

Idelvion (Albutrepenonacog Alfa) – rekombinantný koagulačný faktor IX s predĺženým účinkom v liečbe hemofílie B

MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD., prof. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.
Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UN Martin

V súčasnosti máme k dispozícii v manažmente liečby hemofílie B okrem plazmatických koagulačných faktorov aj nový rekombinantný FIX (rFIX): albutrepenonacog alfa (Idelvion, CSL Behring, Marburg, Germany). Ide o fúzny proteín (FP), ktorý spája rFIX s rekombinantným ľudským albumínom (rAlbumín), a tým umožňuje predĺžiť polčas eliminácie rIX-FP v krvnom obeh. Vďaka predĺženému biologickému polčasu je ho možné využiť v 7 – 14-dňovom profylaktickom režime. Tento článok opisuje výsledky publikovanej štúdie PROLONG-9FP, ktorá sledovala farmakologické vlastnosti a klinické použitie rIX-FP. Vo fáze III klinickej štúdie u predtým liečených pacientov so stredne ťažkou a ťažkou hemofíliou B, v profylaktickom režime (podávaný raz za 7 dní u detí a raz za 7 – 14 dní u adolescentov a dospelých) bol zaznamenaný pri rFIX-FP znížený ročný výskyt spontánnych krvácajúcich epizód. Použitie rIX-FP bolo taktiež účinné pri liečbe krvácajúcich epizód u pacientov s hemofíliou B na on demand liečbe a aj v rámci udržiavania hemostázy v perioperačnom období. V klinických štúdiách bol rIX-FP dobre tolerovaný, bez hlásenia výskytu inhibítorov. Klinické využitie rIX-FP poskytuje účinnú, dobre tolerovanú možnosť v manažmente liečby hemofílie B, ktorá je vďaka predĺženému polčasu menej zaťažujúca než doteraz používané plazmatické preparáty FIX.

Kľúčové slová: hemofília B, faktor IX, predĺžený biologický polčas, fúzny proteín, PROLONG-9FP

Idelvion (Albutrepenonacog Alfa) – recombinant coagulation factor IX with prolonged effect in the treatment of hemophilia B

Currently, we have in the treatment of hemophilia B in addition to plasma coagulation factors and new recombinant FIX (rFIX) albutrepenonacog alpha (Idelvion, CSL Behring, Marburg, Germany). It is a fusion protein (FP) that binds rFIX to recombinant human albumin (rAlbumine), thus allowing for a prolongation of the elimination half-life of rIX-FP in the blood. Due to the prolonged half-life can be used as a prophylactic regimen 7-14 days. This article describes the results of the published PROLONG-9FP study that looked at the pharmacological properties and clinical use of rIX-FP. In the phase III clinical trial in previously treated patients with moderate or severe haemophilia B, as a prophylactic regimen (administered once every 7 days for children and every 7-14 days for adolescents and adults) was recorded in rFIX-FP reduced annual incidence of spontaneous bleeding episodes. The use of rIX-FP was also effective in treating bleeding episodes in haemophilia B patients with on demand treatment and in maintaining hemostasis during the perioperative period. In clinical studies, rIX-FP was well tolerated, with no evidence of inhibitor incidence. Clinical use of rIX-FP provides an effective, well-tolerated treatment management option for hemophilia B, which, due to prolonged half-life, is less burdensome than the FIX-based plasma preparations.

Key words: hemophilia B, factor IX, prolonged biological half-life, fusion protein, PROLONG-9FP

Vask. med., 2018,10(1):30-34

Úvod

Hemofília B je gonozomálne-rece-sívna porucha zrážania krvi, ktorá vedie k nedostatočnej aktivite FIX. Ide o druhú najčastejšiu formu hemofílie s odhadovanou incidenciou 1 pacient na 30 000 živorodených osôb mužského pohlavia vo všetkých etnických skupinách (1). Na Slovensku je aktuálna prevalencia všetkých foriem hemofílie B 1 : 75 000 (2). Kauzálné mutácie, ktoré boli opísané v géne FIX, sa nachádzajú na dlhom ramienku chromozómu X. Najčastejšie ide o zmenu bázičných párov, ktoré vedú k missense, frameshift alebo nonsense mutáciám (3).

Substitučná liečba pomocou rFIX alebo FIX derivovaného z plazmy (pdFIX)

je súčasťou štandardnej liečby pacientov. Pacienti s ťažkým krvácajúcim fenotypom vyžadujú profylaktickú liečbu koncentrátmi FIX s cieľom účinne znížiť výskyt hemartróz a iných krvácajúcich epizód. Avšak tieto preparáty FIX majú relatívne krátky biologický polčas, ktorý je približne 18 h (4). Preto liečba vyžaduje aplikovať koagulačný faktor dvakrát týždenne, aby sa udržali hodnoty, ktoré sú nevyhnutné na primeranú profylaxiu (5).

Metódy rekombinantnej technológie DNA v súčasnosti využívajú možnosť, ktorou dochádza k predĺženiu biologického polčasu rFIX. To u pacientov vedie k zníženej frekvencii podávania koagulačného faktora. Klinický výskum je zameraný na vývoj nových stratégií

liečby, ktoré zahŕňajú predovšetkým polymérovú modifikáciu s polyetylén-glykolom (PEG) a technológie proteínovej fúzie (6).

Rekombinantný fúzny proteín, ktorý spája rFIX s rekombinantným albumínom (rIX-FP) sa produkuje ako jediný proteín. Ide o odvodený proteín od endogénneho aktivačného peptidu v natívnom FIX. rAlbumín má významnú úlohu vo fúzii s rFIX, pretože má výrazný predĺžený biologický polčas (20 dní). Výhodou je, že rAlbumín nevykazuje enzymatickú aktivitu, a nie je zapojený do žiadnej interakcie súvisiacej s imunitným systémom. V krvnej plazme je dostatočná koncentrácia a veľmi dobrá stabilita (aj pri zvýšených teplotách). rAlbumín vo fúzii je

chránený proti lyzozomálnej degradácii prostredníctvom pH-dependentnej väzby na neonatálny Fc receptor (7, 8).

rIX-FP preukázal lepšiu farmakokinetiku (PK) a predĺženú farmakodynamickú aktivitu v porovnaní s rFIX v klinických štúdiách. Zlepšený PK profil rIX-FP môže pacientom umožniť zníženie frekvencie aplikácií koagulačného faktora. Udržiavanie hodnoty FIX v organizme je dostatočne vysoké na to, aby sa minimalizoval výskyt spontánnych krvácajúcich epizód (9).

V tomto článku sú uvedené farmakologické vlastnosti a klinické skúsenosti s rIX-FP, ktoré boli publikované v rámci štúdie PROLONG-9FP.

Štúdia PROLONG-9FP

PROLONG-9FP je multicentrická štúdia. Jej cieľom bolo zhodnotiť PK, účinnosť a bezpečnosť rIX-FP v rámci manažmentu liečby u predtým liečených pacientov s ťažkou a stredne ťažkou hemofiliou B (10).

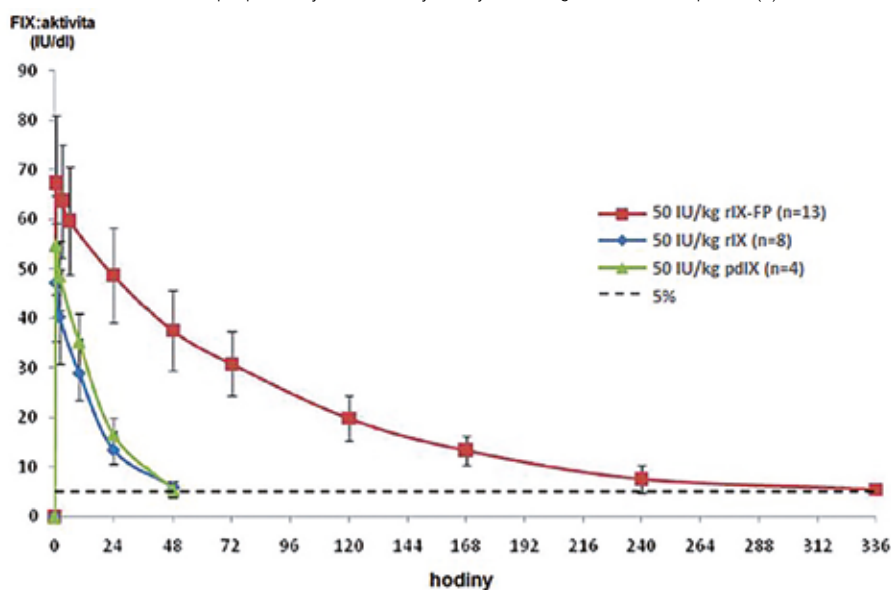
V klinickej štúdii bol použitý rIX-FP v manažmente liečby v oboch liečebných režimoch (profylaktickom a on demand) u pacientov s hemofiliou B. Fáza I klinickej štúdie bola zameraná na hodnotenie PK (11). Hodnotenie PK bolo realizované u pacientov vo vekovom rozmedzí 12 – 61 rokov. Výsledky tejto fázy boli publikované kolektívom talianskych autorov Santagostino et al., v ktorej sa porovnávala PK po podaní 50 IU/kg troch rôznych prípravkov u 25 pacientov s hemofiliou B: rFIX (n = 8), pdFIX (n = 4) a rIX-FP (n = 13), (obrázok 1) (9, 12).

Fáza III klinického skúšania prebiehala v dvoch ramenách [prvé rameno: adolescenti a dospelí vo vekovom rozmedzí 12 – 61 rokov (13) a druhé rameno: deti vo veku do 12 rokov (14)]. Cieľom bolo zhodnotiť PK, účinnosť a bezpečnosť liečby rFIX-FP. Dlhodobé monitorovanie bolo súčasťou fázy IIIb. V tejto fáze boli zaradení pacienti, ktorí ukončili fázu III v oboch ramenách.

PROLONG-9FP u adolescentov a dospelých pacientov (12 – 61 rokov)

Celkovo bolo zahrnutých 63 pacientov s hemofiliou B (aktivita FIX < 2 IU/dl) z 32 oblastí z 10 krajín sveta.

Obrázok 1. Aktivita FIX po podaní jednorazovej dávky 50 IU/kg, rIX-FP, rFIX, pdFIX (9)



Vekové zloženie populácie bolo v rozmedzí 12 – 61 rokov s priemerným vekom 33 rokov. Z celkového počtu pacientov bolo 7 pacientov mladších ako 18 rokov. Populácia bola geograficky rôznorodá a zahŕňala pacientov žijúcich v Severnej Amerike, Európe, Ázii a na Blízkom východe. U viac ako polovice pacientov boli zaznamenané opakované hemartrózy do cieľových kĺbov na začiatku štúdie. Pacienti boli zaradení do dvoch skupín podľa spôsobu liečby (skupina 1: profylaktická liečba, skupina 2: on demand liečba) (10).

Všetci pacienti boli zaradení do 14-dňovej periódy hodnotenia PK a podávala sa im dávka 50 IU/kg.

Pacienti v skupine 1 dostávali rIX-FP (35 – 50 IU/kg) každých 7 dní počas 26 týždňov. Ak neboli pozorované spontánne krvácajúce prejavy počas doby najmenej 4 týždňov, u týchto pacientov bola dávka mierne zvýšená (40 – 50 IU/kg). Následne po dobe 26 týždňov, boli pacienti nastavení na profylaxiu každých 10 – 14 dní s dávkou rIX-FP 75 IU/kg.

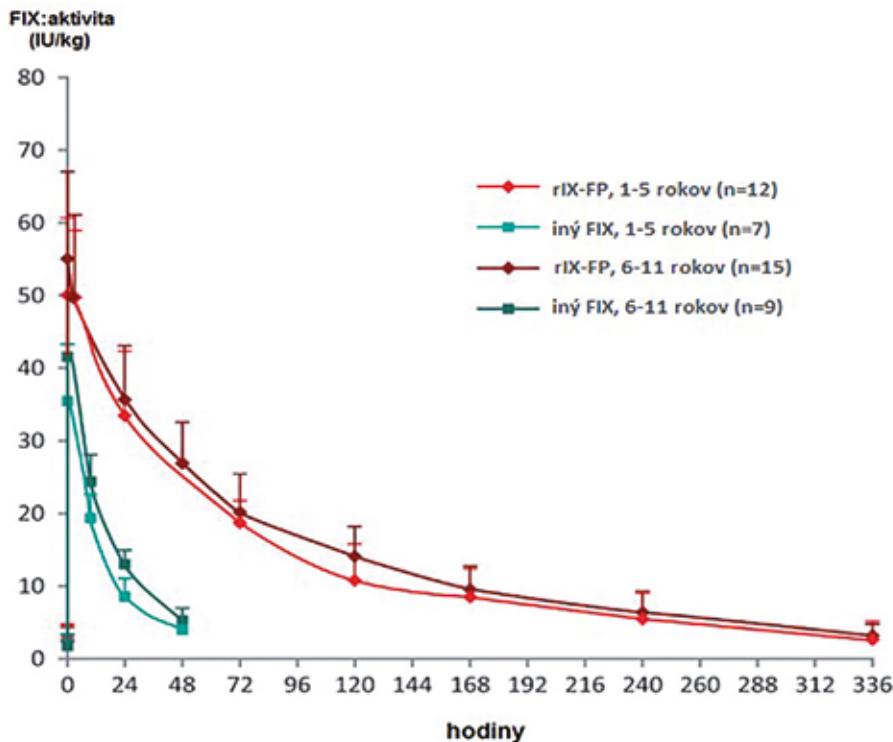
Pacienti v skupine 2 boli počas obdobia 26 týždňov nastavení na on demand liečbu (35 – 50 IU/kg). Po tomto období už pokračovali na profylaktickej dávke jedenkrát za týždeň (35 – 50 IU/kg) počas ďalších 26 týždňov. U niektorých pacientov bola liečba aj dlhšie obdobie. Primárnym ukazovateľom účinnosti liečby počas prvých 26 týždňov bol rozdiel medzi ročnou frekvenciou spontánnych krvácaní v rámci 7-dňovej

profylaxie v skupine 1 a on demand liečby v skupine 2. Okrem toho sa sledovala aj bezpečnosť lieku. Jedným z hlavných hľadísk bezpečnosti bol výskyt inhibítora proti FIX. Sekundárne hodnotenie obsahovalo priemerný ročný výskyt krvácaní u všetkých pacientov, ktorí boli nastavení na profylaktickú liečbu a celkový počet aplikácií potrebných na dosiahnutie adekvátnej hemostázy pri liečbe krvácajúcich epizód.

U devätnástich pacientov v skupine 2 bola zmenená liečba z on demand na profylaktický režim. V tomto režime bol podávaný rIX-FP jedenkrát za týždeň s významným znížením mediánu ročného výskytu spontánnych krvácaní (z 15,4 na 0,0; $p < 0,0001$). Profylaktický režim podávania rIX-FP každých 14 dní sa zmenil u 21 pacientov a na režim každých 10 dní u 7 pacientov, ktorí boli nastavení na dávku 75 IU/kg. Je potrebné zdôrazniť, že neboli pozorované žiadne významné rozdiely, pokiaľ išlo o ročnú frekvenciu spontánnych krvácaní medzi 7 a 10/14-dňovými profylaktickými režimami.

Porovnanie medzi 7-dňovými a 14-dňovými profylaktickými režimami preukázalo noninferioritu pri dlhšom dávkovacom intervale (priemerný rozdiel frekvencie spontánnych krvácaní počas roka: -0,79, CI 95% = -1,780-0,197). Pri 353 z 358 (98,6 %) krvácajúcich epizódach, ktoré sa vyskytli počas štúdie, boli úspešne liečení jednou alebo dvoma podaniami rIX-FP. Počas štúdie sa nevyskytli žiadne život ohrozujúce krvácajúce epizódy.

Obrázok 2. Aktivita FIX po podaní jednorazovej dávky rIX-FP a iných koagulačných preparátov (rFIX, pdFIX) u pediatrických pacientov do 11 rokov (14)



Hodnotenie PK preukázalo priemerné hodnoty FIX 20 IU/dl (rozmedzie 2,5 – 36,2 IU/dl) v 7. deň po podaní v rámci profylaxie jedenkrát za týždeň, pri dávke 40 IU/kg rFIX-FP. Priemerná hodnota FIX 12,4 IU/dl (rozmedzie 3,1 – 25,4 IU/dl) bola v 14. deň počas 14-dňovej profylaxie pri dávke 75 IU/kg. Zároveň rIX-FP preukázal bezpečnosť bez pozorovania závažných nežiaducich udalostí a bez vývinu inhibítora. Výsledky tejto štúdie preukázali vysokú účinnosť liečby rIX-FP u adolescentov a dospelých pacientov v 14-dňovom profylaktickom režime (15).

PROLONG-9FP u pediatrických pacientov (< 12 rokov)

V rámci druhého ramena fázy III bolo zahrnutých 27 pediatrických pacientov s hemofiliou B (aktivita FIX \leq 2 IU/dl) zo 17 lokalít z 10 krajín sveta. Pacienti boli predovšetkým z Európy (74,0 %). Zvyšných 26 % boli pacienti zo Severnej Ameriky, regiónu Ázie, Tichomoria a Blízkeho východu. Výsledky tejto časti štúdie boli publikované kolektívom autorov Kenet et al. (14). Na začiatku boli pacienti rovnomerne rozdelení medzi mladšiu (< 6 rokov, n = 12) a staršiu (6 – 11 rokov, n = 15) vekovú skupinu. Priemerný vek v mladšej vekovej skupine bol 3,2 roka. V staršej vekovej skupine bol priemer-

ný vek 8,1 rokov. Šesť pacientov v mladšej vekovej skupine (50 %) boli tí, ktorí mali pri zaradení do štúdie za sebou 50 až 150 expozičných dávok FIX. Väčšina pacientov dostávala profylaktickú dávku dvakrát týždenne pred vstupom do štúdie. Je potrebné zdôrazniť, že pacienti mladšej vekovej skupiny mali kratší profylaktický interval dávok ako tí v staršej. Žiadny z týchto pacientov neprekonal hepatitídu B, C alebo nebol nakazený vírusom HIV. Traja pacienti mali v anamnéze použitie centrálného venózneho prístupu (CVK), a iba u jedného pacienta bol použitý CVK počas štúdie. U väčšiny pacientov bola hlásená vyššia fyzická aktivita, pričom 67 % pacientov v staršej vekovej skupine realizovalo športové aktivity jedenkrát týždenne.

Všetci pacienti boli zaradení do hodnotenia PK po podaní 50 IU/dl rIX-FP v 14-dňovom profylaktickom režime. Následne boli nastavení na týždennú profylaxiu v dávke 35 – 50 IU/kg počas 18 mesiacov. Primárnymi cieľmi štúdie bolo posúdenie bezpečnosti (z hľadiska výskytu inhibítora FIX) a PK. Na obrázku 2 sú uvedené výsledky PK u pacientov po podaní 50 IU/kg rIX-FP a iných prípravkov.

Porovnanie PK po podaní 50 IU/kg rFIX-FP s predchádzajúcou liečbou

ukázalo vyššie recovery (< 6 rokov = 0,95 vs. 0,676 IU/dl na IU/kg, 6 – 11 rokov = 1,06 vs. 0,773 IU/dl na IU/kg). Taktiež bolo pozorované päťnásobné predĺženie biologického polčasu (< 6 rokov = 89,6 vs. 19,9 h, 6 – 11 rokov = 92,8 oproti 17,7 h). Došlo aj k výraznému zníženiu klírensu (< 6 rokov = 1,187 vs. 7,158 ml/h/kg, 6 – 11 rokov = 1,059 vs. 5,812 ml/h/kg). U pacientov sa udržala stredná hladina FIX 13,4 IU/dl počas 7-dňovej profylaxie.

Priemerný počet spontánnych krvácaní a medián počtu spontánnych krvácaní počas 7-dňovej profylaxie bol 0,0 a 3,12. Nebol pozorovaný rozdiel v počte spontánnych krvácaní medzi oboma vekovými skupinami (0,0 u pacientov < 6 rokov a 0,78 u pacientov 6 – 11 rokov). Medián počtu spontánnych krvácaní bol 2,64 u pacientov vo veku < 6 rokov a 3,39 u pacientov vo veku 6 – 11 rokov. V priebehu štúdie sa celkovo vyskytlo 106 krvávacích epizód (45 u pacientov < 6 rokov a 61 u pacientov vo vekovom rozmedzí 6 – 11 rokov). Až 68,9 % krvávacích epizód bolo prítomných po traumatickom ataku. U 97,2 % pacientov boli tieto krvávacé epizódy úspešne liečené po podaní 1 alebo 2 aplikácií rIX-FP. Podávanie rFIX-FP preukázalo priaznivý efekt bez pozorovania závažných nežiaducich udalostí.

PROLONG-9FP -rozšírená štúdia

Táto časť štúdie bola navrhnutá, aby sa zistila dlhodobá účinnosť a bezpečnosť liečby rFIX-FP. V tejto štúdií boli zahrnutí pacienti, ktorí dokončili liečbu v rámci fázy III v oboch vekových skupinách < 12 rokov a 12 – 61 rokov (16). Intervaly medzi jednotlivými podaniami v rámci profylaktickej liečby boli predĺžené o 10 – 14 dní. Pacienti s profylaktickou dávkou 50 – 75 IU/kg boli pozorovaní v rámci 14-dňového režimu. Následne títo pacienti mohli prejsť na 21-dňový režim podávania s dávkou 100 IU/kg rFIX-FP. Primárnym cieľom bolo zhodnotiť účinnosť a celkové nežiaduce udalosti v daných profylaktických režimoch.

Táto časť štúdie obsahovala celkovo 83 pacientov (52 pacientov vo veku 12 – 61 rokov, 24 pacientov vo veku < 12 rokov a 7 pacientov, ktorí začali profylaxiu po rozsiahlych operačných zákrokoch) (10, 14). Až 45 pacientov vo veku 12 – 61 rokov

(87 %) prešlo zo 7-dňového na 10 – 14-dňový profylaktický režim. Desiat pacientov vo veku ≥ 18 rokov bolo nastavených na podávanie rFIX-FP v profylaktickom režime každých 14 – 21 dní. V populácii u detí (< 12 rokov) bolo 11 (46 %) pacientov, ktorí prešli na 10- alebo 14-dňový režim podávania rFIX-FP. Tieto výsledky naznačujú, že je možné predĺžiť intervaly medzi jednotlivými podávaniami u pacientov ≥ 12 rokov. Je potrebné zdôrazniť, že neboli pozorované počas týchto režimov žiadne krvácajúce prejavy. U pacientov < 12 rokov bola priemerná ročná miera krvácania počas 10-dňového režimu 0,0 a počas 14-dňového režimu 1,16.

Záver

Zavedenie lieku Idelvion do klinickej praxe medzi dostupné terapeutické možnosti v liečbe hemofílie B by malo v porovnaní s ostatnými koagulačnými koncentrátmi výrazne znížiť farmakoekonomické náklady a zlepšiť kvalitu života u pacienta (menej časté infúzie a lepšiu ochranu proti spontánnemu krvácaniu). Rozšírený PK profil umožňuje posun v rutinných profylaktických režimoch v dávkovacích intervaloch až do 14 dní. Výhodou je biologický polčas 100 hodín, s päť až sedemnásobne lepším klírensom a vyšším recovery ako štandardné preparáty FIX.

Podakovanie: Práca bola podporená projektmi: Grant VEGA 1/0187/17, Grant Univerzity Komenského (UK/64/2018) a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktoré sú spolufinancované zo zdrojov EÚ.

Literatúra

1. Plameňová I, Staško J. Hemofília – najčastejšia vrodenná koagulopatia s krvácajúcimi prejavmi. Interná med. 2011;11(11):487-490.
2. Bátorová A, et al. Národný register vrodenných krvácajúcich ochorení v SR v r. 2013. Výročná správa Národného hemofilického centra 2014, 18 s.
3. Tengguo Li, Connie H Miller, Amanda B Payne, et al. The CDC Hemophilia B mutation project mutation list: a new online resource. Mol Genet Genomic Med. 2013;1(4):238-245.
4. Morfini M, Coppola A, Franchini M, et al. Clinical use of factor VIII and factor IX concentrates. Blood Transfus. 2013;11(4):55-63.
5. Santagostino E. Prophylaxis in haemophilia B patients: unresolved issues and pharmacoeconomic implications. Haemophilia. 2010;16:13-7.
6. Monahan PE, DiPaola J. Recombinant factor IX for clinical and research use. Semin Thromb Hemost. 2010;36(5):498-509.
7. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016;388(10040):187-97.
8. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, et al. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. Thromb Haemost. 2013;110(5):931-9.
9. Santagostino E. PROLONG-9FP clinical development program--phase I, results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). ThrombRes. 2013;131:S7-10.
10. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016;127:1761-9.

11. Lyseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion[®]): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs. 2017;77(1):97-106.
12. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. Blood. 2012;120:2405-11.
13. Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia. 2015;21(6):784-90.
14. Kenet G, Chambost H, Male C. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. Thromb Haemost. 2016;116(4):659-68.
15. Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, et al. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B. J ThrombHaemost. 2016;14:2132-40.
16. Santagostino E, Voigt C, Wolko D, et al. Interim results of a Phase IIIb safety and efficacy extension study of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B. WFH 2016 World Congress. Orlando, 24-28 July 2016. Dostupné: https://www.poster-sessiononline.eu/173580348_eu/congresos/WFH2016/aula/-PP-T_113_WFH2016.pdf (Jún 2017)

MUDr. Tomáš Šimurda, PhD.

Národné centrum hemostázy a trombózy
Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
tsimurda@orava.sk

