La Roche 2018, [online], [cit. 2019-11-20] Dostupné na: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004406/WC500244743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf)>.
28. Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *J Thromb Haemost* 2018;16(12):2362-274.
29. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
30. Lippi G, Favaloro EJ. Emicizumab (ACE910): clinical background and laboratory assessment of hemophilia A. *Adv Clin Chem*. 2019;88:151-167.
31. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, et al. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
32. Suster MA, Maji D, Nayak LV, et al. A novel point-of-care whole blood coagulation assay to monitor emicizumab therapy in patients with hemophilia. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):2475.
33. Haemochrom Diagnostica [online]. Emicizumab: calibrators and controls. [cit. 2019-11-20] Dostupné na: <<http://www.haemochrom.de/en/topmenu/news/emicizumab-monitoring.html>>.
34. Kruse-Jarres R, Callaghan MU, Croteau SE, et al. Surgical experience in two multicenter, open-label phase 3 studies of emicizumab in persons with hemophilia A with inhibitors (HAVEN 1 and HAVEN 2). *Blood*. 2017;130:89.
35. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.

---

**MUDr. Tomáš Šimurda, PhD.**  
Národné centrum hemostázy  
a trombózy  
Klinika hematológie a  
transfúziológie JLF UK a UN  
Kollárova 2, 036 01 Martin  
tomas.simurda@uniba.sk

