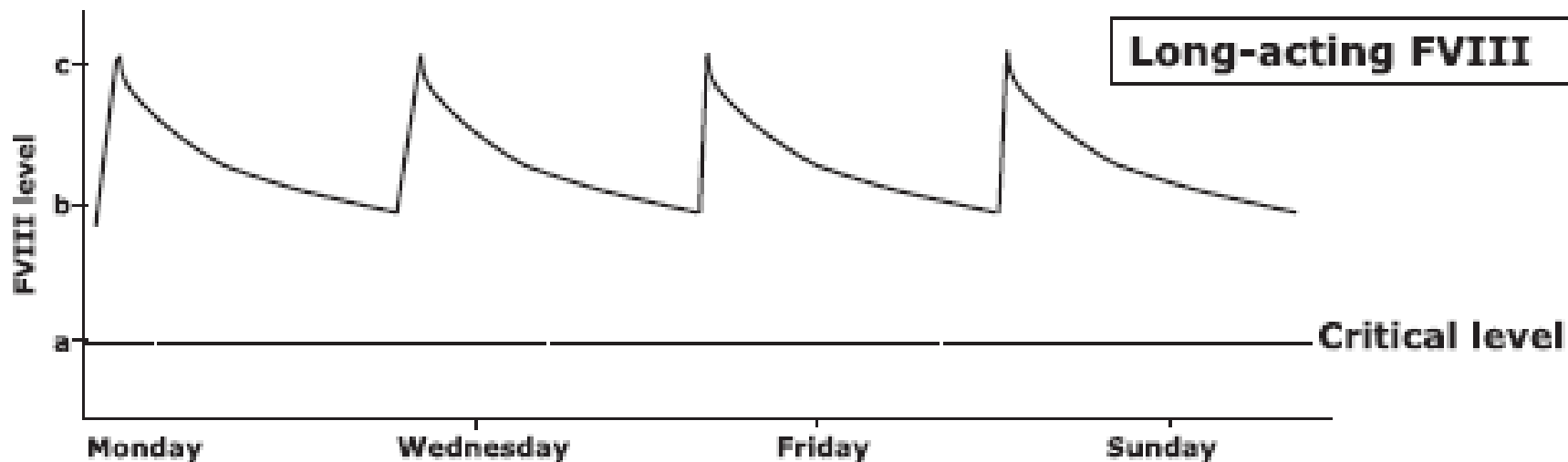
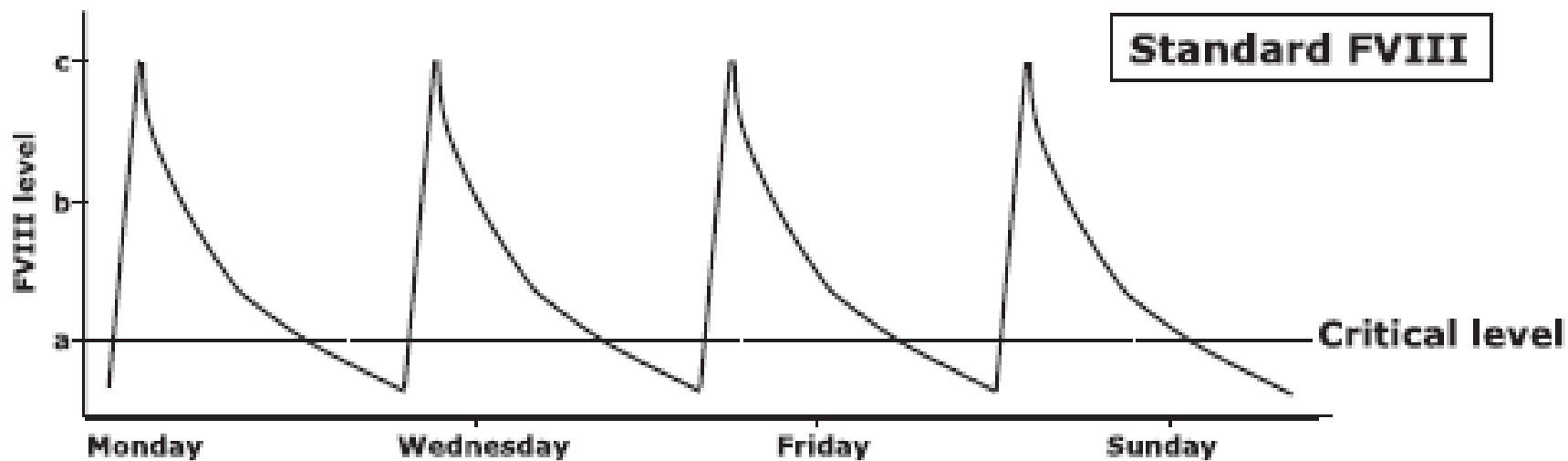


**Uzatılmış Yarı Ömürlü rFVIIIFc Füzyon  
Proteininin (Efmoroctocog Alfa)  
İnsani Amaçlı Erken Erişim Programı İle  
Hemofili A Hastalarında  
Profilaksi ve Kanama Tedavisinde Kullanımı  
Türkiye Gerçek Yaşam Verileri**

**Canan Albayrak<sup>1</sup>, Cem Ar<sup>2</sup>, Selin Aytaç<sup>3</sup>,  
Tiraje Celkan<sup>4</sup>, Alphan Küpesiz<sup>5</sup>, Fahri Şahin<sup>6</sup>,  
İlgen Şaşmaz<sup>7</sup>, Bülent Zülfikar<sup>8</sup>**

- Hemofili A faktör VIII (FVIII) eksikliğinden kaynaklanan hemartroz ve hematoma ile karakterize nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur.
- Esas tedavi eksik olan, FVIII'in yerine konmasıdır.
- Profilaksi uygulaması altın standarttır.
- Uzatılmış yarı ömre sahip faktörlerle daha az infüzyon sayısı ile daha etkili profilaksi sağlanabilir, hastaların profilaksiye uyumu ve yaşam kalitesi artar.



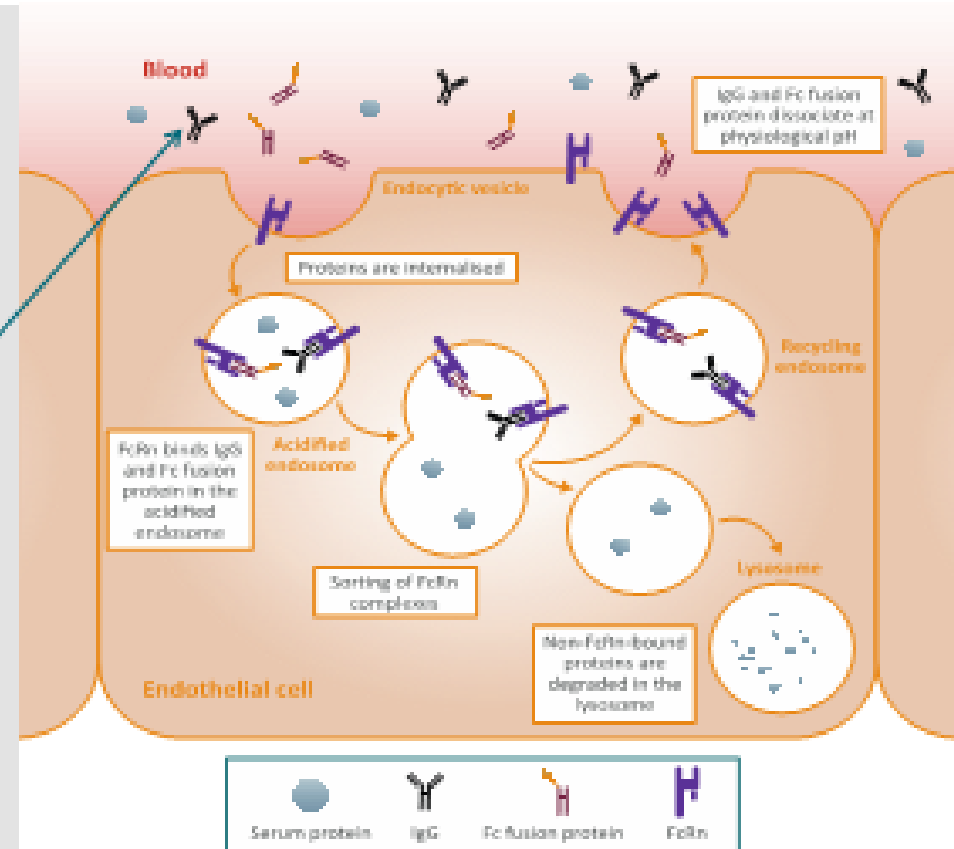
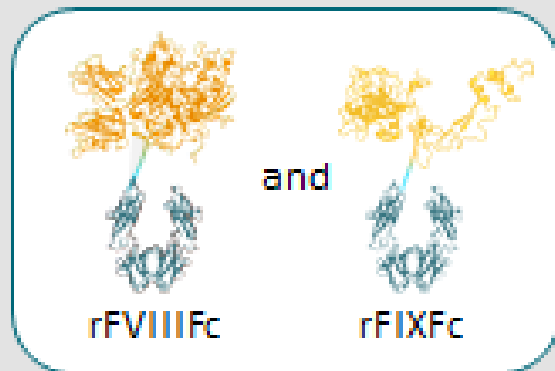
- Türkiye'de uzatılmış yarıömürlü FVIII preparatları klinik araştırmalar kapsamında kullanılmaktadır, rutin kullanımda yoktur.
- Ülkemizde uzatılmış yarıömre sahip faktörler ile ilgili daha önce bildirilmiş gerçek yaşam verisi bulunmamaktadır.

# **rFVIII-Fc Fusion Protein (Efmoctocog Alfa)**

- Yarılanma ömrü 14.3-24.5 saat
- Avrupa'da onaylanmış ilk uzatılmış yarıömürlü rekombinant Faktör VIII

# Fc fusion Overview

- The neonatal Fc receptor (FcRn) is responsible for the prolonged circulating half-life of IgG and Fc-containing proteins by delaying their lysosomal degradation<sup>1-4</sup>
- FcRn recycles bound rFVIII-Fc and rFIX-Fc back into circulation<sup>5-8</sup>



1. Adapted from Roopenian & Akleith. *Nat Rev Immunol* 2007 2. Adapted from Shapiro. *Expert Opin Biol Ther* 2013 3. Levin et al. *Trends Biotechnol* 2015 4. Ing et al. *Cell Immunol* 2016 5. Peters et al. *J Thromb Haemostasis* 2013 6. Dumant et al. *Blood* 2012 7. Peters et al. *Blood* 2010 8. Shapiro et al. *Blood* 2012

- Rath T, *Crit Rev Biotechnol* 2015; 35: 235–54.

# EHL Faktor VIII ile profilaksi çalışmaları

Table 4. Prophylactic treatment with enhanced half-life factor VIII concentrates.

Product	Age	Regimen	Number of subjects	ABR	Reference
Bax 855	12–65	45 IU kg <sup>-1</sup> twice weekly	120	Median (IQR) 1.9 (0–2)	[15]
N8GP	≥12	50 IU kg <sup>-1</sup> every 4 days	175	Median 1.3	[48]
<b>FVIII-Fc</b>	≥12	25 IU kg <sup>-1</sup> day 1 and 50 IU kg <sup>-1</sup> day 4	118	Mean (95% CI) 2.9 (2.3–3.7)	[16]
		65 IU kg <sup>-1</sup> weekly	24	Mean (95% CI) 8.9 (5.5–14.5)	
	<6	25 IU kg <sup>-1</sup> day 1 and 50 IU kg <sup>-1</sup> day 4	36	Median (IQR) 0 (0–4)	[27]
	6–12		35	Median (IQR) 2 (0–4)	
Bay 94-9027	12–65	25 IU kg <sup>-1</sup> twice weekly for 10 weeks: >1 bleed changed to 30–40 IU kg <sup>-1</sup> twice weekly	13	4.1	[36]
		25 IU kg <sup>-1</sup> twice weekly for 10 weeks: ≤1 changed to 45 IU kg <sup>-1</sup> every 5 days	43	1.9	
		25 IU kg <sup>-1</sup> twice weekly for 10 weeks: changed to 60 IU kg <sup>-1</sup> once weekly	43	Median (IQR) 3.9 (0–6.5) (all patients) 11 dropped out with median ABR 16.9 32 completed ABR 0.96 (0–4.3)	

# Amaç

- Türkiye'de insani amaçlı erken erişim programı ile kullanılan rekombinant FVIII Fc füzyon proteininin (rFVIII Fc, efmoroctocog alfa) gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesidir.



# Metod

- Türkiye’de sekiz farklı merkezdeki sekiz hasta için etik kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı onayı alınarak insani amaçlı erken erişim programı ile rFVIII<sub>Fc</sub> kullanılmaktadır.
- Bir vakanın verileri uyumsuz kullanım nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı.
- Diğer yedi hasta iki yılı aşkın süredir bu preparatı kullanmaktadır.
- Yıllık kanama hızı (ABR), rFVIII<sub>Fc</sub> tüketimi ve bu tedavisinden önce ve sonra haftalık infüzyon sayıları değerlendirildi.
- Hastalara uygulanan Kısa Form 36 Sağlık Anketi (SF-36) puanları ile yaşam kalitesi değerlendirildi.

# Sonuçlar

- Tüm hastalar erkekti, medyan yaş 11 (5–57) idi.
- Hastaların hiçbirinde inhibitör gelişme öyküsü yoktu.
- Başlangıçta medyan FVIII seviyesi %0,10 (0,01-0,40) idi.
- Beş hastada önemli kanama öyküsü, dördünde ameliyat öyküsü ve dördünde hedef eklem vardı.

**Tablo 1. Vakaların özellikleri**

<b><u>Ağırlık (kg) (n = 7)</u></b>	56.8 (19.0 - 88.8)
<b><u>Hedef eklem (n = 6)</u></b>	
Yok	3 (%50.0)
<u>Ayak bileği</u>	2 (%33.3)
<u>Diz</u>	1 (%16.7)
<u>Dirsek</u>	1 (%16.7)
<b><u>FVIII infüzyonunu yapan (n = 6)</u></b>	
Anne	2 (%33.3)
<u>Hemşire</u>	2 (%33.3)
<u>Kendisi</u>	1 (%16.7)
Baba	1 (%16.7)
<b><u>İnfüzyon günün hangi saatinde uygulanıyor?(n = 6)</u></b>	
Sabah	4 (66.7%)
<u>Diğer saatler</u>	2 (33.3%)
<b><u>rFVIIIc başlangıç dozu (IU/kg) (n = 7)</u></b>	70.4 (41.1 – 117.2)
<b><u>FVIII doz değişimi uygulandı mı? (n = 7)</u></b>	
Evet	6 (%85.7)
<u>Hayır</u>	1 (%14.3)

<b><u>En düşük FVIII dip düzeyi (IU) (n = 4)</u></b>	0.75 (0.04 - 14.4)
<b><u>Yıllık FVIII tüketimi (IU/kg) (n = 6)</u></b>	4160.5 (118.24 – 12054.8)

### **SF-36**

<b><u>Fiziksel fonksiyon</u></b>	90 (75 - 100)
<b><u>Fiziksel Rol işleyişi</u></b>	100 (50 - 100)
<b><u>Duygusal Rol işleyişi</u></b>	100 (100 - 100)
<b><u>Enerji/Yorgunluk</u></b>	80 (80 - 95)
<b><u>Duygusal iyilik</u></b>	80 (72 - 92)
<b><u>Sosyal işlemsellik</u></b>	100 (75 - 100)
<b><u>Ağrı</u></b>	90 (67,5 - 100)

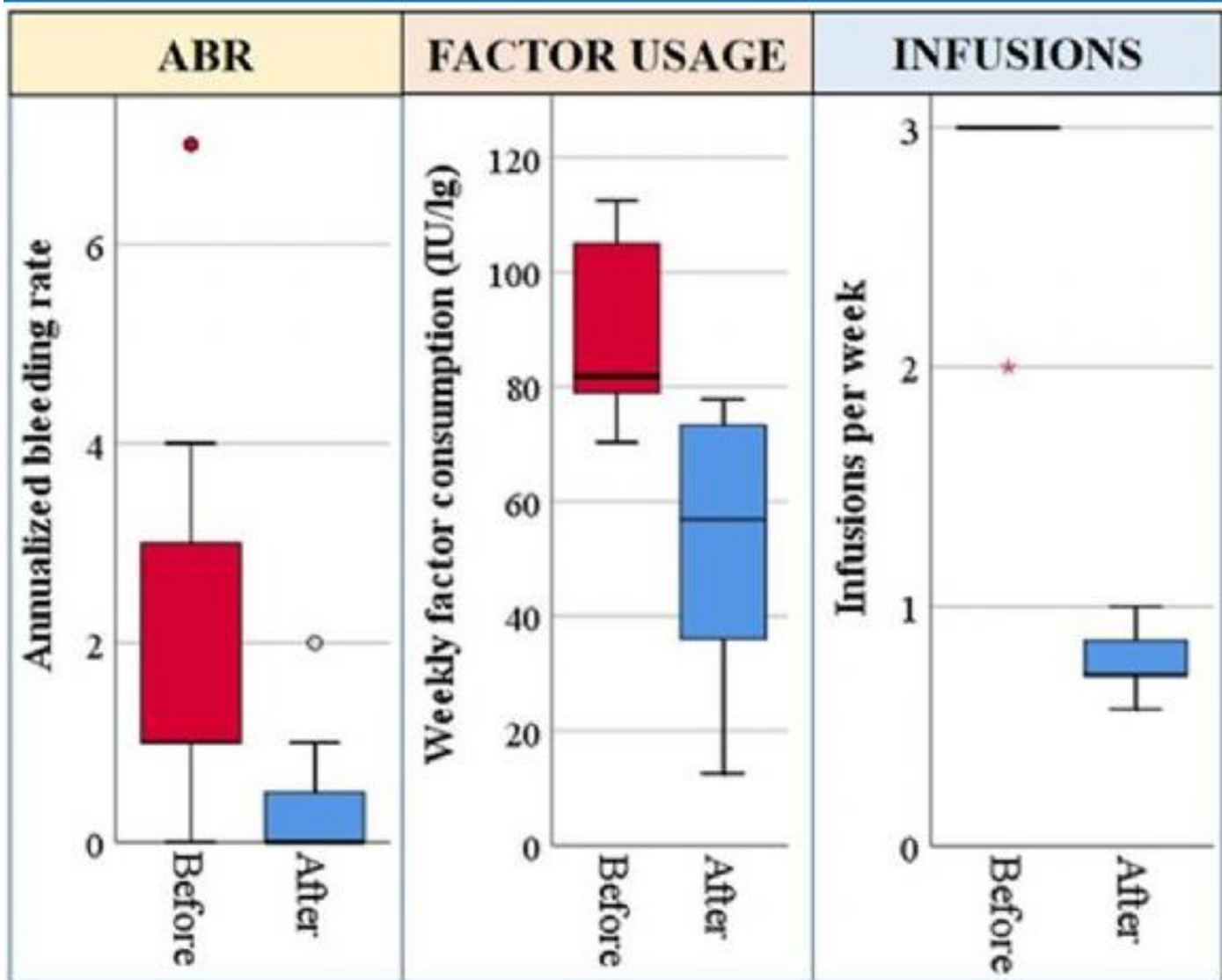
**medyan (range)**

- ABR, rFVIII Fc kullanılan vakaların 5'inde sıfırdı.
- rFVIII Fc tedavisi, daha öncesine kıyasla
  - ❑ ABR,
  - ❑ haftalık infüzyonlar ve
  - ❑ haftalık faktör tüketiminde önemli bir düşüşe neden olmuştur.
- SF-36 ile ölçülen yaşam kalitesinin tüm alt boyutlarının rFVIII Fc kullanımından sonra iyi düzeyde olduğu bulundu.
- Hastalar toplamda 14 hasta yılı izlenmiştir, inhibitör gelişimi olmamıştır, yan etki bildirilmemiştir.

**Tablo 2. rFVIII Fc tedavisinden önce ve sonra klinik sonuçların özeti**

	<b>rFVIII Fc</b>	<b>rFVIII Fc</b>	<b>ABR azalma</b>
	<b>tedavisinden önce</b>	<b>tedavisinden sonra</b>	<b>(%)</b>
<b>Yıllık kanama sayısı</b>	1 (0 – 7)	0 (0 – 2)	71%
<b>Haftalık faktör tüketimi (IU/kg)</b>	81.8 (70.3 – 112.5)	56.8 (12.5 – 77.8)	33%
<b>Haftalık infüzyon sayısı</b>	3 (2 – 3)	0.71 (0.57 – 1.8)	76%
<b>medyan (range)</b>			

Şekil 1. ABR, FVIII faktör tüketimi ve infüzyon sıklığı açısından rFVIIIFc kullanımına ilişkin gerçek yaşam verisi



# Sonuç olarak

- Türkiye'de uzatılmış yarı ömürlü faktörlerle ilgili bu ilk gerçek yaşam verisidir.
- rFVIII-Fc'nin kullanımı ile haftalık infüzyon sıklığında ve ABR önemli azalma
- FVIII tüketiminde azalma gösterilmiştir.
- Yaşam kalitesi ölçeğiyle tüm alt boyutlarda iyileşme gösterilmiştir.
- Bulgularımız, daha büyük hasta gruplarında uzun vadeli takip sonuçlarını inceleyen gelecekteki çalışmalarla desteklenebilir.
- Açıklama beyanı: Özetimiz, rFVIII-Fc için insani amaçlı erken erişim programındaki hemofili A hastalarının gerçek yaşam verileridir ve bu nedenle burada sunulan veriler bu hastalarla sınırlıdır. Faz çalışması verilerini yansıtmaz.



# Teşekkürler

- Hastalarımıza ve ailelerine
- Hekim arkadaşlarıma
- Sobi