

טיפול חדשניים בהמופיליה והפרעות דימום אחרות: סקירה תקופתית של ה-EHC

מהדורה ראשונה לשנת 2024

פורסם ב פברואר 2024

[למקור](#)

תוכן העניינים

11	תחליפי פקטור	1.1
11	מחקה פקטור (Mimetics)	1.2
11	גורמים מאזנים	1.3
11	ריפוי גנטי עבור המופיליה A	1.4
12	ריפוי גנטי עבור המופיליה B	1.5
13	נוגדנים מונוקלונליים (חד-שבטיים)	1.6
14	עדכון על טיפולים חדשניים בהמופיליה A	2.1
	נוגדנים מונוקלונליים דו-ספציפיים (כולל מחקי פקטור 8)	2.1.1
14		
15	תחליפי פקטור	2.1.2
15	ריפוי גנטי באמצעות נגיף אדנו (AAV)	2.1.3
16	עדכון על טיפולים חדשניים בהמופיליה B	2.2
16	תחליפי פקטור	2.2.1
16	ריפוי גנטי	2.2.2
17	עדכון על תכשירים עוקפי קרישה	2.2.3
17	עדכון על גורמים מאזנים	2.2.4
	עדכון על טיפולים חדשניים במחלת פון וילברנד ובהפרעות דימום נדירות אחרות	2.3
19		
20	המופיליה A	3.1
20	מחקי פקטור וטיפולים שאינם תחליפיים	3.1.1
25	תחליפי פקטור	3.1.2
27	ריפוי גנטי	3.1.3
32	המופיליה B	3.2
32	טיפולים בתחליפי פקטור	3.2.1
33	ריפוי גנטי	3.2.2
39	תכשירים עוקפי קרישה	3.2.3
40	תכשירים מייצבים	3.2.4
50	מחלת פון וילברנד והפרעות דימום נדירות אחרות	3.3

הקדמה

ברוכים הבאים לסקירה התקופתית של ה - European Haemophilia Consortium (EHC) על טיפולים חדשניים בהמופיליה, מחלת וון וילברנד והפרעות דימום נדירות נוספות.

מטרת עלון זה היא לספק מידע עדכני לקהילה הרחבה שלנו, ובפרט לארגוני החברים הלאומיים (National Member Organisations, NMOs) של EHC, ולהעניק סקירה כללית על ההתפתחויות המואצות בפיתוח תכשירים רפואיים להפרעות דימום נדירות. EHC מעודד את ארגוני הלאומיים להשתמש במידע שבסקירה זו ברמה הארצית בקרב מטופלים, אנשי מקצוע בתחום הבריאות ובעלי עניין נוספים, אך אינו נושא באחריות לשינויים אפשריים במידע זה.

עלון זה מציג מידע בהתאם לסוג ההפרעה הספציפי - המופיליה A, המופיליה B, מחלת פון וילברנד והפרעות דימום נדירות נוספות - וכן בהתאם לסוג התכשיר: תכשירי פקטור, תכשירים עוקפי קרישה, מימטיקה, תכשירים מייצבים ותרפיה גנטית.

לתשומת ליבכם, במהדורה זו הופרדו תכשירים עוקפי קרישה ותכשירים מייצבים לקטגוריות נפרדות, מכיוון שהם עשויים להיות רלוונטיים למספר מצבי דימום שונים.

פרסום זה כולל עדכונים רפואיים ומדעיים אחרונים, אך אינו עוסק בהיבטים הבסיסיים של הפרעות דימום נדירות ודרכי הטיפול בהן. לקבלת מידע מסוג זה, אנו ממליצים לעיין באפליקציית EHCucate (הזמינה ב-iOS App Store וב-Google Play), המספקת מושגים מדעיים בסיסיים על הפרעות דימום נדירות ומנגנוני הפעולה של הטיפולים השונים, וכן בחומרי ההדרכה והלמידה של הפדרציה העולמית להמופיליה (World Federation of Hemophilia, WFH) הזמינים בכתובת: <https://wfh.org/education-and-elearning>.

במהדורה זו אנו מסקרים בעיקר פרסומים מקוונים מהכנס של האגודה הבינלאומית להמוסטזיס ותרומבוזה (ISTH), שהתקיים ביוני 2023, ומהכנס השנתי של האגודה האמריקאית להמטולוגיה (ASH), שהתקיים בדצמבר 2023, לצד עדכונים נוספים מתעשיית הפארמה וחדשות כלליות בתחום.

הסקירה מחולקת לארבעה חלקים עיקריים:

1. עדכון על אישורים רגולטוריים והרחבת אינדיקציות - מציג חדשות על אישורי שיווק מאז 1 בינואר 2023.
2. דגשים מסיכומי מחקרים - סקירה תמציתית של כמה מההתקדמויות המרכזיות של שנת 2023 בכל אחת מקטגוריות ההפרעות והתכשירים.
3. תקצירי מחקרים ומאמרים - מציג פרסומים מתוך הספרות הרפואית. בתקצירים שבעלון זה בוצעה עריכה קלה בלבד, תוך הסרת רשימות מלאות של מחברים, טבלאות ותרשימים, כאשר אנו מספקים קישור לאינטרנט למקור המקורי של התקצירים והמאמרים.
4. טבלה מרכזת של כל הטיפולים המכוסים במהדורה זו - בחלק האחרון תמצאו טבלה המרכזת את כל הטיפולים החדשים שהוזכרו, בין אם הם בשלבי פיתוח ובין אם כבר קיבלו רישוי, לצד תכשירים חדשניים נוספים הנמצאים בשלבי מחקר ופיתוח.

אנו מקווים כי סקירה זו תסייע לכם להבין את השינויים המתרחשים בנוף הטיפולי של הפרעות דימום נדירות.

תודות

EHC מבקש להודות לוועדת המוצרים החדשים (New Products Working Group), אשר פיקחה על התוכן והפקת עלון זה. חברי הוועדה כוללים:

Dr Paul Batty, מתנדב EHC

Prof Jan Blatny, מתנדב EHC

Dr Ana Boban, מתנדבת EHC

Dr Mariette Driessens, מתנדבת EHC

Dr Radoslaw Kaczmarek, מתנדב EHC

Dr Ilmar Kruis, מתנדב EHC

Dr Maria Elisa Mancuso, מתנדבת EHC

Asst Prof Brian O'Mahony, מתנדב EHC

Prof Johannes Oldenburg, מתנדב EHC

Mr David Page, האגודה הקנדית להמופיליה

Dr Suthesh Sivapalaratnam, מתנדב EHC

Dr Uwe Schlenkrich, מתנדב EHC

Miguel Crato, נשיא EHC

אנו מקווים כי המידע הכלול בעלון זה יהיה לכם לעזר, ונשמח לענות על כל שאלה.

בברכה,

Miguel Crato, נשיא EHC

כתב ויתור

קונסורציום ההמופיליה האירופי (EHC) מפרסם מסמך זה בעיקר ככלי חינוכי עבור ארגוני החולים הלאומיים שלנו (NMOs).

בסביבה טיפולית המשתנה ללא הרף, מטרותנו היא לפרסם עדכונים באופן תקופתי. המידע והתכנים המובאים במסמך זה משקפים את התרומה הקולקטיבית של קבוצת העבודה למוצרים חדשים של EHC.

EHC אינו עוסק בפרקטיקה רפואית ואינו ממליץ בשום צורה על טיפול מסוים עבור יחידים. EHC אינו מצהיר, במפורש או במשתמע, כי מינוני התרופות או ההמלצות הטיפוליות המופיעות בפרסום זה הם מדויקים. לכן EHC, ממליץ בחום לכל פרט לפנות לייעוץ רפואי מוסמך ולבחון את ההנחיות המודפסות המסופקות על ידי יצרניות התרופות לפני השימוש בתכשירים המוזכרים במסמך זה.

EHC אינו תומך במוצרים או יצרנים מסוימים; כל אזכור של שם מוצר אינו מהווה המלצה מטעם EHC. הארגון מברך על כל פיתוח טיפולי שעשוי להועיל למטופלים בעתיד.

קיצורים

>	Greater than	גדול מ
≥	Greater or equal to	גדול או שווה ל
<	Less than	קטן מ
≤	Less than or equal to	קטן או שווה ל
Ab	Antibodies	נוגדנים
AAV	Adeno-associated virus	נגיף אדנו-אסוציאטיבי
ABR	Annualised bleeding rate	שיעור דימומים שנתי
ADAs	Anti-drug antibodies	נוגדנים כנגד תרופות
AE	Adverse events	תופעות לוואי
AFP	Alphafetoprotein	אלפא-פֶּטוֹפְרוֹטֵאין
ALT	Alanine transaminase	אלנין אמינוטרנספראז
AjBR	Annualised joint bleeding rate	שיעור דימומים מפרקיים שנתי
AsBR	Annualised spontaneous bleeding rate	שיעור דימומים ספונטניים שנתי
ASH	American Society of Hematology	האגודה האמריקאית להמטולוגיה
aPCC	Activated prothrombin complex	קומפלקס פרוטרומבין פעיל
aPTT	Activated partial thromboplastin time	זמן תרומבופלסטיין חלקי מופעל
AST	Aspartate transaminase	אספרטט אמינוטרנספראז
AT	Antithrombin	אנטיטרומבין
ATHN	American Thrombosis and Hemostasis Network	הרשת האמריקאית לטרומבוזיס והמוסטזיס
AUCinf	Area under the curve extrapolated to infinity	השטח מתחת לעקומה מוארך עד לאינסוף
BDD	B-domain deleted	מחיקה של הדומיין B
BE	Bleeding episode	אירוע דימום
BLA	Biologics License Application	בקשת אישור ביולוגי
BP	Bodily pain / Blood pressure	לחץ דם / כאב גופני
BPA	Bypassing agents	תכשירים עוקפי קרישה
BU/ml	Bethesda units per millilitre	יחידות בת'סדה למיליליטר
CFB	Change from baseline	שינוי מהבסיס
CFC	Clotting factor concentrates	תרכיזי גורמי קרישה
CHMP	Committee for Human Medicinal Products	הוועדה למוצרים רפואיים לשימוש אנושי
CI	Cumulative incidence	היארעות מצטברת
CI	Confidence interval	רווח סמך
CID	Clinically important difference	הבדל קליני משמעותי
CL	Clearance	פינוי תרופתי
Cmax	The peak plasma concentration after drug administration	ריכוז השיא בפלזמה לאחר מתן תרופה

CSA	Chromogenic substrate assay	מבחן כרומוגני
CV	Cardiovascular	קרדיווסקולרי
CVAD	Central venous access device	גישה ורידית מרכזית
CWA	Clot waveform activity	פעילות גל קרישה
DNA	Deoxyribonucleic acid	חומצה דאוקסיריבונוקלאית
DMC	Data Monitoring Committee	ועדת ניטור נתונים
DVT	Deep vein thrombosis	פקקת ורידים עמוקים
EAHAD	European Association for Haemophilia and Allied Disorders	האיגוד האירופי להמופיליה והפרעות נלוות
EC	European Commission	הנציבות האירופית
ECLA	Electrochemiluminiscent	בדיקה אלקטרוכימולומינסנטית
ED	Exposure days	ימי חשיפה
EHL	Extended half-life	מחצית חיים מוארכת
ELISA	Enzyme-linked immunoassay	מבחן אימונואנזימטי מקושר
EMA	European Medicines Agency	הסוכנות האירופית לתרופות
EQ-5D-5L	Standardised measure of health-related quality of life	מדד סטנדרטי לאיכות חיים הקשורה לבריאות
F	Factor	גורם קרישה
FDA	Food and Drug Administration	מינהל המזון והתרופות האמריקאי
FVII	Factor VII	גורם קרישה 7
FVIIa	Factor VII activated	גורם קרישה 7 מופעל
FVIID	Factor VII deficiency	חסר בגורם קרישה 7
FVIII	Factor VIII	גורם קרישה 8
FIX	Factor IX	גורם קרישה 9
FX	Factor X	גורם קרישה 10
gc/kg	Genome copies per kilogram	עותקי גנום לקילוגרם
h	Hours	שעות
HA	Haemophilia A	המופיליה A
Haem-A-QoL	Haemophilia-Specific Quality of Life Questionnaire for Adults	שאלון איכות חיים ייחודי להמופיליה למבוגרים
HAL	Haemophilia activity list	רשימת פעילות בהמופיליה
HAwI	Haemophilia A with inhibitors	המופיליה A עם נוגדנים
HB	Haemophilia B	המופיליה B
HBwI	Haemophilia B with inhibitors	המופיליה B עם נוגדנים
HCRU	Healthcare resources utilisation	ניצול משאבי בריאות
Hemo-TEM	Haemophilia Treatment Experience Measure	מדד חוויית טיפול בהמופיליה
HCV	Hepatitis C virus	נגיף הפטיטיס C
HIV	Human immunodeficiency virus	נגיף הכשל החיסוני האנושי

HJHS	Haemophilic joint health score	מדד בריאות מפרקים בחולי המופיליה
HMW	High molecular weight	משקל מולקולרי גבוה
HRQoL	Health-related quality of life	איכות חיים הקשורה לבריאות
HTC	Haemophilia treatment centre	מרכז טיפול בהמופיליה
HTI	High titre inhibitors	נוגדנים בתואר גבוה
IDR	Initial dosing regimen	משטר מינון התחלתי
IND	Investigational new drug	תרופה ניסיונית
IR	Incremental recovery	שחזור מצטבר
ITI	Immune tolerance induction	השראת סבילות חיסונית
IQR	Interquartile range	טווח בין רבעוני
ISTH	International Society for Thrombosis and Haemostasis	האגודה הבינלאומית לטרומבוזיס והמוסטזיס
IV	Intravenous	תוך-וריד
IU	International units	יחידות בינלאומיות
IU/dL	International units per decilitre	יחידות בינלאומיות לדציליטר
IU/kg	International units per kilograms	יחידות בינלאומיות לקילוגרם
kg	Kilogram	קילוגרם
LTI	Low-titre inhibitors	נוגדנים בתואר נמוך
mg/kg	Milligrams per kilogram	מיליגרם לקילוגרם
mg/kg/week	Milligrams per kilogram per week	מיליגרם לקילוגרם בשבוע
mHJH	Modified haemophilia joint health score	מדד בריאות מפרקים בהמופיליה - גרסה מותאמת
mITT	Modified intent to treat	כוונה לטפל - גרסה מותאמת
MoA	Mode of action	מנגנון פעולה
MOI	Multiplicity of infection	ריבוי הדבקה
n=	Number	מספר
NAbs	Neutralising antibodies	נוגדנים מנטרלים
NATEM	Non-activated thromboelastometry	לא תרומבואלאסטומטריה מופעלת
ng/ml	Nanogram per millilitre	ננוגרם למיליליטר
OD	On-demand	לפי צורך
OSA	One-stage assay	בדיקה חד-שלבית
P	Probability	הסתברות
Pd	Plasma-derived	מופק מפלזמה
PD	Pharmacodynamics	פרמקודינמיקה
PE	Pulmonary embolism	תסחיף ריאתי
pedHAL	Paediatric haemophilia activity list	רשימת פעילות בהמופיליה לילדים

PEG	Polyethylene glycol	פוליאתילן גליקול
PF	Physical function	תפקוד פיזי
PK	Pharmacokinetics	פרמקוקינטיקה
PKP	Pharmacokinetics-guided prophylaxis	פרופילקסיס מונחה
PPX	Prophylaxis	טיפול מניעתי
PROs	Patient Reported Outcomes	תוצאות מדווחות על ידי המטופל
psHA	People with severe haemophilia A	אנשים עם המופיליה A קשה
PTP	Previously treated patients	מטופלים שטופלו בעבר
PUP	Previously untreated patients	מטופלים שלא טופלו בעבר
PwHA	People with haemophilia A	אנשים עם המופיליה A
PwHB	People with haemophilia B	אנשים עם המופיליה B
PwHAI	People with haemophilia A and inhibitors	אנשים עם המופיליה A ונוגדנים
PwHBI	People with haemophilia B and inhibitors	אנשים עם המופיליה B ונוגדנים
PwHBAI	People with haemophilia A or B and inhibitors	אנשים עם המופיליה A או B ונוגדנים
Q&A	Questions and answers	שאלות ותשובות
QM	Every month	פעם בחודש
QW	Once a week	פעם בשבוע
R	Recombinant	רקומביננטי
rFVIIa	Recombinant factor VII activated	גורם קרישה 7 מופעל רקומביננטי
ROTEM	Rotational thromboelastometry	תרומבואלאסטומטריה רוטציונית
RNA	Ribonucleic Acid	חומצה ריבונוקלאית
RTP	Return to prophylaxis	חזרה לטיפול מניעתי
SAE	Serious adverse event	תופעת לוואי חמורה
SC	Subcutaneous	תת-עורי
s.c.	Subcutaneous	תת-עורי
SD	Standard deviation	סטיית תקן
SHL	Standard half-life	זמן מחצית חיים סטנדרטי
siRNA	Silencing RNA	RNA מושקט
SP	Standard prophylaxis	טיפול מניעתי סטנדרטי
SQ	Subcutaneous	תת-עורי
T $\frac{1}{2}$	Half-life	זמן מחצית חיים
TE	Thromboembolic events	אירועים תרומבואמבוליים
TEAE	Treatment emergent adverse events	תופעות לוואי המופיעות במהלך הטיפול
TFPI	Thrombin factor pathway inhibitor	מעכב מסלול פקטור תרומבין
TG	Thrombin generation	יצירת תרומבין
TGA	Thrombin generation assay	מבחן יצירת תרומבין

TMA	Thrombotic microangiopathy	מיקרואנגיופתיה תרומבוטית
Tmax	The time to reach Cmax	הזמן להגיע לריכוז שיא
TSQM-9	Treatment satisfaction questionnaire for medication	שאלון שביעות רצון מטיפול תרופתי
ug/mL	Micrograms per millilitre	מיקרוגרם למיליליטר
ULN	Upper limit normal	הגבול העליון של הנורמה
UK	United Kingdom	הממלכה המאוחדת
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Clinic Doctors' Organisation	ארגון רופאי מרפאות ההמופיליה של בריטניה
US	United States	ארצות הברית
vg/kg	Vector genomes per kilogram	גנומיים של וקטור לקילוגרם
VAS	Visual analogue scale	סולם חזותי אנלוגי
score		
vs	Versus	מול / בהשוואה ל-
VWD	von Willebrand disease	מחלת פון וילברנד
VWF	von Willebrand factor	גורם פון וילברנד
W	Week	שבוע
WAPPS-	Web Accessible Population	שירות פרמקוקינטי מבוסס-
Hemo	Pharmacokinetic Service-Haemophilia	אינטרנט להמופיליה
WFH	World Federation of Haemophilia	הפדרציה העולמית להמופיליה
WHO	World Health Organisation	ארגון הבריאות העולמי
µg	Microgram	מיקרוגרם
µg/kg	Microgram per Kilogram	מיקרוגרם לקילוגרם
µL	Microlitre	מיקרוליטר

1. אישורי שיווק אחרונים, הרחבת התוויות וניסויים קליניים בשלבים מוקדמים

1.1 תחליפי פקטור

Efanesoctocog alfa (אפנסוקטוקוג אלפא), שם מסחרי: **Altuviio** (אלטוביוו), פקטור 8 בעל זמן מחצית חיים מוארך לטיפול בהמופיליה A. אושר ע"י ה FDA האמריקאי בפברואר 2023. כמובן אושר לשימוש ביפן בספטמבר 2023. הוגשה בקשה לאישור שיווק עבור Efanesoctocog alfa במאי 2023. ראו 3.1.2.

1.2 מחקה פקטור (Mimetics)

התוויה של **Emicizumab** (אמיציזומאב), שם מסחרי: **Hemlibra** (המליברה) הורחבה בפברואר 2023 ע"י הנציבות האירופית, וקעת כוללת אנשים עם המופיליה A בדרגה בינונית ($1\% \geq$ פקטור $8 \geq 5\%$) המאופיינים בפנוטיפ דימומי חמור.

1.3 גורמים מאזנים

Conicizumab (קוניזומאב), שם מסחרי: **Alhemo** (אלהמו), מעכב של מסלול anti-tissue-factor (TFPI) pathway inhibitor, אושר ע"י Health Canada במרץ 2023 לטיפול בחולים בני 12 ומעלה עם המופיליה B ונוגדנים כנגד פקטור 9 הדורשים טיפול מניעתי, ובאוגוסט 2023 אושרה התוויה דומה עבור חולים בהמופיליה A.

ביולי 2023, מנהל התרופות האוסטרלי (Australian Therapeutic Goods Administration) אישר את ה Conicizumab עבור חולים עם המופיליה B ונוגדנים. כמו כן, התרופה קיבלה אישור רגולטורי ביפן.

בארה"ב, באפריל 2023, ה FDA ביקש מידע נוסף מחברת Novo Nordics בנוגע לתהליכי הייצור של התרופה, למערך הניטור וקביעת המינונים על מנת להטיח שהטיפול יינתן כראוי. חברת NovoNordics הגישה בקשה לאישור ה EMA בפברואר 2023.

Marstacimab (מרסטסימאב), מעכב נוסף של TFPI. באוקטובר 2023 הגישה חברת Pfizer בקשה לאישור שיווק ל EMA ול FDA לטיפול מניעתי בחולים עם המופיליה A או B.

1.4 ריפוי גנטי עבור המופיליה A

Valoctocogene roxaparvovec (ולוקטוקוגן רוקספרובובק), שם מסחרי: **Roctavian** (רוקטאוויאן), ריפוי גנטי אושר ע"י ה FDA האמריקאי ביוני 2023 לטיפול במבוגרים עם המופיליה A קשה ללא היסטוריה של נוגדנים וללא נוגדנים כנגד AAV5 (נגיף).

הנציבות האירופית (EC) העניקה אישור שיווק מותנה ל Roctavian באוגוסט 2022.

ראו 3.1.3 לתוצאות דו-שנתיות של הניסוי הקליני שלב 3 (phase 3 clinical trial).

חברת Roche הודיעה כי היא עוברת לשלב 3 של הניסוי הקליני עם תכשיר הריפוי הגנטי שלה עבור המופיליה A – Dirloctohene samoparvovec (דירלוקטוגן סמופרובובק), הידוע גם בשם SPK-8011. עם זאת, במקביל, Roche הודיעה על הפסקת הפיתוח של הטיפול הגנטי להמופיליה A – SPK-8016, אשר יועד לחולים עם נוגדנים כנגד פקטור 8. החברה ציינה כי SPK-8016 לא הראה את ההשפעה שציפו לה – "wasn't having the impact that we thought that it was going to have".

חברת Belief BioMed Group (BBM), חברת ביוטכנולוגיה מובילה משנחאי המתמקדת בטיפולים גנטיים חדשניים, הודיעה על השלמת מתן המנה הראשונה בניסוי הקליני (CTR20233400) של BBM-H803, ריפוי גנטי עבור חולי המופיליה A, אשר פותח ויוצר באופן עצמאי ע"י החברה. BBM-H803 הינו הריפוי הדנטי הראשון של BBM לטיפול בהמופיליה A והמוצר השני של החברה שקיבל אישור IND מרשות המוצרים הרפואיים הסינים (Chinese National Medical Products Administration). בדצמבר 2022, BBM-H803 הוכר כ"תרופת יתום" (Orphan Drug Designation - ODD) ע"י מנהל התרופות האמריקאי (FDA).

1.5 ריפוי גנטי עבור המופיליה B

חברת Regeneron הודיעה כי הגישה החדשנית שלה לריפוי גנטי עבור המופיליה B תעבור לניסויים קליניים בשנת 2024. פלטפורמה זו מבוססת על טכנולוגיית CRISPR להחדרה גנטית ממוקדת, מבטאת פקטור 9 תקין בצימוד לגן האלבומין בכבד. נתונים פרה-קליניים בעכברים ובפרימטים שאינם קופי אדם (non-human primates) הראו ביטוי מתמשך וחזק של פקטור 9. מכיוון שהתאים המתחלקים נושאים את הגן, אין דילול בביטוי הגן לאורך זמן, ולכן הטיפול יכול להימצא מתאים גם לילדים.

1055 Etranacogene dezapravovec (אטרנאקוגן דזפארבובק), שם מסחרי: Hemgenix (המגניקס), ריפוי גנטי עבור המופיליה B, אושר ע"י Health Canada בנובמבר 2023 לאחר שאושר בעבר ע"י ה FDA וה EMA עבור חולים בדרגה חמורה או בינונית-חמורה. ההתוויה מתייחסת למבוגרים הזקוקים לטיפול מניעתי. נדרשת בדיקת דם לבדיקת הימצאות נוגדנים כנגד AAV5. במידה ורמת הנוגדנים כנגד AAV5 גבוה מהסף שנקבע מראש, המטופל לא יהיה זכאי לטיפול ב Hemgenix. ראו 3.2.2 לתוצאות תלת-שנתיות של הניסוי הקליני שלב 3 (HOPE-B). בטיטות ההנחיות שפורסמו באוגוסט 2023, המכון הלאומי למצוינות בבריאות וטיפול (National Institute for Health and Care Excellence - NICE) המליץ נגד הכללת Hemgenix במסגרת שירותי הבריאות הלאומיים (National Health Service - NHS) באנגליה, בעקבות אי-ודאות בנוגע ליעילות ארוכת הטווח של התרופה.

Fidanacogene elaparvovec (פידנאקוגן אלאפרבובק), שם מסחרי: BEQVEZ, ריפוי גנטי עבור המופיליה B אשר אושר ע"י Health Canada בדצמבר 2023. ההתוויה מתייחסת למבוגרים עם המופיליה B חמורה או בינונית-חמורה הדורשים טיפול מניעתי. נדרשת בדיקה להימצאות נוגדנים כנגד AAVRh74var (נגיף), במידה והמטופל נמצא חיובי הוא לא יהיה זכאי לטיפול ב BEQVEZ. בקשה לאישור ה EMA הוגשה במאי 2023. ראו 3.2.2 לתוצאות הניסוי הקליני שלב 3 (BENEGENE-2) לאחר 15 חודשים. בטיטות ההמלצות שפורסמה בינואר 2024, הסוכנות הקנדית לתרופות וטכנולוגיה בבריאות (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH), המליצה על הכללת התרופה fidanacogene elaparvovec בתנאי שתעמוד בהסתייגויות ובפרט לאחר הפחתת מחיר התרופה.

1.6 נוגדנים מונוקלונליים (חד-שבטיים)

Hemab Therapeutics, חברת ביוטכנולוגיה המפתחת טיפולים מניעתיים חדשניים בשלבים קליניים עבור הפרעות דם וקרישה חמורות להן מענה רפואי מוגבל. בדצמבר 2023 הודיעה כי השלימה את שלב 1 (phase 1) של הניסוי הקליני ועברה לשלב 2 (phase 2), HMB-001, שבו ניתנות מנות בריבוי ריכוזים עבור תרומבאסטניה על-שם גלנצמן (Glanzmann Thrombasthenia - GT). GT הינה הפרעה בטסיות הדם הגורמת לאירועי דימום חמורים שעלולים להיות מסכני חיים. החברה הודיעה כי ה-FDA האמריקאי אישר את הבקשה לניסוי קליני חדש עבור HMB-001 ומאפשר גיוס של מטופלים בארה"ב. שלב 1 של הניסוי הקליני הושלם בבריטניה, ושלב 2 יכלול אתרים נוספים באירופה ובארה"ב. בנוסף ה-FDA אישר ל-Hemab תוכנית מסלול מהיר (fast track), המדגיש את הצורך הרפואי הבלתי ממומש לטיפול עבור GT, וזאת על מנת להאיץ את פיתוח התרופה. ראו 3.3.

2. נקודות עיקריות בדוח

2.1 עדכון על טיפולים חדשניים בהמופיליה A

2.1.1 נוגדנים מונוקלונליים דו-ספציפיים (כולל מחקי פקטור 8)

Mim8

חוקרים הגיעו למסקנה כי Mim8, נוגדן דו-ספציפי חדש המדמה את פעילות פקטור a8 (Factor VIIIa) ונמצא בפיתוח ע"י חברת Novo Nordisc. נוגדן זה מתאים לטיפול ארוך טווח מניעתי בהמופיליה A, הן בקרב חולים עם או בלי נוגדנים כנגד פקטור. ראו 3.1.1.

מחקר שנערך במרכז להמופיליה וקרישת דם Angelo Bianchi Bonomi במילאנו בחן את תגובת Mim8 בהצלבה עם נוגדנים כנגד emicizumab (ADAs) במבחנה (in-vitro – כלומר לא בבע"ח) במטרה לבדוק האם Mim8 עשוי להוות חלופה טיפולית פוטנציאלית למטופלים שאינם יכולים להמשיך בטיפול ב emicizumab עקב נוגדני ADAs. ראו 3.1.1.

NXT007

מינונים תת-עוריים (subcutaneous) בודדים של NXT007. נוגדן מונוקלונלי דו-ספציפי חדש המדמה את פעילות פקטור a8 ומשפעל קרישה, אשר נקשר לפקטור a9 ולפקטור 10 על פני קרום טסיות הדם ניתן לנבדקים בריאים ללא אירועים תרומבואמבוליים (thromboembolic). זמן מחצית החיים הארוך, ההשפעה הפרמקולוגית ופרופיל הבטיחות תמכו בהתקדמות המחקר לשלביו הבאים. הערכה של הבטיחות, היעילות, הפרמקוקינטיקה והאימונוגניות במתן חוזר שנועדה להשיג רמות קרישה תקינות בקרב מטופלים עם המופיליה A, נמצאת בעיצומה. ראו 3.1.1.

Emicizumab (המליברה)

מחקר מהודו הראה כי טיפול מניעתי במינון נמוך של המליברה ב-10 מטופלים עם המופיליה A (PwHA) הוביל לירידה משמעותית בשיעור הדימומים השנתי (ABR), שיעור הדימומים השנתי למפרקים (AjBR), אירועי דימום שטופלו, ובמספר מפרקי המטרה הכולל בהשוואה לטיפול מניעתי במינון נמוך של תרכיזי פקטור (CFC). תוצאות המחקר הדגימו כי יעילות המינון הנמוך של המליברה הייתה שקולה לזו של המינון הסטנדרטי של התרופה. 3.1.1.

קבוצת המחקר של גרסייה (Garcia et al) מדווחים על נתוני אמת בנוגע ליעילות הטיפול בהמליברה בילדים צעירים עם המופיליה A. ניסויים קליניים הראו הצלחה במניעת דימומים באמצעות המליברה, אך סקירה רטרוספקטיבית של תיקי מטופלים שטופלו בפרוטוקול מניעתי של המליברה (37 מטופלים), במרכז הרפואי לילדים בדאלאס טקסס, מצביע על כך שדימומים חמורים (הן פרובוקטיביים והן בלתי-פרובוקטיביים) יכולים להתרחש בילדים עם המופיליה A קשה. יש לשקול העלאת מינון של המליברה או מתן תחליפי פקטור 8 במטופלים עם ריבוי דימומים או בקרב מטופלים המשתתפים בפעילויות בעלות רמת סיכון בינונית עד גבוה. ראו 3.1.1.

תוצאות המחקר מצביעות על כך שטיפול מניעתי בהמליברה מונע דימומים בחולים עם המופיליה A נרכשת, וכי ניתן לדחות טיפולים מדכאי מערכת חיסונית כל עוד המטופלים מקבלים טיפול זה. ראו 3.1.1.

סדריק הרמנס (Cedric Hermans) ו גלן פירס (Glenn Pierce) כותבים כי טיפול מניעתי תת-עורי בהמופיליה A חמורה באמצעות נוגדנים דו-ספציפיים המחקים את פעילות פקטור 8 הופך לחלופה יעילה לטיפולים הניתנים באמצעות מתן תוך-וריד של תרכיזי פקטור 8. הם מציינים כי המליברה ונוגדנים דו-ספציפיים נוספים מחקי פקטור 8 הנמצאים בפיתוח צריכים להיכלל בתוכנית התרופות החיוניות של ארגון הבריאות העולמי (WHO) כקטגוריה טיפולית להמופיליה A קשה.

יש לתת עדיפות לטיפול בילדים ולמטופלים עם נוגדנים כנגד פקטור 8 ובמטרה למזער נזקים במפרקים ותחלואה נלווית. ראו 3.1.1.

2.1.2 תחליפי פקטור

Efanesoctocog alfa

מחקר XTEND-1 מצא כי בקרב 133 מטופלים עם המופיליה A קשה, טיפול אחת לשבוע ב efanesoctocog alfa (שם מסחרי: Altuviiio) היה טוב יותר במניעת דימומים בהשוואה לטיפול המניעתי שניתן לפני תחילת המחקר. רמות פעילות פקטור 8 תקינות עד כמעט תקינות, ושיפור במדדי בריאות גופנית, כאב ובריאות מפרקים. ראו 3.1.2.

מחקר XTENDKIDS מצא כי טיפול אחת לשבוע ב efanesoctocog alfa נסבל היטב וסיפק הגנה וטיפול יעיל במיוחד מפני דימומים בילדים עם המופיליה A קשה. רמות פעילות הפקטור נותרו גבוהות ויציבות בתוך הטווח התקין עד כמעט תקין (<40%) למשך 3 ימים, וכ-10% ביום 7. ראו 3.1.1.

2.1.3 ריפוי גנטי באמצעות נגיף אדנו (AAV)

Valoctocogene roxaparvovec

נתוני מחקר שלב 3 (phase 3) עבור Valoctocogene roxaparvovec (ולוקטוקוגן רוקספרבובק, שם מסחרי Roctavian). ריפוי גנטי ב-134 מטופלים עם המופיליה A קשה (PwHA), מצביעים על יציבות פעילות פקטור 8, עם זמן מחצית חיים משוער של מערכת ייצור הפקטור 8 הנגזר מהגן לאחר 123 שבועות (שנתיים ו-5 חודשים) (רווח-סמך 95%, 84 עד 232 שבועות). ירידה בדימומים ופרופיל בטיחות חיובי לפחות שנתיים לאחר החדרת הגן.

מתוך כלל המשתתפים, 106 (79.1%) קיבלו טיפול בגלוקוקורטיקואידים בהתאם לפרוטוקול. זמן חציוני לתחילת טיפול בגלוקוקורטיקואידים עמד על 8.1 שבועות, ומשך הטיפול החציוני היה 230 ימים (טווח: 22 עד 551 ימים). מודל סיכון לדימומים מפרקיים מצביע על כך שהקשר בין פעילות פקטור 8 המופק מהגן לבין אירועי דימום, דומה לזה שתועד בחולים עם המופיליה A קלה עד בנונית. ראו 3.1.3.

Giroctocogene fitelparvovec

נתונים ממחקר Alta שלב 1/2 (phase 1/2) הראו כי עירוי חד-פעמי של ריפוי גנטי באמצעות giroctocogene fitelpavovec (ג'ירוקטוקוגן פלטפרבובק) במטופלים עם המופיליה A קשה נסבל היטב לאורך תקופה של כמעט 4 שנים לאחר העירוי, ללא תופעות לוואי ממושכות וללא תופעות לוואי הקשורות

לעלייה באנזימי כבד מאז שבוע 59. מבין 5 המשתתפים שקיבלו את המינון הגבוה, ל-2 מהם היו נתונים זמינים עד שבוע 208, ורמות פקטור 8 נותרו בטווח שבין המופיליה קלה ועד הרמה התקינה. ראו 3.1.3.

Dirloctogene samoparvovec

נתונים ממחקר שלב 1/2 (phase 1/2) על Dirlocatogene samoparvovec (דירלוקטוגן סמופרבובק, לשעבר SPK-8011) הראו כי הטיפול העלה את רמות פקטור 8 ב-21 מתוך 23 מטופלים. שני המטופלים שלא חוו עלייה בפקטור 8, פיתחו תגובה חיסונית כנגד הוקטור הוירלי. בקרב 21 המטופלים שחוו עלייה בפקטור 8 שיעור הדימומים השנתי (ABR) ירד ביותר מ-90% לאחר מעקב של חמש שנים. חברת Roche הודיעה כי היא מתקדמת לניסוי קליני שלב 3 (phase 3). ראו 3.1.3.

2.2 עדכון על טיפולים חדשניים בהמופיליה B

2.2.1 תחליפי פקטור

הזרקה תת-עורית של פקטור 9

היווצרות של נוגדנים כנגד פקטור 9 היא הסיבוך החמור ביותר של טיפול תחליפי בהמופיליה B. המצב מוחמר ע"י תגובות אלרגיות קשות המתרחשות בעד 60% מהמטופלים עם נוגדנים מעכבים. שיעורי ההצלחה הנמוכים של טיפול באינדוקציה של סבילות חיסונית בהמופיליה B מחייבים חיפוש אחר גישות חדשות לסבילות חיסונית. עם זאת, מחקר זה מראה כי מתן תוך-עורי (תת-עורי) של פקטור 9 הוא אימונוגני מאוד, מה שמצביע על כך שסביבת העור אינה מתאימה לאינדוקציה של סבילות חיסונית או למתן טיפולי של גורמי קרישה. ראו 3.2.1.

2.2.2 ריפוי גנטי

ריפוי גנטי באמצעות נגיף אדנו scAAV2/8-LP1-hFIXco

מעקב ארוך טווח אחר מחקר שלב 1 הראשון בבני אדם לריפוי גנטי ב-10 מטופלים עם המופיליה B (PwHB) הראה כי ביטוי פקטור 9 הטרנסגני נותר יציב לאורך תקופה של 10 שנים לאחר מתן ריפוי גנטי באמצעות נגיף אדנו scAAV2/8-LP1-hFIXco. תוצאות המחקר מצביעים על תועלת קלינית יציבה וממושכת, עם ירידה משמעותית בשיעור הדימומים השנתי (ABR), וירידה בשימוש בתרכיזי פקטור 9. ראו 3.2.1.

Etranacogene dezaparvovec

מעקב ארוך טווח במסגרת ניסוי HOPE-B הראה כי מנה בודדת של Etranacogene dezaparvovec (אטרנאקוגן דזפארבובק, שם מסחרי: Hemgenix) הובילה לביטוי אנדוגני של פקטור 9 (FIX Padua) במשך למעלה משלוש שנים. התוצאה הייתה הגנה טובה יותר מפני דימומים בהשוואה לטיפול מניעתי בפקטור 9 בקרב משתתפים ללא נוגדנים כנגד AAV או ריכוז נוגדנים נמוך ($AAV\ Nab\ titer \leq 1:678$), וכן פרופיל בטיחות חיובי. רמת הפעילות האנדוגנית הממוצעת של פקטור 9 בקרב 54 המשתתפים נותרה יציבה בשנה השלישית למחקר עם ערכים של $38.6 \pm 17.8\ IU/dL$ (חציון: 36.0, טווח: 4.8-80.3, מספר נבדקים = 48). ראו 3.2.1. ראוי לציין כי מרבית משתתפי HOPE-B היו בעלי היסטוריה של זיהום כרוני בנגיף HCV ו/או HBV ללא מחלה נגיפית פעילה או עדות לפיברוזיס בכבד טרם תחילת הניסוי ונצפתה בקרב משתתפים אלו יעילות ובטיחות טיפולית. 9 מתוך 54 המשתתפים (17%) קיבלו טיפול בגליקוקורטיקואידים בשל עלייה במדדי אנזימי הכבד, ובהמשך הפסיקו את הטיפול. ראו 3.2.1.

Fidanacogene elaparvovec

במסגרת מחקר שלב 3 (phase 3), Fidanacogene elaparvovec (פידנאקוגן אלאפרבובק, שם מסחרי: BEQVEZ) הוביל לביטוי של פקטור 9 במשתתפים עם המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה, עם ירידה משמעותית בדימומים ופרופיל בטיחות טוב באופן כללי. רמת הפעילות הממוצעת של פקטור 9 עמדה על 27.5% לאחר 15 חודשים ונותרה יציבה לאחר 24 חודשים. עם זאת 6 מתוך 45 המשתתפים הגיבו בתחילה לטיפול, אך בהמשך חלה ירידה הטרוגנית ברמות פקטור 9 והם חזרו לטיפול בתחילי פקטור 9. 28 מתוך 45 המשתתפים (62%) קיבלו טיפול בסטרואידים בשל תגובה חיסונית ברמות שונות. ראו 3.2.1.

2.2.3 עדכון על תכשירים עוקפי קרישה

הניסוי שלב 3 (phase 3) PERSEPT בתרופה Eptacog beta (אפטקוג בטא, שם מסחרי: CEVENFACTA), תרכיז רקומביננטי של פקטור a7 (rhFVIIa), כלל מטופלים עם המופיליה A או B עם נוגדנים (PwHAB). המשתתפים היו בני 12 ומעלה וסווגו לפי משקל גוף לשלוש קבוצות: תת-משקל, משקל תקין, עודף משקל/השמנה. נמצא כי יעילות מוגברת הושגה לאחר 12 שעות עם פרוטוקול המינון ההתחלתי (IDR) של 225 מק"ג/ק"ג בהשוואה ל 75 מק"ג/ק"ג, בקבוצות עם משקל תקין ועם עודף משקל/השמנה. 24 שעות לאחר מתן המנה הראשונית של Eptacog beta, כמעט כל אירועי הדימום בכל קבוצות ה-BMI טופלו בהצלחה. Eptacog bera נסבל היטב בכלל המשתתפים, ללא דיווחים על אירועים תרומבואמבוליים. הודות ליעילות הגבוהה שנצפתה לאחר 24 שעות, Eptacog beta מהווה אפשרות טיפול חשובה עבור מטופלים עם המופיליה A או B עם נוגדנים בכל קטגוריות ה-BMI. ראו 3.2.3.

2.2.4 עדכון על גורמים מאזנים

Conizumab (קונסיזומאב, שם מסחרי: Alhemo) הוא נוגדן מונוקלונלי המעקב את מסלול anti-TFPI. מחקר העריך את הבטיחות והיעילות של טיפול מניעתי ב conizumab והשווה בין רמות פעילות גופנית ובריאותית בקרב מטופלים עם המופיליה A ו-B עם נוגדנים (HawI, HBwI) שקיבלו טיפול מניעתי (PPX) לבין אלו שלא קיבלו טיפול מניעתי. המסקנות הראו כי טיפול יומי מניעתי ב conizumab במטופלים עם המופיליה A או B עם נוגדנים הפחית באופן משמעותי את אירועי הדימום בהשוואה להיעדר טיפול מניעתי, והתרופה נחשבה בטוחה ונסבלת היטב. נמצא כי אחוז זמן הערות שהוקדש לפעילות גופנית בינונית עד גבוהה עלה, ולא נמצאו הבדלים משמעותיים במדדים הבריאותיים הכלליים בין קבוצות המחקר. במחקר נוסף שכלל 148 מטופלים עם המופיליה A או B ללא נוגדנים, טיפול מניעתי ב conizumab הראה יעילות במבוגרים ומתבגרים עם המופיליה A או B, כאשר לאחר 56 שבועות התקבל שיעור דימומים שנתי חציוני (ABR) של 1.7. התרופה נחשבת בטוחה ונסבלת היטב בקרב המטופלים, ולא דווחו אירועים תרומבואמבוליים. ראו 3.2.4.

Marsacimab (מרסטימאב) הוא נוגדן מונוקלונלי המעכב את מסלול anti-TFPI. היעילות והבטיחות של marsacimab נבחנו בקרב 116 משתתפים עם המופיליה A קשה או המופיליה B בינונית-קשה עד קשה ללא נוגדנים, בהשוואה לטיפול בתחילי פקטור בעברם, במסגרת מחקר שלב 3 (phase 3) Basis. בהשוואה לטיפול לפי הצורך (OD) או לטיפול מניעתי שגרתי (RP), טיפול מניעתי תת-עורי אחת לשבוע ב marsacimab היה בטוח ויעיל בהפחתת אירועי דימום במטופלים עם המופיליה A קשה או המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה ללא נוגדנים לאורך יותר מ-12 חודשים במחקר שלב 3 (phase 3), ועד 16

חודשים נוספים במחקר LTE (הארכת טיפול). שיעור הדימומים השנתי (ABR) לאירועי דימום שטופלו ירד באופן משמעותי:

- ירידה של 91.6% (88.1%-94.1%) בקבוצת הטיפול לפי צורך (OD).

- ירידה של 35.2% (5.6%-55.6%) בקבוצת הטיפול המונע (RP).

Marsacimab הראה יעילות משמעותית בהשוואה לטיפול לפי הצורך ($P < 0.001$) וכן יעילות גבוהה או שווה בהשוואה לטיפול מניעתי שגרתי ($P = 0.0376$).

לא דווחו מקרי מוות או אירועים תרומבואמבוליים במחקר שלב 3 או ב LTE. **ראו 3.2.4.**

Fitusiran (פיטוסירן) siRNA הניתן בהזרקה תת-עורית ומכונן כנגד antithrombin (אנטיתרומבין) (AT). הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) של טיפול מניעתי ב fitusiran נבחנו בשלושה מחקרי שלב 3 (phase 3) – ATLAS-A/B, ATLAS-INH ו-ATLAS PPX. בקרב 187 מטופלים עם המופיליה A או B, עם או ללא נוגדנים. היעד המרכזי בכל המחקרים היה בחינת שיעור הדימומים השנתי (ABR). היעדים המשניים כללו את השינוי antithrombin ובשיא ייצור thrombin (TG) לאורך זמן אשר נמדדו במרווחים חודשיים. כמו כן, נבחנו פרופיל הבטיחות והסבילות של הטיפול.

מסקנות המחקר הראו כי טיפול מניעתי ב 80 מ"ג fitusiran אחת לחודש השיג את ההשפעה הפרמקודינמית הרצויה של הפחתת AT יחד עם עלייה בשיא TG כבר ביום ה 29 בקרב מטופלים עם המופיליה A או B, עם או ללא נוגדנים. ממצאים אלו, בשילוב עם שיעור דימומים נמוך (ABR) מצביעים על כך של- fitusiran קיים פוטנציאל לאיזון מחודש של מערכת הקרישה ולמתן הגנה ממושכת מפני דימומים, ללא תלות בנוכחות נוגדנים.

מודל פרמקוקינטי/פרמקודינמי (PopPK/PD) עדכני של fitusiran התבסס על נתונים משולבים ממחקרי שלב 211 (phase 1/2) ושלב 3 (phase 3) של פעילות AT לצורך קביעת משטר מינון מבוסס AT במחקרי שלב 3 בקרב מבוגרים עם המופיליה. סימולציות המודל הראו כי מינון פתיחה של 50 מ"ג אחת לחודשיים (Q2M) אשר ניתן להעלאה או הפחתה לפי הצורך, שומר על רמות AT בטווח היעד של 15%-35% ברוב המטופלים עם המופיליה. התחזיות מצביעות על כך שכ- 88% מהמטופלים יזדקקו לשינוי מינון אחד לכל היותר. היעילות והבטיחות של פרוטוקול זה נבדקות כעת במחקרים קליניים ארוכי טווח. **ראו 3.3.**

2.3 עדכון על טיפולים חדשניים במחלת פון וילברנד ובהפרעות דימום נדירות אחרות

Rondoraptivon pegol (רונדורפטיבון פגול, **BT200**) הינו אפטמר פגילטי (pegylated aptamer) הנקשר לאזור A1 של פקטור פון וילברנד (VWF) במטרה להגביר את רמות VWF/FVIII ע"י הפחתת הפינוי שלהם מהגוף. חוקרים בוחנים את היתרון הפוטנציאלי של rondoraptivon pegol בקרב מטופלים עם מחלת פון וילברנד מסוג 2B (VWD 2B) במסגרת מחקר פרוספקטיבי שלב 2 (phase 2). Rondoraptivon pegol הביא לעלייה מהירה ומשולשת בספירת הטסיות ולהגברת רמות האנטיגן של פקטור פון וילברנד (VWF) בדם, מה שהוביל להכפלת רמות פעילות פקטור 8 (FVIII). נרשמה עלייה בפעילות של VWF ristocetin cofactor (קו-פקטור ריסטוצטין של פקטור פון וילברנד), ובפעילות VWF collagen-binding (קישור הקולגן של פקטור פון וילברנד). בנוסף, הופיעו HMW multimers (מולטימרים בעלי משקל מולקולרי גבוה). בתקופת ניקוי התרופה (washout period) השיפורים המשמעותיים נעלמו, דבר המעיד על קשר סיבתי בין הדברים. האפטמר מתקן את הפגם הבסיסי במחלת פון וילברנד מסוג 2B (VWD 2B), ולכן מהווה אפשרות טיפולית ומניעתית חדשנית עמור מטופלים עם סוג זה של פון וילברנד. נתונים אלה מהווים את הבסיס לתכנון מחקר שלב 3 (phase 2b/3) בקרב מטופלים אלו. **ראו 3.3.**

ביולי 2023, חברת Sanofi הכריזה על מחקר שמטרתו לאפיין את הפרמקוקינטיקה (PK) של BIVV001 (efanesoctocog alfa; אפנסוקטוקוג אלפא, שם מסחרי: Altuvii) לאחר מתן תוך-ורידי (IV) חד פעמי, ולהעריך את הבטיחות והסבילות של מנה בודדת בקרב מטופלים מבוגרים עם פון וילברנד מסוגים 2N ו-3. הקרטיונים להכללה במחקר כוללים: אבחנה של מחלת פון וילברנד, בין הגילאים 18 עד 65 שנים, וגיוס משתתפים מכל המגדרים. **ראו 3.3.**

באפריל 2023, חברת Vega Therapeutics הכריזה על ניסוי קליני להערכת VGA039, נוגדן מונוקלונלי כנגד חלבון S (anti-protein S), לטיפול במחלת פון וילברנד. הניסוי תוכנן להערכת הסבילות, הפרמקוקינטיקה (PK), הפרמקודינמיקה (PD), והבטיחות של VGA039 לאחר מתן תוך-ורידי (IV) או תת-עורי (SC) חד פעמי במשתתפים בריאים, וכן לאחר מתן חד-פעמי תת-עורי (SC) במטופלים עם פון וילברנד. **ראו 3.3.**

3. תקצירי מחקרים ומאמרים

3.1 המופיליה A

3.1.1 מחקי פקטור וטיפולים שאינם תחליפיים

Mim8, נוגדן דו-ספציפי חדש המדמה את פעילות פקטור 8a (FVIIIa) מציג פרופיל בטיחות ופרמקוקינטיקה חיוביים במבוגרים בריאים.¹ [למקור.](#)

מבוא: מחקרי FRONTIER1 (NCT04204408, NN7769-4513) לבדיקת מינון עולה חד פעמי, וכן מחקר 4882 לבדיקת הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) של Mim8 בקרב גברים מבוגרים בריאים. Mim8 (Denecimig) הוא נוגדן דו-ספציפי חדש המדמה את פעילות פקטור 8a (FVIIIa) הפועל ע"י יצירת קומפלקס עם פקטור 9a (FIXa) ופקטור 10 (FX) על גבי פני השטח של ממברנת הטסיות.

שיטות: מחקר FRONTIER1 לבדיקת מינון עולה חד פעמי כלל 6 קבוצות מחקר (cohorts). בכל קבוצה השתתפו 6 נבדקים שקיבלו זריקה תת-עורית (SC) של Mim8 ושני נבדקים שקיבלו פלצבו. מחקר הפרמקוקינטיקה (PK) 4882 כלל 11 זרועות מחקר – בכל זרוע 6 נבדקים קיבלו זריקה תת-עורית (SC) בודדת של Mim8. היעד המרכזי בשני המחקרים היה הופעת תופעות לוואי הקשורות לטיפול (treatment-emergent adverse events). הערכות בטיחות נוספות כללו שינויים יחסיים ברמות D-dimer, פרוטרומבין 1 ו-2, פיברינוגן, וספירת טסיות הדם. הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) הוערכו באמצעות ריכוז Mim8 בפלסמה וזמן קרישה חלקי מופעל (aPTT) לצד מדידת ייצור תרומבין.

תוצאות: Mim8 נסבל היטב, ולא דווחו תופעות לוואי חמורות הקשורות לטיפול. המאפיינים הפרמקוקינטיים (PK) של Mim8 בשני המחקרים היו בהתאם לתלות במינון. זמן מחצית החיים הסופי של Mim8 לאחר מתן מנה בודדת היה כחודש אחד, וריכוז השיא בפלסמה הושג לאחר 10 ימים.

מסקנות: הפרופילים הפרמקוקינטיים (PK) והפרמקודינמיים (PD) מצביעים על כך ש-Mim8 מתאים כטיפול מניעתי ארוך טווח בהמופיליה A כנוגדן דו-ספציפי המדמה את פעילות פקטור 8a (FVIIIa).

בטיחות, פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה של הזרקה תת-עורית חד פעמית של NXT007, נוגדן דו-ספציפי מהדור הבא המבוסס על Emicizuman במתנדבים בריאים (מחקר NXTAGE).² [למקור.](#)

מבוא: באוקטובר 2023, בכנס ISTH, בתקציר שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis הוצגה פריצת דרך ע"י Shima et al במחקר בו העריכו את הבטיחות, הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) של NXT007 במתנדבים בריאים. NXT007 הוא נוגדן דו-ספציפי המדמה את תפקוד הקו-פקטור של פקטור 8 משופעל (FXIIIa), אשר פותח והותאם בהתבסס על Emicizumab. מחקרים טרום-קליניים הצביעו על הפוטנציאל של NXT007 להעניק רמות קרישה תקינות

¹ J Thromb Haemost. 2023 Dec 22:S1538-7836(23)00914-5. doi: 10.1016/j.jtha.2023.12.016. Epub ahead of print. PMID: 38142846.

² Shima, M., Sambe, T., Miwa, T., Yoneyama, K., Ishida, T., Ozaki, R., ... & Kobayashi, S. (2023). OC 69.4 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Subcutaneous Injection of NXT007, an Emicizumab-Based Next-Generation Bispecific Antibody, in Healthy Volunteers (NXTAGE Study). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7.

(non-haemophilic levels of coagulation activity) בקרב אנשים עם המופיליה A (PwHA). מחקר קליני שלב 2/1 (phase 1/2) על NXT007 במתנדבים בריאים ובמטופלים עם המופיליה A נמצא כעת בעיצומו (NXTAGE; JapicCTI-194919).

שיטות: במחקר NXTAGE, שלב א', השתתפו 40 מתנדבים בריאים יפנים, אשר חולקו לחמש קבוצות מחקר. בכל קבוצה 8 נבדקים הוקצו באופן אקראי לקבלת זריקה תת-עורית (SC) בודדת של NXT007 (6 נבדקים קיבלו את אחד המינונים הבאים: 0.0018, 0.0054, 0.018, 0.054, או 0.18 מ"ג/ק"ג) או פלצבו (2 נבדקים), כאשר הנבדקים לא יודעים איזה מינון קיבלו (blinded condition). הניסוי בוצע לאחר קבלת הסכמה מדעת ואישור של ועדת האתיקה.

תוצאות: חשיפה ל- NXT007 עלתה בהתאם למינון שניתן. זמן מחצית החיים הממוצע של NXT007 היה כ-10 שבועות בקרב נבדקים שליליים לנוגדנים כנגד NXT007 (ADA-negative). בבדיקות ex-vivo (בדיקה מחוץ לגוף) עם נטרול של פקטור 8 אנדוגני בפלסמת הדם של הנבדקים, נצפה קיצור זמן קרישה חלקי מופעל (aPTT) ועלייה בייצור תרומבין באופן תלוי מינון. שכיחות תופעות לוואי (AEs) הייתה דומה בין קבוצות שקיבלו NXT007 (17 מתוך 30 נבדקים, 57.7%) לבין קבוצת הפלצבו (6 מתוך 10, 60.0%). לא נצפתה עלייה בתופעות הלוואי כתלות במינון, ולא דווחו אירועים תרומבואמבוליים. מקרה אחד של תופעת לוואי חמורה (SAE) של אדמומיות (erythema - אריתמה) דווח בקבוצת המינון 0.0054 מ"ג/ק"ג, כאשר הקשר הסיבתי ל NXT007 לא נשלל. 9 נבדקים פיתחו נוגדנים כנגד NXT007 (ADAs) – כל המקרים היו קשורים לפינוי מהיר יותר של התרופה אך ללא השפעה על בטיחות הטיפול.

מסקנות: מינונים תת-עוריים בודדים של NXT007 נסבלו היטב ללא דיווח על אירועים תרומבואמבוליים. זמן מחצית החיים הארוך, ההשפעה הפרמקולוגית, ופרופיל הבטיחות תמכו בהתקדמות המחקר לשלבים הבאים. הערכת הבטיחות היעילות, הפרמקוקינטיקה (PK) והאימונוגניות (Immunogenicity) של מתן חוזר של NXT007, שנועד להשיג רמות קרישה תקינות (non-haemophilic level of coagulation activity) בקרב מטופלים עם המופיליה A נמצאת בעיצומה.

טיפול מניעתי במינון נמוך של Emicizumab בחולי המופיליה A קשה – מחקר ראשוני עם הבטחה משמעותית עבור מדינות בעלות משאבים מוגבלים³. [למקור](#).

מבוא: Patil et al העריכו את היעילות של טיפול מניעתי במינון נמוך של Emicizumab (3 מ"ג/ק"ג אחת לחודש) בהשוואה לטיפול מניעתי במינון סטנדרטי של Emicizumab ולפרוטוקול מניעתי במינון נמוך של פקטור 8 (10-20 יחידות/ק"ג פעמיים בשבוע), וכן השוותה את העלויות של טיפולים אלו. טיפול מניעתי נחשב לסטנדרט הטיפול בחולי המופיליה (PwH), והוא מפחית את שיעור הדימומים השנתי (ABR) מ-8 ל-15. עם זאת, רק 4-9% מהחולים בהמופיליה בהודו מקבלים טיפול מניעתי. מחקרים שנערכו בסין, הודו, תוניסיה ומדינות נוספות הראו כי טיפול מניעתי במינון נמוך של תרכיזי פקטור (CFC) מפחית משמעותית את שיעור הדימומים השנתי (ABR) מ-7 ל-0.5. עם זאת, מעקב ארוך טווח העלה כי חולים שקיבלו טיפול מניעתי במינון המשיכו לסבול ממספר אירועי דימום בשנה ודימום למפרקי מטרה.

³ Patil R, Shanmukhaiah C, Gogtay NJ, Pandey P, Patil K, Jijina F, Madkaikar M. Low-dose emicizumab prophylaxis in patients with severe hemophilia A: a retrospective study bringing new hope for our patients. J Thromb Haemost. 2024 Apr;22(4):1024-1030. doi: 10.1016/j.jtha.2023.12.023. Epub 2023 Dec 30. PMID: 38160726.

טיפול מניעתי ב Emicizumab הוכיח יעילות מצויינת במחקרי HAVEN1-4. עם זאת, מרבית החולים בהמופיליה במדינות מתפתחות אינם יכולים לקבל emicizumab בשל עלותו הגבוהה.

שיטות: 10 חולי המופיליה (PwH) בגילאי 3.5-12 השתתפו במחקר, מתוכם 5 חולים עם נוגדנים () החלו טיפול מניעתי במינון נמוך, 4 חולים קיבלו טיפול מניעתי במינון סטנדרטי של emicizumab, ו-10 חולים נוספים קיבלו טיפול מניעתי במינון נמוך של תרכיזי פקטור (CFC). נאספו נתונים על מספר אירועי הדימום למפרקים, אירועי דימום שטופלו, ומספר הדימומים למפרקי מטרה וציונם (HJHS). פרופיל הקרישה הוערך באמצעות מדד NATEM-ROTEM (Non-activated Thromboelastometry). רמות השפל של emicizumab בפלסמת הדם (EC-levels) נמדדו באמצעות מבחן קרישה חד-שלבי מותאם, תוך שימוש בכיול ובבקורות של r2diagnostic EC.

תוצאות: שיעור הדימומים השנתי (ABR), שיעור הדימומים השנתי למפרקים (ABJR), אירועי דימום שטופלו, ומספר מפרקי המטרה הכולל נמצאו נמוכים באופן מובהק ($p < 0.0001$, רווח סמך: 95%) בהשוואה לטיפול מניעתי במינון נמוך של תרכיזי פקטור (CFC), והיו שקולים ליעילות הטיפול המניעתי במינון סטנדרטי של emicizumab. שיפור בצינוי מפרקים (HJHS) נצפה בקרב מטופלים שקיבלו טיפול מניעתי במינון נמוך ובמינון סטנדרטי של emicizumab. זמן הקרישה וזמן היווצרות הקריש (Clotting-time ו- Clot-formation time) בקבוצת הטיפול המניעתי במינון נמוך של emicizumab היו קצרים באופן מובהק בהשוואה לקבוצת הטיפול המניעתי במינון נמוך של תרכיזי פקטור (CFC) ($p < 0.0001$, רווח סמך: 95%), והיו כמעט שקולים לזמן הקרישה בקבוצת הטיפול המניעתי במינון סטנדרטי של emicizumab. רמות השפל של emicizumab בפלסמת הדם (EC levels) נותרו יציבות ועמדו על 50 מק"ג/מ"ל בקרב מטופלים שקיבלו מינון סטנדרטי, ועל 26 מק"ג/מ"ל בקרב מטופלים שקיבלו מינון נמוך של התרופה.

טיפול מניעתי ב Emicizumab כחלופה לטיפול במדכאי מערכת החיסון בחולים עם המופיליה A נרכשת (AHA)⁴. [למקור](#).

מבוא: בכנס ISTH הוצגה פריצת דרך שפורסמה בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, באוקטובר 2023. במחקר העריכו את היעילות והבטיחות של טיפול מניעתי ב- Emicizumab בקרב חולים עם המופיליה A נרכשת (AHA) שלא קיבלו טיפול לדיכוני מערכת החיסון (IST). טיפול לדיכוני מערכת החיסון כרוך בתופעות לוואי ועלייה בתמותה בקרב חולים עם המופיליה A נרכשת (AHA). מטרת המחקר הייתה להעריך האם ניתן לטפל במטופלים באמצעות טיפול מניעתי ב- Emicizumab כחלפה לטיפול מדכא חיסונית (IST).

שיטות: במחקר קליני פתוח וללא אקראיות, כלל חולים עם המופיליה A נרכשת (AHA) שלא קיבלו טיפול לדיכוני חיסוני (IST) לפני גיוסם למחקר. המשתתפים קיבלו מינון העמסה מואץ של emicizumab בהזרקה תת-עורית ביום 1 (6 מ"ג/ק"ג) וביום 2 (3 מ"ג/ק"ג), ולאחר מכן 1.5 מ"ג/ק"ג פעם בשבוע עד שבוע 12. היעד הראשי היה שיעור הדימומים הממוצע לנבדק-שבוע עד שבוע 12. דימום הוגדר כבעל חשיבות קלינית אם נדרש עבורו טיפול רפואי, או אם גרם לכאב או לכל נזק אחר. השפעה מניעתית של Emicizumab

⁴ Tiede A, Hart C, Knöbl P, Greil R, Oldenburg J, Sachs UJ, Miesbach W, Pfrepper C, Trautmann-Grill K, Holstein K, Pilch J, Möhnle P, Schindler C, Weigt C, Schipp D, May M, Dobbelstein C, Pelzer FJ, Werwitzke S, Klamroth R. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2023 Nov;10(11):e913-e921. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00280-6. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37858328.

הוגדרה כאשר שיעור הדימומים הממוצע היה נמוך באופן מובהק מ-0.15 דימומים לנבדק-שבוע, שהוא השיעור שתועד במחקר GTH-AH 01/2010 בקרב חולים שקיבלו IST אך לא קיבלו Emicizumab. היעדים המשניים כללו דיווח על אירועים תרומבואמבוליים ושיעור התמותה עד שבוע 24.

תוצאות: במחקר השתתפו 47 מטופלים (24 גברים, 23 נשים; חציון גיל 76 שנים [טווח בין-רבעוני 66-80], רמת FVIII חציון 1.4 IU/dl [0.3-5.6], כייל נוגדנים חציון 11.4 [3.9-43 BU/ml]). הקריטריון העיקרי להערכת היעילות הושג, עם שיעור דימומים שנתי מתוקן (ABR) של 0.04 דימומים לנבדק-שבוע ($p < 0.001$). ב-70% מהמטופלים לא דווחו אירועי דימום פורצי דרך (breakthrough bleeds). שני אירועים תרומבואמבוליים דווחו במהלך המחקר. נרשמו ארבעה מקרי תמותה (שניים עקב דימום, אחד עקב זיהום, ואחד בעקבות דום לב), אך אף אחד מהמקרים לא היה קשור לטיפול ב-Emicizumab. שיעור ההישרדות הכולל עמד על 91% לאחר 24 שבועות.

מסקנות: בהתאם לקריטריון היעילות שהוגדר מראש, Emicizumab נמצא יעיל במניעת דימומים בקרב חולים עם המופיליה A נרכשת (AHA) שלא טופלו בטיפול לדיכוי חיסוני (IST). שכיחות האירועים התרומבואמבוליים הייתה דומה לזו שנצפתה במחקרי רישום היסטוריים, ושיעור התמותה כתוצאה מזיהומים היה נמוך. ממצאים אלו מצביעים על כך שניתן לנהל את הטיפול בחולים עם המופיליה A נרכשת (AHA) באמצעות טיפול מניעתי ב-Emicizumab.

נוגדנים כנגד Emicizumab אינם מגיבים בהצלבה עם Mim8 בניסוי *in vitro*⁵. [למקור](#).

במכתב מחקר שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis ביולי 2023, חוקרים ממרכז ההמופיליה והתרומבוזת Angelo Bianchi Bonomi במילאנו העריכו את תגובת ההצלבה *in vitro* (במבחנה) של MIM8 עם נוגדנים כנגד Emicizumab, במטרה לבדוק האם MIM8 יכול לשמש כחלופה טיפולית פוטנציאלית עבור מטופלים שאינם יכולים להמשיך בטיפול ב-Emicizumab בשל נוגדנים כנגד התרופה (ADAs). הבדיקות בוצעו *in vitro* על דגימות מארבעה מטופלים שפיתחו נוגדנים מנטרלים (חלקיים או מלאים) ל-Emicizumab. למרות מספר המשתתפים המוגבל במחקר, החוקרים מצאו כי מולקולת MIM8 אינה מגיבה בהצלבה עם הנוגדנים כנגד Emicizumab. ממצא זה מצביע על כך שמטופלים שטיפול ב-Emicizumab נכשל בשל הופעת ADAs ונדרשים לשוב לטיפול קונבנציונליים עשויים להפיק תועלת מ-MIM8, תוך שמירה על גישה טיפולית דומה ללא צורך במעבר מחודש למתן תוך-וריד. מחקרים נוספים יידרשו כדי לקבוע האם MIM8 יכול להוות אופציה טיפולית יעילה עבור מטופלים עם המופיליה A שפיתחו ADAs הפוגעים ביעילות הטיפול.

נוגדנים דו-ספציפיים המחקים את פעילות פקטור 8 בהמופיליה A: מהפכה חדשנית בדרך להפוך לתרופה חיונית⁶. [למקור](#).

במאמר פורום שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis במאי 2023, סדריק הרמנס (Cedric Hermans) וגלן פירס (Glenn Pierce) כותבים כי טיפול מניעתי תת-עורי בהמופיליה A קשה באמצעות נוגדנים דו-ספציפיים המחקים את פעילות פקטור 8 (FVIII) הופך לחלופה

⁵ Valsecchi, C., Gualtierotti, R., Arcudi, S., Ciavarella, A., Siboni, S. M., Schiavone, L., ... & Peyvandi, F. (2023). Anti-emicizumab antibodies do not cross-react with mim8 in vitro. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7(6), 102161.

⁶ Hermans, C., & Pierce, G. F. (2023). Bispecific antibodies mimicking factor VIII in hemophilia A: converting innovation to an essential medicine. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 7(4), 100173.

יעילה לטיפול בתחליפי פקטור 8 הניתנים בעירוי תוך-וריד, הן ממקור פלזמתי והן ממקור ביוטכנולוגי. ההשפעה הטיפולית של Emicizumab נבחנה והודגמה בתוכנית מקיפה של ניסויי HAVEN, שכללה ילדים ומבוגרים עם המופיליה A, עם ובלי נוגדנים, אשר קיבלו טיפול שבועי או בתדירות נמוכה יותר, אחת ל-2 עד 4 שבועות. מחקרים אלו הוכיחו את היעילות ההמוסטטית ואת בטיחות השימוש ב-Emicizumab, עם שיעור נמוך של אירועי דימום פורצי דרך (breakthrough bleeds). נגישות לגישה טיפולית חדשנית זו עבור מספר הולך וגדל של חולים ברחבי העולם הופכת יותר ויותר לאסטרטגיה ציבורית בעלת חשיבות עליונה לבריאות הציבור. שילוב נוגדנים דו-ספציפיים מחקי פקטור 8 ברשימת התרופות החיוניות של ארגון הבריאות העולמי (WHO) עשוי לתרום לצמצום פערים בריאותיים במדינות בעלות משאבים מוגבלים. בהקשר זה, Emicizumab ונוגדנים דו-ספציפיים מחקי פקטור 8 נוספים הנמצאים בפיתוח צריכים להיכלל בתוכנית התרופות החיוניות של ה-WHO כקטגוריה טיפולית בהמופיליה A קשה. יש להעניק עדיפות לטיפול בילדים ולמטופלים עם נוגדנים כנגד פקטור 8, במטרה למזער נזק מפרקי ותחלואה נלווית, בהתאמה.

דימומים חמורים בילדים עם המופיליה A המקבלים טיפול מניעתי ב-Emicizumab.⁷ [למקור.](#)

בסקירה קצרה שפורסמה בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis בספטמבר 2023, Garcia et al, דיווחו על נתוני אמת בנוגע ליעילות Emicizumab בילדים עם המופיליה A. ניסויים קליניים הראו הצלחה במניעת דימומים באמצעות Emicizumab, אך קיימים מעט נתונים קליניים מהעולם האמיתי (real-world data) לגבי יעילותו במניעת דימומים חמורים באוכלוסיית הילדים. החוקרים ביצעו סקירה רטרוספקטיבית של תיקי מטופלים, שכללה 37 ילדים זכרים בגילאים עד 18 שנים, אשר קיבלו טיפול מניעתי ב-Emicizumab במשך חציון של 30.5 חודשים, במרכז הרפואי לילדים בדאלאס, טקסס.

מסקנות: ממצאי המחקר מדגישים כי דימומים חמורים, הן פרובוקטיביים והן בלתי-פרובוקטיביים, עשויים להתרחש בילדים עם המופיליה A קשה. ממצאים אלו חשובים עבור רופאים לצורך ייעוץ ומתן המלצות טיפוליות מותאמות לילדים עם המופיליה A קשה, במסגרת קבלת החלטות משותפת עם המטופלים ובני משפחותיהם. יש לשקול העלאת מינון (up-titration) של Emicizumab או מתן תחליפי פקטור 8 במטופלים עם שליטה בלתי מספקת על הדימומים או בקרב אלו המשתתפים בפעילויות המסווגות כבעלות סיכון בינוני עד גבוה.

האפטמר הנקשר לפקטור פון וילברנד, Rondaptivon pegol, כטיפול בהמופיליה A קשה ולא קשה.⁸ [למקור.](#)

מבוא: במאמר שפורסם בכתב העת Blood במרץ 2023, Ay et al, בחנו את הבטיחות, הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) של Rondaptivon pegol (BT200) בחולי המופיליה A. פקטור 8 (FVIII) נמצא במחזור הדם בקומפלקס לא קוולנטי עם פקטור פון וילברנד (VWF), אשר משפיע על זמן מחצית החיים

⁷ Garcia, J., Hammer, M. R., & Zia, A. (2023). Serious bleeds in pediatric persons with hemophilia A on emicizumab prophylaxis. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7(8), 102238.

⁸ Ay, C., Kovacevic, K. D., Kraemmer, D., Schoergenhofer, C., Gelbenegger, G., Firbas, C., ... & Pabinger, I. (2023). The von Willebrand factor-binding aptamer rondaptivon pegol as a treatment for severe and nonsevere hemophilia A. Blood, 141(10), 1147-1158.

של פקטור 8 (FVIII). האפטמר, Rondaptivon pegol (BT200) הנקשר ל פקטור פון וילברנד (VWF), נמצא כמגביר את רמות VWF/FVIII בפלסמת הדם בקרב מתנדבים בריאים.

שיטות: במחקר השתתפו 19 מטופלים מבוגרים (בגילאי 20-62 שנים, מתוכם 4 נשים) עם המופיליה A בדרגות חומרה שונות (8 עם המופיליה קלה, 2 עם המופיליה בינונית, ו-9 עם המופיליה קשה), אשר קיבלו זריקות תת-עוריות של Rondaptivon pegol. לאחר מתן ראשוני של 3 מ"ג בימים 0 ו-4, קיבלו המשתתפים מינון שבועי בטווח של 2 עד 9 מ"ג עד ליום 28. מטופלים עם המופיליה A קשה עברו פרופיל פרמקוקינטי פרטני (individual profiling) בשיטת sparse-sampling לאחר מתן המנה האחרונה של Rondaptivon pegol. הערכת הבטיחות, הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) בוצעה במהלך המחקר, לצד מדידת רמות פעילות פקטור 8 (FVIII) ורמות פקטור פון וילברנד (VWF) בפלסמה.

תוצאות: כל המטופלים סבלו היטב את הטיפול ב-Rondaptivon pegol. זמן מחצית החיים הגאומטרי החציוני של Rondaptivon pegol עמד על 5.4 ימים, ונמצא כי התרופה הגבירה באופן משמעותי את רמות פקטור פון וילברנד (VWF) בפלסמה. במטופלים עם המופיליה A קשה, מתן 6 מנות של Rondaptivon pegol האריך את זמן מחצית החיים של 5 תכשירים שונים של פקטור 8 (FVIII) מחציון של 10.4 שעות ל-31.1 שעות (טווח: 20.8-56.0 שעות). במטופלים עם המופיליה A קלה, רמות פקטור 8 (FVIII) החציוניות עלו מ-22% ל-48%, ובמטופלים עם המופיליה A בינונית, רמות פקטור 8 (FVIII) עלו מ-3% ל-7.5%.

מסקנות: Rondaptivon pegol היא מולקולה פרו-המוסטטית חדשנית מסוגה (first-in-class), אשר האריכה את זמן מחצית החיים של פקטור 8 תחליפי (substituted FVIII) פי שלושה, והגבירה פי שניים את רמות פקטור 8 האנדוגני בקרב מטופלים עם המופיליה. הניסוי נרשם [המאגר](#) תחת המספר #NCT04677803.

3.1.2 תחליפי פקטור

טיפול מניעתי ב-Efanesoctocog Alfa עבור מטופלים עם המופיליה A קשה⁹. [למקור](#).

מבוא: במאמר שפורסם בכתב העת NEJM בינואר 2023, von Drygalski et al דיווחו על מחקר שלב 3 (phase 3) בקרב מטופלים בגיל 12 ומעלה עם המופיליה A קשה.

שיטות: בקבוצה A, המטופלים קיבלו טיפול מניעתי שבועי ב-Efanesoctocog Alfa (שם מסחרי: Altuviiio) במינון של 50 יחידות לק"ג ממשקל הגוף במשך 52 שבועות. בקבוצה B, המטופלים קיבלו טיפול לפי הצורך (on-demand) עם Efanesoctocog Alfa במשך 26 שבועות, ולאחר מכן עברו לטיפול מניעתי שבועי עם התרופה במשך 26 שבועות. היעד הראשי במחקר היה שיעור הדימומים השנתי המתוקן (ABR) בקבוצה A. היעד המשני המרכזי היה השוואה תוך-קבוצתית של שיעור הדימומים השנתי בתקופת הטיפול המניעתי בקבוצה A לעומת שיעור הדימומים בתקופת הטיפול המניעתי בפקטור 8 לפני תחילת המחקר. יעדים נוספים כללו הערכת הטיפול באירועי דימום, בטיחות, פרמקוקינטיקה (PK), וכן שינויים במדדי בריאות גופנית, כאב ובריאות מפרקים.

⁹ Von Drygalski, A., Chowdary, P., Kulkarni, R., Susen, S., Konkle, B. A., Oldenburg, J., ... & Knobe, K. (2023). Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. New England Journal of Medicine, 388(4), 310-318.

תוצאות: בקבוצה A (133 מטופלים), חציון שיעור הדימומים השנתי המתוקן (ABR) היה 0 (טווח בין-רבעוני: 0 עד 1.04), והערך הממוצע המשוער עמד על 0.71 (רווח סמך 95%: 0.52-0.97). שיעור הדימומים השנתי הממוצע ירד מ-2.96 (רווח סמך 95%: 2.00-4.37) ל-0.69 (רווח סמך 95%: 0.43-1.11), ממצא שהדגים עליונות בהשוואה לטיפול המניעתי בפקטור 8 לפני תחילת המחקר ($P<0.001$). סך הכול, 26 מטופלים גויסו לקבוצה B. בכלל אוכלוסיית המחקר, כמעט כל אירועי הדימום (97%) טופלו בהצלחה באמצעות זריקה אחת של Efanesoctocog Alfa. טיפול מניעתי שבועי ב-Efanesoctocog Alfa סיפק רמת פעילות פקטור 8 ממוצעת של יותר מ-40 IU לדציליטר במהלך מרבית השבוע, ו-15 IU לדציליטר ביום השביעי. לאחר 52 שבועות של טיפול מניעתי ב-Efanesoctocog Alfa (קבוצה A) נצפה שיפור במדדי בריאות גופנית, ($P<0.001$) עוצמת כאב ($P=0.03$) ובריאות המפרקים ($P=0.01$). בקרב כלל אוכלוסיית המחקר, Efanesoctocog Alfa הדגים פרופיל בטיחות נסבל היטב, ולא זוהתה התפתחות של נוגדנים (inhibitors) כנגד פקטור 8.

מסקנות: בקרב מטופלים עם המופיליה A קשה, טיפול מניעתי שבועי ב-Efanesoctocog Alfa סיפק מניעת דימומים עדיפה בהשוואה לטיפול המניעתי שקדם למחקר, רמות פעילות פקטור 8 תקינות עד כמעט תקינות, ושיפור במדדי בריאות גופנית, כאב ובריאות המפרקים. המחקר מומן על ידי Sanofi ו-Sobi.

טיפול מניעתי ב-Efanesoctocog Alfa בקרב מטופלים עם המופיליה A קשה מתחת לגיל 12 שטופלו בעבר¹⁰. למקור.

מבוא: באוקטובר 2023, בכנס ISTH, ובתקציר שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, הציגו Malec et al דרך מחקרית בהערכת הבטיחות, היעילות והפרמקוקינטיקה (PK) של Efanesoctocog Alfa (שם מסחרי: Altuviiro) בקרב מטופלים עם המופיליה A קשה מתחת לגיל 12 שטופלו בעבר (PTP) (מחקר XTENDKids, NCT04759131). Efanesoctocog Alfa שייך לדור חדש של טיפולים בתחליפי פקטור 8 (FVIII) בעלי רמות פעילות ממושכות, שנועדו להתגבר על מגבלת זמן מחצית החיים הנובעת מנוכחות פקטור פון וילברנד (VWF). במחקר XTEND-1, שנחשב למחקר מפתח, מתן שבועי של 50 IU/Kg Efanesoctocog Alfa סיפק רמות פעילות של פקטור 8 תקינות עד כמעט תקינות (<40 IU/dL) במהלך רוב ימות השבוע, והעניק הגנה משופרת מפני דימומים בהשוואה לטיפול המניעתי שקדם למחקר, בקרב מטופלים עם המופיליה A קשה בני 12 ומעלה שטופלו בעבר.

שיטות: המטופלים קיבלו טיפול מניעתי שבועי ב-Efanesoctocog Alfa במינון של 50 IU/kg למשך 52 שבועות. היעד הראשי של המחקר היה שכיחות התפתחות נוגדנים (inhibitors) כנגד פקטור 8. היעדים המשניים כללו פרמקוקינטיקה (PK), שיעור דימומים שנתי מתוקן (ABR), יעילות הטיפול באירועי דימום וניהול טיפולים סביב ניתוחים (perioperative management), וכן בטיחות. במחקר השתתפו 74 מטופלים גברים שטופלו בעבר (38 משתתפים מתחת לגיל, 36 משתתפים טווח הגילאים 6 עד 12 שנים). משך תקופת היעילות הממוצע ($\pm$ SD) עמד על 49.81 (± 6.61) שבועות.

תוצאות: לא זוהתה התפתחות נוגדנים (inhibitors) כנגד פקטור 8 (0% [רווח סמך 95%: 0-4.9]). זמן מחצית החיים הממוצע של Efanesoctocog Alfa היה 40.2 שעות, כאשר רמות פעילות פקטור 8 נותרו מעל 40 IU/dL במשך 3 ימים, מעל 15 IU/dL למשך כ-5 ימים, ומעל 10 IU/dL למשך כ-7 ימים במצב

¹⁰ Malec, L., Peyvandi, F., Chan, A., Koenigs, C., Zulfikar, B., Yuan, H., ... & Fijnvandraat, K. (2023). LB 01.1 Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Previously Treated Patients < 12 Years of Age with Severe Hemophilia A. Research and practice in thrombosis and haemostasis, 7(Suppl. 2).

יצב (steady state). חציון (טווח בין-רבעוני) וממוצע שיעור הדימומים השנתי המתקן (ABR) היו 0.00 (1.02–0.00) ו-0.89 (רווח סמך 95%: 0.56–1.42), בהתאמה. מרבית אירועי הדימום טופלו בהצלחה באמצעות זריקה אחת במינון 50 IU/kg, והתגובה לטיפול הוערכה כמצוינת/טובה ב-98% מהזרקות שנבדקו. בקרב מטופלים שעברו ניתוחים גדולים, ההמוסטאזיס (עצירת הדימום) היה מצוין. תשעה מטופלים חוו לפחות תופעת לוואי חמורה אחת הקשורה לטיפול (treatment-emergent adverse event), אך אף אחת מתופעות הלוואי לא הובילה להפסקת הטיפול.

מסקנות: החוקרים הסיקו כי טיפול מניעתי שבועי ב-Efanesoctocog Alfa נסבל היטב וסיפק הגנה וטיפול יעילים במיוחד מפני דימומים בילדים עם המופיליה קשה. רמות פעילות הפקטור נותרו גבוהות ויציבות בתוך הטווח התקין עד כמעט תקין (>40%) למשך 3 ימים, וכ-10% ביום השביעי. לא זוהתה התפתחות של נוגדנים (inhibitors) כנגד פקטור 8. המחקר מומן על ידי Sobi ו-Sanofi.

3.1.3 ריפוי גנטי

תוצאות טיפול ב-Valoctocogene Roxaparvovec להמופיליה A לאחר שנתיים¹¹. למקור.

מבוא: במאמר שפורסם ב-NEJM בפברואר 2023, דיווחו Mahlangu et al על מחקר קליני שלב 3 (phase 3), פתוח (open label), בקבוצה יחידה (single group), שנערך במספר מרכזים רפואיים. במחקר השתתפו 134 גברים עם המופיליה A קשה, שקיבלו טיפול מניעתי בפקטור 8, וקיבלו עירוי בודד של Valoctocogene Roxaparvovec (שם מסחרי: Roctavian) במינון של 6×10^{13} וקטור גנומי לק"ג משקל גוף. Valoctocogene Roxaparvovec מעביר רצף מקודד לפקטור 8 עם מחיקה של הדומיין B באמצעות וקטור של נגיף אדנו-אסוציאטי (AAV) במטרה למנוע דימומים במטופלים עם המופיליה A קשה.

שיטות: היעד המרכזי של המחקר היה השינוי בשיעור הדימומים המטופלים השנתי (ABR) בהשוואה לערך הבסיס, לאחר 104 שבועות מקבלת העירוי. הפרמקוקינטיקה של Valoctocogene Roxaparvovec נבחנה באמצעות מודלים שנועדו להעריך את הסיכון לדימומים בהתאם לפעילות פקטור 8 שמקורו בגנום הטרנסגני.

תוצאות: בשבוע 104, מתוך 134 המשתתפים שנכללו במחקר, 132 נותרו במעקב, כולל 112 משתתפים עם נתוני בסיס שנאספו באופן פרוספקטיבי. נמצא כי שיעור הדימומים המטופלים השנתי ירד ב-84.5% בהשוואה לערך הבסיס ($P < 0.001$). החל משבוע 76, פעילות פקטור 8 שמקורו בגנום הטרנסגני הציגה מאפייני חיסול מסדר ראשון (first-order elimination kinetics); זמן מחצית החיים המשוער של מערכת ייצור הפקטור 8 הטרנסגני הוערך ב-123 שבועות (רווח סמך 95%: 84–232 שבועות). הערכת הסיכון לדימומים מפרקיים בקרב משתתפי המחקר הראתה כי ברמות פקטור 8 שמקורו בגנום הטרנסגני של 5 IU/dL (בבדיקת כרומוגנית), צפוי שיעור של אירוע דימום מפרקי אחד לשנה. לאחר שנתיים מהעירוי, לא התגלו אותות בטיחות חדשים ולא דווחו אירועי לוואי חמורים הקשורים לטיפול.

מסקנות: נתוני המחקר מדגימים את עמידות פעילות פקטור 8, הפחתת הדימומים ופרופיל הבטיחות של Valoctocogene Roxaparvovec לפחות שנתיים לאחר ההעברה הגנטית. מודלים להערכת הסיכון לדימומים מפרקיים מצביעים על כך שהקשר בין פעילות פקטור 8 הטרנסגני לבין אירועי דימום דומה

11Mahlangu, J., Kaczmarek, R., Von Drygalski, A., Shapiro, S., Chou, S. C., Ozelo, M. C., ... & Pipe, S. W. (2023). Two-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec therapy for hemophilia A. New England Journal of Medicine, 388(8), 694-705.

לנתונים האפידמיולוגיים שדווחו בקרב מטופלים עם המופיליה A בדרגה קלה-בינונית. המחקר מומן על ידי BioMarin Pharmaceutical.

מעקב של ארבע שנים אחר מחקר Alta, מחקר שלב 1/2 על ריפוי גנטי באמצעות Giroctocogene Fitelparvovec (PF-07055480/SB-525) בקרב מבוגרים עם המופיליה A קשה (1054)^{12, 13}. [למקור](#).

מבוא: במצגת פורצת דרך בכנס ASH ובתקציר שפורסם בדצמבר 2023, הציגו Rupon et al מעודכנות של כמעט 4 שנות מעקב אחר מחקר מתמשך של ריפוי גנטי בקרב משתתפים עם המופיליה A קשה (פעילות $FVIII < 1\%$). מחקר שלב 1/2 (NCT03061201) Alta הוא מחקר לבדיקת טווח מינונים של giroctocogene fitelparvovec (PF-07055480, הידוע בעבר בשם SB-525), נגיף AAV רקומביננטי סרוטיפ 6 המקודד לרצף גנטי של פקטור 8 (F8) עם מחיקת הדומיין B.

שיטות: ארבעה מינונים עולים של giroctocogene fitelparvovec ($9e11, 2e12, 1e13, 3e13$ vg/Kg) הוזרקו למבוגרים מגיל 18 ומעלה עם המופיליה A קשה בארבע קבוצות ($n=2$ בכל קבוצה). הקבוצה שקיבלה את המינון הגבוה ($3e13$ vg/Kg) הורחבה ל-5 משתתפים. היעדים המרכזיים כללו בטיחות, פעילות FVIII במחזור הדם, שימוש בטיפול חלופי בפקטור 8, ותדירות אירועי הדימום.

תוצאות:

במחקר השתתפו 11 גברים (גיל ממוצע 30.3 [סטיית תקן]: 7.8 שנים; 81.8% לבנים). נכון לתאריך החיתוך (19 במאי 2023), תקופת המעקב נמשכה בין 153 ל-290 שבועות. שני משתתפים עזבו את המחקר לאחר 156 שבועות. מבין המשתתפים הנותרים, אחד טרם השלים 4 שנים (208 שבועות) של מעקב. תופעות הלוואי השכיחות ביותר בקבוצת המינון הגבוה ($n=5$) כללו עלייה באנזימי כבד ותגובות הקשורות לאינפוזיה:

- עלייה באנזימים ALT (alanine aminotransferase) - נצפתה ב-3 משתתפים (60.0%).
- עלייה באנזימים AST (aspartate aminotransferase) - נצפתה ב-2 משתתפים (40.0%).
- חום (pyrexia) - נצפה ב-3 משתתפים (60.0%).
- טכיקרדיה - נצפתה ב-2 משתתפים (40.0%).

תופעת לוואי חמורה אחת הקשורה לטיפול דווחה במשתתף אחד בקבוצת המינון הגבוה, אשר חווה ירידת לחץ דם וחום, עם הופעה כ-6 שעות לאחר האינפוזיה; האירועים נפתרו לחלוטין בעקבות טיפול. בקרב 4 מתוך 5 המשתתפים בקבוצת המינון הגבוה נצפתה עלייה ב-ALT שהצריכה טיפול בסטרואידים למשך יותר מ-7 ימים. עליות אלו טופלו באמצעות פרוטוקול סטרואידים במינון יורד (משך חצינוי: 56 ימים; טווח: 7–135 ימים), תוך שמירה על רמות יעילות של פעילות פקטור 8. מאז שבוע 65, אף אחד מהמשתתפים בקבוצת המינון הגבוה לא נזקק לטיפול בסטרואידים, וערכי ALT נותרו בטווח התקין (מעקב: 156–208 שבועות). בנוסף, ממצאי בדיקות MRI של הכבד היו תקינים (מעקב: 104–208 שבועות). לא דווח על התפתחות של נוגדנים כנגד פקטור 8 באף משתתף. כמו כן, לא דווחו אירועים תרומבוטיים או התפתחות של גידולים בכבד.

12 Visweshwar, N., Harrington, T. J., Leavitt, A. D., Konkle, B. A., Giermasz, A., Stine, K., ... & Arkin, S. (2021). Updated results of the Alta study, a phase 1/2 study of giroctocogene fitelparvovec (PF-07055480/SB-525) gene therapy in adults with severe hemophilia A. *Blood*, 138, 564.

13 Leavitt, A. D., Konkle, B. A., Stine, K., Visweshwar, N., Harrington, T. J., Giermasz, A., ... & Rouy, D. (2020). Updated follow-up of the Alta Study, a phase 1/2 study of giroctocogene fitelparvovec (SB-525) gene therapy in adults with severe hemophilia A. *Blood*, 136, 12.

רמות פקטור 8 (FVIII):

מבין 5 המשתתפים שקיבלו את המינון הגבוה:

- שני משתתפים היו במעקב עד שבוע 208, ורמות FVIII שלהם נותרו בטווח המופיליה קלה עד נורמלית, באופן עקבי עם התוצאות שנמדדו בשבוע 156.
- שני משתתפים נוספים היו במעקב עד שבוע 182. אחד מהם שמר על פעילות FVIII בטווח המופיליה קלה (14.1%-24.1% במדידות באמצעות מבחן כרומוגני ומבחן חד-שלבי, בהתאמה). המשתתף השני הציג פעילות FVIII של 3.1%-7.2%.
- משתתף נוסף עזב את המחקר לאחר שבוע 156, עם פעילות FVIII בטווח המופיליה קלה (11.8%-22.9%).

שיעור הדימומים השנתי:

בקבוצת המינון הגבוה, שיעור הדימומים השנתי (ABR) עמד על 0 בשנת המעקב הראשונה ועל 1.2 (סטיית תקן 2.58) לאורך כל תקופת המעקב.

- משתתף אחד, בעל רמות FVIII הנמוכות ביותר בקבוצה, חווה 22 אירועי דימום בסך הכול, מתוכם 21 דרשו טיפול (8 דימומים טראומטיים, 7 דימומים ספונטניים, 6 דימומים מסיבה לא ידועה).
- שאר 4 המשתתפים בקבוצה חוו אפס דימומים או דימומים מינימליים, כולל משתתף אחד שחווה דימום במפרק מטרסה.
- אף משתתף בקבוצת המינון הגבוה לא נדרש לחזור לטיפול מניעתי בפקטור 8.

מסקנות: מתן חד-פעמי של giroctocogene fitelparvovec נותר נסבל היטב לאורך כמעט 4 שנות מעקב לאחר האינפוזיה, עם עלייה ברמות FVIII לטווח המופיליה בינונית עד נורמלית, ללא תופעות לוואי ממושכות וללא אירועים חריגים הקשורים לתפקודי כבד מאז שבוע 59. מחקר שלב 3 (NCT04370054) המתבצע כעת בקבוצה גדולה יותר יספק נתונים ארוכי טווח נוספים על הבטיחות ועמידות הטיפול הגנטי ב-giroctocogene fitelparvovec בקרב מטופלים עם המופיליה A בדרגה בינונית עד קשה.

GO-8: ביטוי יציב של פקטור 8 במשך 5 שנים לאחר העברת גן באמצעות נגיף אדנו-אסוציאטי (AAV) במטופלים עם המופיליה A, תוך שימוש בווריאנט חדש של פקטור 8 אנושי (3624)¹⁴. [למקור](#).

מבוא: בתקציר שהוצג בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, חקרו Chowdary et al טיפול גנטי מכוון-כבד באמצעות נגיף אדנו-אסוציאטי (AAV) להמופיליה A (HA), המבוסס על וריאנט של פקטור 8 (FVIII) המכיל פפטיד בן 17 חומצות אמינו עם שישה אתרי גליקוזילציה N-linked מהדומיין B של פקטור 8 האנושי (AAV-HLP-hFVIII-V3). במחקרים פרה-קליניים, AAV-HLP-hFVIII-V3 תיווך ביטוי FVIII גבוה פי 3 בהשוואה לוקטור AAV זהה המקודד לווריאנט hFVIII-SQ, אשר שימש ברוב ניסויי הטיפול הגנטי בהמופיליה A.

שיטות: במחקר קליני רב-מרכזי, פתוח, לא אקראי, שלב 1/2, הוערכו הבטיחות והיעילות של מינונים עולים של AAV-HLP-hFVIII-V3, בשילוב עם קפסיד מסוג AAV8, בקרב מבוגרים עם המופיליה A חמורה (FVIII $\leq 1\%$). כל המשתתפים קיבלו טיפול מניעתי בגלוקוקורטיקואידים, עם או בלי טקרולימוס, במטרה

¹⁴ Chowdary, P., Reiss, U. M., Tuddenham, E. G., Batty, P., McIntosh, J. H., Radulescu, V. C., ... & Nathwani, A. C. (2023). GO-8: stable expression of factor VIII over 5 years following adeno-associated gene transfer in subjects with hemophilia A using a novel human factor VIII variant. Blood, 142, 3624.

להפחית את הסיכון לעלייה באנזימי כבד כתוצאה מהוקטור. היעדים העיקריים היו בטיחות ויעילות. יעילות הטיפול הוערכה באמצעות מדידת רמות FVIII בפלסמה (FVIII:C) בשיטות כרומוגניות ובדיקת קרישה חד-שלבית, לצד מעקב אחר צריכת פקטור 8 לפני ואחרי הטיפול הגנטי.

תוצאות: נכון ל-31 במאי 2023, 12 משתתפים גויסו למחקר וחולקו לאחת מארבע קבוצות מינון: 6×10^{11} וקטור גנומים (vg)/(ק"ג) 4×10^{12} vg/kg (n=3), 2×10^{12} vg/kg (n=3), או 6×10^{12} vg/kg (n=5). כל המשתתפים היו בטיפול מניעתי בפקטור 8 לפני קבלת הטיפול הגנטי. תופעת הלוואי השכיחה ביותר הקשורה לוקטור הייתה עלייה באנזימי הכבד, שנצפתה ב-10 מתוך 12 משתתפים. בקרב 7 מתוך 8 המשתתפים שקיבלו מינון $\leq 4 \times 10^{12}$ vg/kg, נצפתה עלייה חוזרת ברמות אנזימי כבד במהלך 12 החודשים הראשונים, לרוב בהקשר להפחתת הדיכוי החיסוני, מה שהוביל לירידה בביטוי הטרנסגן בכל המשתתפים, כולל אובדן מלא של חלבון הטרנסגן במשתתף אחד. עם זאת, לאחר 12 חודשים מההזרקה, לא נצפתה עלייה באנזימי הכבד במעקב ארוך טווח.

הרמות הממוצעות של FVIII:C בשיטה הקרומוגנית לאחר 12 חודשים מההזרקה היו:

- 3 IU/dL בקבוצת המינון 6×10^{11} vg/kg.
- 13 ± 9 IU/dL (טווח: 2-19 IU/dL) בקבוצת 2×10^{12} vg/kg.
- 8 ± 1 IU/dL (טווח: 7-9 IU/dL) בקבוצת 4×10^{12} vg/kg.
- 22 ± 34 IU/dL (טווח: 1-82 IU/dL) בקבוצת 6×10^{12} vg/kg.

ביטוי הטרנסגן נותר יציב במעקב חציוני של 3 שנים (טווח: 0.2-5 שנים) מהרמה שהושגה שנה לאחר ההזרקה, בעיקר בקבוצות 2×10^{12} ו- 4×10^{12} vg/kg. נמצא כי רמות FVIII:C היו גבוהות פי 2 בממוצע כאשר נמדדו באמצעות בדיקת קרישה חד-שלבית בהשוואה לשיטה הכרומוגנית. 9 מתוך 12 המשתתפים נותרו ללא צורך בטיפול מניעתי בפקטור 8 לאורך כל תקופת המעקב. הצריכה השנתית הממוצעת והחצינית של פקטור 8 לפני קבלת הטיפול הגנטי הייתה 4097 ו-4657 IU/kg לשנה, בהתאמה. לאחר הטיפול הגנטי, חלה ירידה מובהקת סטטיסטית בצריכת פקטור 8 לכל המשתתפים, כאשר הצריכה השנתית הממוצעת והחצינית ירדה ל-61 ו-1186 IU/kg לשנה, בהתאמה ($p=0.0009$). לא דווחו מקרים של נוגדנים כנגד FVIII (inhibitors) או אירועים תרומבובטיים לאורך כל תקופת המחקר.

מסקנות: מתן חד-פעמי של AAV-HLP-hFVIII-V3 הביא לביטוי יציב של פקטור 8 במעקב שנמשך עד 5 שנים בקרב מטופלים עם המופיליה A חמורה. שיעור גבוה של עלייה באנזימי כבד לאחר הטיפול הגנטי השפיע על ביטוי הטרנסגן, אך 9 מתוך 12 משתתפים הצליחו להפסיק את הטיפול המניעתי בפקטור 8 במהלך המחקר, מה שהוביל לירידה משמעותית בצריכת פקטור 8.

טיפול גנטי פוטנציאלי להמופיליה A, SPK-8011, מתקדם לשלב 3. [למקור.](#)

ביולי 2023, פורסם ב-Haemophilia News Today כי חברת Roche מתקדמת למחקר קליני שלב 3 עם טיפול גנטי להמופיליה A בשם dirloctogene samoparvovec, הידוע גם כ-SPK-8011. נתונים ממחקר שלב 1/2 הראו כי הטיפול הגנטי הגביר את פעילות פקטור 8 ב-21 מתוך 23 מטופלים. שני מטופלים יוצאי דופן חוו תגובה חיסונית נגד הווירוס הווקטורי ששימש להעברת המטען הגנטי. בקרב 21 המטופלים שחוו עלייה ברמות פעילות פקטור 8, שיעור הדימומים השנתי (ABR) פחת ביותר מ-90% לאחר מעקב של עד חמש

שנים. יחד עם זאת, Roche הודיעה במקביל על הפסקת פיתוח טיפול גנטי אחר להמופיליה A, SPK-8016, אשר יועד למטופלים עם נוגדנים כנגד פקטור 8. החברה ציינה כי SPK-8016 "לא השיג את ההשפעה שציפינו לה".

הערכת טרנסדוקציה של תאי גזע המטופואטיים CD34+ ממטופלים עם המופיליה A קשה באמצעות וקטור Lentiviral הנושא טרנסגן לפקטור 8 (FVIII) בביטוי גבוה (CD68-ET3-LV) (481)¹⁵. [למקור](#).

מבוא: בהרצאה בעל-פה שהוצגה בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, דיווחו Srivastava et al על טרנסדוקציה מוצלחת של תאי גזע המטופואטיים שמקורם במטופלים עם המופיליה A קשה, באמצעות וקטור לנטיורלי Lentiviral. יש צורך באסטרטגיות חלופיות עבור מספר גדול של מטופלים עם המופיליה שאינם מתאימים לריפוי גנטי מבוסס AAV, עקב גילם או רמות גבוהות של נוגדנים מנטרלים כנגד AAV. בנוסף, קיימת שונות בין-אישית גבוהה בביטוי פקטור 8 וקשיים בשימור רמות פעילותו בריפוי גנטי מבוסס AAV, במיוחד עבור המופיליה A. החוקרים פיתחו וקטור לנטיורלי מהדור השלישי, המבוסס על תאי גזע המטופואטיים, לריפוי גנטי של המופיליה A (Doering et al., Human Gene Therapy 2018; 29: 1183-1201). וקטור זה (CD68-ET3-LV) מכיל טרנסגן לפקטור 8 בביטוי גבוה, תחת פרומוטר CD68 המכוון לביטוי בעיקר בתאים מונוציטיים.

שיטות: תאי גזע המטופואטיים CD34+ הושגו מדם פריפרי באמצעות מוביליזציה ואפרזיס משלושה מטופלים עם המופיליה A קשה ללא נוגדנים, אשר קיבלו במקביל טיפול מניעתי בתרכיזי פקטור קרישה. תאי CD34+ הועשרו באמצעות מערכת CliniMACS Plus (Miltenyi Biotec, Bergish Gladbach, Germany) עם ערכת CliniMACS CD34. לאחר הטיהור, תאי ה-HSC הועברו לטרנסדוקציה עם הווקטור CD68-ET3-LV בשתי שיטות שונות: טרנסדוקציה כפולה ללא מגבר (enhancer) וטרנסדוקציה בודדת עם מגבר. לאחר שלב זה, המוצר נבדק מבחינת חיוניות (viability) ומספר עותקי וקטור (VCN), באמצעות צביעת trypan blue ובדיקת Q-PCR על גנום שמקורו בתאים מושבה-יוצרים (CFU). כמו כן, נבדקה יכולת ההשתרשות של תאי HSC שעברו טרנסדוקציה. תאים אלו (CD68-ET3-LV-transduced HSCs) 1×10^6 הושטלו לעכברי NBSGW דרך הווריד בזנב, ונבדקה השתרשותם 16 שבועות לאחר ההשתלה. הפרוטוקול אושר על ידי ועדת האתיקה של Christian Medical College, וולור, הודו.

תוצאות: פרוטוקול המוביליזציה של תאי גזע מדם פריפרי באמצעות $10 \mu\text{g/kg/day}$ G-CSF נסבל היטב על ידי כל המשתתפים. הליכי האפרזיס בוצעו כאשר רמות פקטור 8 בפלסמה היו בטווח התקין לאחר טיפול מניעתי, ולא נרשמו תופעות חריגות. סך הכול, נאספו $268 \times 10^6 \pm 80.5$ תאי CD34+ משלושת התורמים. בניסויי הטרנסדוקציה נעשה שימוש בכמות של 2×10^6 תאי CD34+ למ"ל. הנתונים בטבלאות 1 ו-2 מאשרים כי תהליך הטרנסדוקציה לא השפיע לרעה על חיוניות התאים, הן בפרוטוקול הטרנסדוקציה הכפולה והן בפרוטוקול הטרנסדוקציה הבודדת. מספר עותקי הווקטור (VCN) ב-DNA הגנומי שהתקבל מתאים מושבה-יוצרים (CFU) בתרבות (MethoCult H4434™ (Stem Cell Technologies™, Vancouver, Canada) נע בין 0.62 ל-1.21 בטרנסדוקציה כפולה (n=3) והוכפל כמעט בשיטת הטרנסדוקציה הבודדת עם מגבר, לרמות VCN של 1.5 ו-2.4 בשני דגימות שנבדקו. ניסויי ההשתלה בעכברי NBSGW הראו

¹⁵ Singh, G., Mohanashankar, A. M., Velayudhan, S. R., Denning, G., Singh, A. S., Jeba, A., ... & Srivastava, A. (2023). Assessment of Transduction of CD34+ Human Hematopoietic Stem Cells from Patients with Severe Hemophilia-A with Lentiviral Vector Carrying a High Expression FVIII Transgene (CD68-ET3-LV). Blood, 142, 481.

השתרשות מוצלחת של תאי CD34+ הומניים, עם שיעור השתרשות ממוצע של $80.99\% \pm 4.2\%$ של תאי דם המטופואטיים רב-שושלתיים (CD45+) במח העצם, 16 שבועות לאחר ההשתלה.

מסקנות: ככל הידוע לנו, זהו הדיווח הראשון על טרנסדוקציה של תאי גזע המטופואטיים CD34+ שמקורם במטופלים עם המופיליה A קשה, באמצעות וקטור Lentiviral בדרגת שימוש קליני, המכיל טרנסגן לפקטור 8 בביטוי גבוה. נתונים אלו מראים כי הפרוצדורה ישימה ובטוחה. פרוטוקול הטרנסדוקציה הפגין יעילות גבוהה, עם שיעור חיוניות גבוה של התאים, מספר עותקי וקטור משמעותי, והשתרשות טובה של תאי HSC שעברו שינוי גנטי במודל עכברים. נכון להיום, פרוטוקולים אלו נמצאים בהערכה במסגרת ניסוי קליני שלב 1 ראשון בבני אדם לריפוי גנטי של המופיליה A קשה ללא נוגדנים.

3.2 המופיליה B

3.2.1 טיפולים בתחליפי פקטור

מתן פקטור 9 בעור גורם ליצירת נוגדנים ומגביר את הרגישות של עכברי המופיליה B למתן סיסטמי של פקטור 9¹⁶. [למקור](#).

מבוא: במאמר מחקרי שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis באוקטובר 2023, בחנו Sherman et al פיתוח פרוטוקול סבילות חיסונית מניעתית המבוסס על מתן תוך-עורי (intradermal) של פקטור 9 (FIX), במטרה למנוע היווצרות נוגדנים (inhibitors) ו/או אנפילקסיס כתגובה לטיפול בתחליפי פקטור. היווצרות נוגדנים כנגד פקטור 9 היא הסיבוך החמור ביותר של טיפול חלופי בהמופיליה B, ומוחמרת על ידי תגובות אלרגיות קשות המתרחשות בכ-60% מהמטופלים עם נוגדנים. מאחר ושיעורי ההצלחה של טיפול להשראת סבילות חיסונית (immune tolerance induction) בהמופיליה B נמוכים, יש צורך בפיתוח גישות חדשות לטיפול זה. רקמות הלימפה הקשורות לעור שימשו בהצלחה בטיפול חיסוני ייחודי לאלרגנים.

שיטות: החוקרים מדדו טיטרים של נוגדני פקטור 9 (FIX), אימונוגלובולין G1 (IgG1) ואימונוגלובולין E (IgE) באמצעות מבחן Bethesda ושיטת ELISA, לאחר 4 שבועות של הזרקות תוך-עוריות פעמיים בשבוע של FIX או FIX-Fc, ולאחר מכן 5 עד 6 שבועות של הזרקות סיסטמיות שבועיות של FIX בעכברי המופיליה B מזן C3H/HeJ. בנוסף, הם בדקו את תאי הצגת האנטיגן בעור, תאי T מסייעים פוליקולריים (follicular helper T cells), ואת תאי ה-B במרכזי הנבט (germinal center B cells) בלימפה המנקזת את העור, לאחר מתן תוך-עורי חד-פעמי או חוזר של פקטור 9 (FIX).

תוצאות: מתן תוך-עורי הגביר את יצירת הנוגדנים כנגד פקטור 9 (FIX) בתגובה למתן סיסטמי. נמצא כי מתן תוך-עורי לבדו מעורר יצירת נוגדנים, גם במינון נמוך של 0.4 IU/kg—שהוא נמוך פי 100 מהמינון התוך-ורידי (40 IU/kg) הנדרש בדרך כלל להשראת יצירת נוגדנים בעכברי המופיליה B. בנוסף, מתן תוך-עורי גרם ליצירת מרכזי נבט (germinal centers) בקשרי הלימפה המנקזים את העור, והפך את העכברים לרגישים יותר למתן סיסטמי של פקטור 9 (FIX). לעומת זאת, חלבון היתוך FIX-Fc לא השפיע על יצירת הנוגדנים.

¹⁶ Sherman, A., Bertolini, T. B., Arisa, S., Herzog, R. W., & Kaczmarek, R. (2023). Factor IX administration in the skin primes inhibitor formation and sensitizes hemophilia B mice to systemic factor IX administration. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7(8), 102248.

מסקנות: מתן תוך-עורי של פקטור 9 הוא אימונוגני במיוחד, דבר המצביע על כך שרקמת העור אינה מתאימה להשראת סבילות חיסונית או להעברת טיפולית של גורמי קרישה. מחקר זה נתמך על ידי Bayer Haemophilia Award ומענק מהמכון הלאומי לבריאות של ארצות הברית (NIH), המכון הלאומי ללב, ריאות ודם (NHLBI).

3.2.2 ריפוי גנטי

רמות יציבות של FIX טרנסגני למשך יותר מ-10 שנים בקרב מטופלים עם המופיליה B קשה שקיבלו טיפול גנטי באמצעות נגיף אדנו-אסוציאטיבי scAAV2/8-LP1-Hfixco (1056)¹⁷. [למקור](#).

מבוא: בהרצאה בעל-פה ובתקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, דיווחו Reiss et al על יעילות מתמשכת ופרופיל בטיחות ארוך טווח לאורך מעקב של לפחות 10 שנים בקרב 10 מטופלים מבוגרים עם המופיליה B קשה (רמת פעילות $\leq 1\%$ FIX), שקיבלו את הטיפול הגנטי הראשון בהמופיליה B. הטיפול התבצע באמצעות עירוי תוך-וריד חד-פעמי של וקטור נגיף אדנו-אסוציאטיבי דו-גדילי (self-complementary AAV, scAAV) המכיל את הגן הטבעי של FIX (באופטימיזציה קודונים), תחת בקרת פרומוטור סינתטי ספציפי לכבד ובמעטפת של AAV8 (scAAV2/8-LP1-hFIXco; ClinicalTrials.gov: NCT00979238).

תוצאות: נכון ל-31 בדצמבר 2022, חציון תקופת המעקב היה 10.7 שנים (טווח: 4-12 שנים). דווחו 11 תופעות לוואי הקשורות לטיפול בקרב 10 משתתפים, כולל עלייה זמנית באנזימי כבד בתוך 3 חודשים לאחר מתן הווקטור ב-4 מתוך 6 משתתפים שקיבלו את המינון הגבוה, ללא הישנות מאוחרת. דווחו שני אירועים חריגים חמורים חדשים:

אדנוקרצינומה ריאתית לא-מוקינית (adenocarcinoma non-mucinous lung) במצב מקומי, שהתגלתה במקרה בעקבות ניתוח (bullectomy) בשל פנאומותרקס (pneumothorax) ספונטני 5 שנים לאחר הטיפול הגנטי, בגבר בן 48. לאחר בדיקות מולקולריות, נקבע כי ממצא זה אינו קשור לטיפול הגנטי.

אדנוקרצינומה של הערמונית שאובחנה בגבר בן 72, כ-12 שנים לאחר הטיפול הגנטי. נכון לעכשיו, מתקיימת הערכת רקמה למקרה זה.

לא דווחו התפתחות נוגדנים כנגד פקטור 9 (FIX) אירועי תרומבוז, עלייה ממושכת באנזימי הכבד או מקרי מוות. ביטוי פקטור 9 (FIX) הטרנסגני נותר יציב, עם פעילות פקטור 9 (FIX) ממוצעת ($\pm$ סטיית תקן) בשלוש קבוצות המינון שעמדה על 1.7 ± 0.9 , 2.3 ± 0.9 ו- 4.9 ± 2.2 IU/dL בהתאמה. חציון וממוצע שיעור הדימומים השנתי (ABR) לאורך 10 שנים לאחר הטיפול הגנטי בקרב כל 10 המשתתפים היו 1.6 ו-1.95, בהתאמה, בהשוואה ל-14 ו-16.5 לפני קבלת הטיפול (ירידה של פי 8.5, $p=0.002$ במבחן Wilcoxon). בקרב 6 המשתתפים שקיבלו את המינון הגבוה, שיעור הדימומים השנתי היה נמוך פי 21 (ממוצע=1.16, חציון=1, $p<0.008$ במבחן t מזווג). שימוש ממוצע וחציוני בתרכיזי FIX לפני קבלת הטיפול הגנטי עמד על 2,869 ו-2,526 IU/kg, בהתאמה, ולאחר 10 שנים מהטיפול ירד ל-945 ו-274 IU/kg, בהתאמה ($p=0.0003$). כל

¹⁷ Reiss, U. M., Davidoff, A. M., Tuddenham, E. G., Chowdary, P., McIntosh, J. H., Riddell, A., ... & Nathwani, A. C. (2023). Stable therapeutic transgenic FIX levels for more than 10 years in subjects with severe hemophilia B who received scAAV2/8-LP1-Hfixco adeno-associated virus gene therapy. *Blood*, 142, 1056.

המשתתפים פיתחו תגובה חיסונית מתמשכת ברמה גבוהה כנגד מעטפת AAV8 לאחר מתן scAAV2/8-LP1-hFIXco.

מסקנות: ביטוי פקטור 9 (FIX) הטרנסגני נותר יציב לאורך 10 שנים לאחר מתן תוך-וריד של scAAV2/8-LP1-hFIXco, והביא לתועלת קלינית ממושכת עם ירידה משמעותית בשיעור הדימומים השנתי (ABR) ובשימוש בתרכיזי פקטור 9 (FIX).

הגנה ארוכת טווח מפני דימומים, פעילות FIX ממושכת, הפחתת צריכת FIX ופרופיל בטיחות של טיפול גנטי בהמופיליה B: תוצאות מחקר HOPE-B 3 שנים לאחר מתן מנה בודדת של Etranacogene Dezaparvovec במטופלים מבוגרים עם המופיליה B קשה או בינונית-קשה (1055)¹⁸. [למקור](#).

מבוא: בהרצאה בעל-פה ובתקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, דיווחו Pipe et al על נתוני יעילות ובטיחות ארוכי טווח של Etranacogene Dezaparvovec (לשעבר AMT-061, שם מסחרי: Hemgenix) ממחקר HOPE-B, לאורך שלוש שנים לאחר הטיפול. Etranacogene Dezaparvovec היא התרופה הגנטית הראשונה המאושרת לטיפול בהמופיליה B בארה"ב ובאירופה. מדובר בווקטור של נגיף אדנו-אסוציאטיבי מסוג 5 (AAV5), המכיל גן אופטימיזציה קודונים של פקטור 9 (FIX) בגרסת Padua R338L, תחת בקרת פרומוטור ייחודי לכבד (LP-1). מחקר HOPE-B (שלב 3; NCT03569891) הדגים עליונות בהגנה מפני דימומים בהשוואה לטיפול המניעתי הסטנדרטי בפקטור 9, עד 24 חודשים לאחר הטיפול; מעקב ארוך טווח ממשיך משנת המעקב השנייה ואילך.

שיטות: מחקר HOPE-B היה מחקר שלב 3, פתוח, חד-זרועי, בו גברים מבוגרים עם המופיליה B קשה או בינונית-קשה ($\text{FIX} \leq 2\%$), עם או ללא נוגדנים מנטרלים כנגד AAV5, קיבלו מנה בודדת (2×10^{13} gc/kg) של Etranacogene Dezaparvovec, לאחר תקופת מעקב של ≤ 6 חודשים בהם קיבלו טיפול מניעתי שגרתי בפקטור 9. נאספו נתונים על יעילות (שיעור דימומים שנתי מתוקן - ABR, פעילות FIX, צריכת FIX) ועל בטיחות (תופעות לוואי - AEs) בשנה הראשונה, השנייה והשלישית לאחר הטיפול.

תוצאות: מתוך 54 משתתפים שקיבלו Etranacogene Dezaparvovec, השלימו 36 חודשי מעקב. נמצא כי שיעור הדימומים השנתי המתוקן (ABR) הופחת באופן מובהק ב-64% במהלך החודשים 7-36 לאחר הטיפול (ABR ממוצע: 1.52), בהשוואה לתקופת המעקב שלפני הטיפול (ABR ממוצע: 4.17; $P=0.0004$). מספר אירועי הדימום הכולל ירד מ-136 בתקופת המעקב לפני הטיפול ל-55 בשנה הראשונה, 48 בשנה השנייה ו-37 בשנה השלישית לאחר הטיפול. חציון [טווח] הדימומים למשתתף ירד מ-2.0 [0-10] לפני הטיפול, ונשאר יציב ב-0.0 [0-4] בשנה הראשונה, 0.0 [0-10] בשנה השנייה ו-0.0 [0-8] בשנה השלישית. הגנה משופרת מפני דימומים תאמה לרמות פקטור 9 (FIX) האנדוגני שמקורו בגן הטרנסגני. רמות הפעילות הממוצעת של FIX ($\pm$ SD; חציון; טווח) בקרב משתתפים ללא מתן חיצוני של FIX היו 41.5 IU/dL (33.9; 4.7-99.2, $n=50$) בשנה הראשונה, 36.7 ± 19.0 IU/dL (39.9; 5.9-113, $n=50$) בשנה השנייה, ונשמרו יציבות ברמה של 38.6 ± 17.8 IU/dL (36.0; 4.8-80.3, $n=48$) בשנה השלישית לאחר הטיפול. בקרב 51 משתתפים (94%) לא היה צורך בטיפול מניעתי קבוע בפקטור 9 לאחר שלוש שנים. משתתף אחד עם נוגדנים ברמת AAV5 NAb גבוהה במיוחד (1:3212) ומשתתף נוסף שקיבל רק 10% מהמינון המלא

¹⁸ Pipe, S., van der Valk, P., Verhamme, P., Kampmann, P., Leebeek, F. W., Coppens, M., ... & Hermans, C. R. (2023). Long-term bleeding protection, sustained FIX activity, reduction of FIX consumption and safety of hemophilia B gene therapy: results from the HOPE-B trial 3 years after administration of a single dose of etranacogene dezaparvovec in adult patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*, 142, 1055.

נותרו בטיפול מניעתי. משתתף נוסף חווה ירידה ברמות FIX לטווח של 2-5%, חזר לפנוטיפ דימומים פעיל, והחל מחדש בטיפול מניעתי לאחר 30 חודשים. במהלך השנים השנייה והשלישית לאחר הטיפול, 37 משתתפים (70%) ו-39 משתתפים (75%) לא נזקקו לאף עירוי של פקטור 9. הצריכה השנתית הממוצעת של FIX פחתה ב-96% לאורך 3 שנים לאחר הטיפול בהשוואה לתקופת המעקב שלפני הטיפול (ירידה של $P < 0.0001$; $246,763 \text{ IU/kg}$ משתתף; $P < 0.0001$). במהלך 3 השנים שלאחר מתן הטיפול, כל המשתתפים חוו לפחות תופעת לוואי אחת הקשורה לטיפול (TEAE). מתוך 709 אירועים שתועדו, 541 (76%) היו קלים, 137 (19%) היו בינוניים ו-31 (4%) היו חמורים. לא דווחו תופעות לוואי חמורות הקשורות לטיפול. שני אירועים חמורים שתועדו לפני השנה השנייה—מקרה של hepatocellular carcinoma (HCC) ומקרה מוות—נמצאו בלתי קשורים לטיפול לאחר הערכה קלינית. 38 מתוך 54 משתתפים (70%) חוו 96 תופעות לוואי הקשורות לטיפול (TEAEs), כאשר 95% מהן התרחשו במהלך 6 החודשים הראשונים שלאחר הטיפול. תופעת הלוואי השכיחה ביותר הייתה עלייה באנזים ALT (Alanine Transaminase), אשר טופלה בתמיכה עם סטרואידים ב-9 משתתפים (16.7%), למשך ממוצע של 81.4 ימים (SD: 28.6; טווח: 51-130 ימים). לא דווחו מקרי מוות נוספים, לא זוהו מקרים חדשים של HCC, ולא נרשמו אירועים מאוחרים של עליית ALT או אירועים תרומבואמבוליים.

מסקנות: מעקב ארוך טווח ממחקר HOPE-B מראה כי מנה בודדת של Etranacogene Dezaparvovec הביאה לביטוי יציב של FIX Padua ולשיפור משמעותי בהגנה מפני דימומים בהשוואה לטיפול מניעתי בפקטור 9, בקרב משתתפים ללא או עם נוגדנים מנטרלים AAV5 ברמה של $\geq 1:678$, עם פרופיל בטיחות חיובי לאורך שלוש שנים לאחר מתן הטיפול.

מטופלים מבוגרים עם המופיליה B והיסטוריה של זיהום כרוני ב-HCV/HBV שקיבלו טיפול גנטי מכוון-כבד הפגינו הגנה ממושכת מפני דימומים ורמות פעילות FIX יציבות: נתוני יעילות ובטיחות ממחקר HOPE-B שלוש שנים לאחר מתן מנה בודדת של Etranacogene (2258)¹⁹. [למקור](#).

מבוא: בפוסטר ותקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, העריכו von Dryglaski et al את היעילות והבטיחות של Etranacogene Dezaparvovec בקרב תת-האוכלוסייה של משתתפי מחקר-HOPE-B עם היסטוריה של זיהום כרוני ב-HCV ו/או HBV. טיפול גנטי מכוון-כבד באמצעות וקטור נגיף אדנו-אסוציאטיבי רקומביננטי (rAAV) להמופיליה B הפך לאחרונה לאופציה טיפולית מעשית בעולם האמיתי עבור מבוגרים המתמודדים עם מחלות רקע כגון זיהום כרוני בנגיף הפטיטיס C (HCV) ונגיף הפטיטיס B (HBV). המחקר המרכזי HOPE-B (NCT03489291) שלב 3, העריך את הבטיחות והיעילות של Etranacogene Dezaparvovec (CSL222, לשעבר AMT-061), וקטור AAV5 הנושא את הגן המקודד לפקטור 9 (FIX) R338L Padua תחת בקרת הפרומוטור הספציפי לכבד LP-1.

שיטות: משתתפים גברים מבוגרים עם המופיליה B (רמות $\text{FIX} \leq 2\%$) קיבלו מנה בודדת של Etranacogene Dezaparvovec (במינון $2 \times 10^{13} \text{ gc/kg}$), לאחר תקופת lead-in של לפחות 6 חודשים שבהם קיבלו את הטיפול המניעתי הרגיל שלהם בפקטור 9. קריטריוני אי-הכללה רלוונטיים כללו:

- ערכי אנזימי כבד גבוהים פי 2 מהגבול העליון של הנורמה (ULN).

¹⁹ von Dryglaski, A., O'Connell, N., Verhamme, P., Meijer, K., van der Valk, P., Kazmi, R. S., ... & Monahan, P. (2023). Adult Patients with Hemophilia B and with a History of Chronic HCV/HBV Infection Receiving Liver-Directed Gene Therapy Demonstrated Long-Term Bleeding Protection and Sustained FIX Activity: Efficacy and Safety Results from the HOPE-B Trial 3 Years after Administration of a Single Dose of Etranacogene Dezaparvovec. *Blood*, 142, 2258.

- זיהום פעיל ב-HCV RNA חיובי).
- זיהום פעיל ב-HBV DNA או HBV sAg חיובי).
- זיהום HIV בלתי מבוקר.
- פיברוזיס מתקדם בכבד (≥ 9 kPa FibroScan™).

המשתתפים עברו בדיקות אולטרסאונד כבד סדירות, מדידות כימיה בדם, ורמות אלפא-פטופרוטאין (AFP) לצד מעקב אחר ביטוי FIX ושיעורי דימומים. במהלך החודשים הראשונים לאחר הטיפול, עלייה באנזים הכבדי ALT לערכים גבוהים פי 2 מהבסיס או מעל הנורמה טופלה באמצעות פרוטוקול מתן סטרואידים פומי במינון יורד.

תוצאות: מתוך 54 המשתתפים במחקר HOPE-B ל-31 משתתפים (57.4%) הייתה היסטוריה של זיהום כרוני ב-HCV (ללא מחלה פעילה ועם HCV RNA שאינו ניתן לזיהוי). מתוך 31 משתתפים אלה, ל-7 הייתה היסטוריה של זיהום כרוני ב-HBV (HBV DNA לא ניתן לזיהוי, HBV sAg שלילי). 2 משתתפים היו עם HCV/HIV (HIV DNA שלילי, ספירת CD4+ מעל 200 תאים/מיקרוליטר). 2 משתתפים היו עם HBV + HBV (env AB חיובי, HBV sAg שלילי, HBV DNA לא ניתן לזיהוי), ללא HCV וללא HIV. מאפייני אוכלוסיית HCBV (מטופלים עם היסטוריה של HCV/HBV): גיל ממוצע: 50.0 שנים (טווח: 31-75). רמות ALT ממוצעות לפני מתן הטיפול: תקינות במעבדה מרכזית, (ULN=41 U/L) למעט משתתף אחד עם ALT של 48 U/L. ציון FibroScan ממוצע: 5.2 kPa (טווח 2.8-8.0). נוכחות נוגדנים מנטרלים ל-AAV5 (AAV5 Nab): 16 מתוך 33 משתתפי HCBV (48.5%) היו עם נוגדנים מנטרלים קיימים ל-AAV5 בטווח 3,232-8.5, כאשר כל המשתתפים בעלי נוגדנים ברמה ≥ 678 , למעט משתתף אחד עם טיטר של 3,212, שלא ביטא פקטור 9 כלל ונשאר עם טיפול מניעתי קבוע בפקטור 9. משתתף אחד נוסף חזר לטיפול מניעתי קבוע 30 חודשים לאחר קבלת הטיפול הגנטי.

בטיחות: 5 מתוך 33 משתתפי HCBV (15.2%) חוו עלייה באנזים ALT מתוכם 4 מטופלים (12.1%) טופלו בסטרואידים פומיים. נצפתה הופעת קרצינומה הפטוצלולרית (HCC) במשתתף אחד, אך לאחר אנליזה מולקולרית נקבע כי האירוע אינו קשור לטיפול ב-Etranacogene Dezaparvovec.

יעילות: ביטוי פקטור 9 (FIX) נותר יציב לאורך 36 חודשים לאחר קבלת מנה יחידה של CSL222. היסטוריה של זיהום כרוני ב-HCV/HB לא השפיעה על ביטוי FIX. לאחר הוצאת המשתתף עם AAV5 Nab בטיטר 3,212, נמצא כי שיעור הדימומים השנתי (ABR) ירד ב-69% בהשוואה לתקופת הטיפול המניעתי הקודם (יחס שיעור הדימומים: 0.31 [95% CI: 0.13-0.72]), וההשפעה נמשכה מ-7 חודשים ועד 36 חודשים לאחר הטיפול.

מסקנות: מרבית משתתפי מחקר HOPE-B היו מבוגרים עם היסטוריה של זיהום כרוני ב-HCV ו/או HBV, ללא מחלה ויראלית פעילה או עדות לפיברוזיס כבד מתקדם. בקרב אוכלוסיית HCBV, נמצא פרופיל בטיחות ויעילות חיובי עם שמירה על ביטוי FIX לאורך זמן, ירידה משמעותית בשיעור הדימומים השנתי (ABR), ושימור ההשפעה הקלינית של Etranacogene Dezaparvovec לאורך 3 שנים לאחר מתן מנה בודדת.

יעילות ובטיחות של Fidanacogene Elaparvovec בקרב מבוגרים עם המופיליה B בינונית-קשה או קשה: תוצאות ממחקר שלב 3 BENE-2 לטיפול גנטי²⁰. [למקור](#).

מבוא: בתקציר שהוצג בכנס ISTH ופורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis באוקטובר 2023, העריכו Cuker et al את היעילות והבטיחות של Fidanacogene Elaparvovec (שם מסחרי: Beqvez) בקרב מטופלים עם המופיליה B בדרגה בינונית-קשה או קשה. Fidanacogene Elaparvovec (PF-06838435, בעבר SPK-9001) הוא וקטור גנטי מבוסס נגיף אדנו-אסוציאטיבי (AAV), המעביר את הוריאנט הפעיל-גבוה של פקטור 9 (FIX-R338L) לטיפול בהמופיליה B.

שיטות: מחקר (NCT03861273) BENE-2 הוא מחקר שלב 3, פתוח-תווית וחד-זרועי, אשר כלל גברים מבוגרים עם המופיליה B (FIX:C ≤ 2 IU/dL) שקיבלו לפחות 6 חודשי טיפול מניעתי בפקטור 9 לפני מתן מינון של 5e11 vg/kg של Fidanacogene Elaparvovec. היעד המרכזי היה אי-נחיתות של שיעור הדימומים השנתי המתקן (ABR) עבור כלל הדימומים (מטופלים ולא מטופלים) בין שבוע 12 לחודש 15 לאחר ההזרקה, בהשוואה לתקופת הטיפול המניעתי טרם קבלת הטיפול הגנטי. היעדים המשניים העיקריים כללו רמות FIX, ABR עבור דימומים שטופלו, וקצב ההזרקות השנתי. יעדים משניים נוספים כללו צריכת FIX שנתי, ABR לפי סוגי דימומים (למשל דימומים ספונטניים), ותדירות הדימומים למפרקי מטרה. נרשמו גם תופעות לוואי (AEs). המשתתפים סיפקו הסכמה מדעת, והמחקר אושר על ידי ועדות האתיקה והרגולציה הרלוונטיות.

תוצאות: 45 משתתפים (חציון גיל: 29 שנים [טווח: 18-62]) קיבלו את Fidanacogene Elaparvovec. שיעור הדימומים השנתי (ABR) פחת ב-71% לאחר קבלת הטיפול, בהשוואה לתקופת הטיפול המניעתי הקודם (ABR ממוצע: 1.3 לעומת 4.4; $P < 0.0001$) ונשאר יציב לאורך זמן (0.4 לאחר 3 שנים; $n=21$). רמות FIX ממוצעות (נמדדו בשיטות SynthASil, Actin-FSL, Chromogenic) היו 27.5% בחודש 15 ונותרו יציבות עד חודש 24. 28 משתתפים (62%) קיבלו קורטיקוסטרואידים עקב חשד לתגובה חיסונית. לא דווחו מקרי מוות, תופעות לוואי חמורות הקשורות לעירוי, אירועים תרומבוטיים או התפתחות נוגדנים (inhibitors) נגד FIX.

מסקנות: Fidanacogene Elaparvovec הביא לביטוי אנדוגני של פקטור 9 (FIX) בקרב מטופלים עם המופיליה B בינונית-קשה או קשה, מה שהוביל לירידה משמעותית בשיעור הדימומים, תוך שמירה על פרופיל בטיחות נסבל היטב.

אפיון קבוצת מטופלים עם המופיליה B שטופלו ב-Fidanacogene Elaparvovec במסגרת מחקר שלב 3 BENE-2 וחזרו לטיפול מניעתי בפקטור 9 (2257)²¹. [למקור](#).

מבוא: בפוסטר ותקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, תיארו Frenzel et al את המאפיינים של המשתתפים שחזרו לטיפול מניעתי (RTP) לאחר טיפול ב-Fidanacogene Elaparvovec. Fidanacogene Elaparvovec (שם מסחרי: Beqvez, PF-06838435, בעבר SPK-9001) היא תרפיה גנית

²⁰ Cuker, A., Alzahrani, H., Astermark, J., Frenzel, L., Katsarou, O., Kavakli, K., ... & Rupon, J. (2023). Efficacy and safety of fidanacogene elaparvovec in adults with moderately severe or severe hemophilia B: results from the phase 3 BENE-2 gene therapy trial. Res Pract Thromb Haemost, 7(Suppl 2), 100452.

²¹ Frenzel, L., Kavakli, K., Klamroth, R., Chiou, S. S., Shapiro, A. D., Sun, P., ... & Rupon, J. (2023). Characterizing a cohort of patients with hemophilia B treated with fidanacogene elaparvovec from the phase 3 BENE-2 study who returned to factor IX prophylaxis. Blood, 142, 2257.

מבוססת נגיף אדנו-אסוציאטיבי (AAV), אשר מיועדת להעביר גן מתוקן של פקטור 9 אנושי (FIX) עם מוטציית FIX-R338L, במטרה להביא לייצור אנדוגני של FIX בקרב מטופלים עם המופיליה B. עד כה, 45 משתתפים עם המופיליה B בדרגה קשה עד בינונית-קשה ($\text{FIX:C} \leq 2\%$) קיבלו טיפול ב-Fidanacogene Elaparvovec כחלק ממחקר שלב 3 BENEGENE-2 (NCT03861273). מתוך 45 המשתתפים, 6 חזרו לטיפול מניעתי בפקטור 9 לאחר תגובה ראשונית לטיפול.

שיטות: משתתפים עם רמות בסיסיות של פקטור 9 ($\text{FIX} \leq 2\%$) קיבלו מינון חד-פעמי של 5×10^{11} vg/kg Fidanacogene Elaparvovec (וריאנט AAVrh74) כחלק ממחקר שלב 3 (N=45). המשתתפים הפסיקו טיפול מניעתי לאחר עירוי הווקטור (למעט משתתף אחד שהמשיך בטיפול למשך שבועיים נוספים לאחר העירוי). חזרה לטיפול מניעתי הייתה בהתאם להנחיות הפרוטוקול ועל פי שיקול דעתו של החוקר, כאשר הקריטריונים לחזרה כללו: ≤ 2 מדידות עוקבות של $\text{FIX} \leq 2\%$ שנעשו בהפרש של לפחות שבועיים, ≤ 2 אירועי דימום ספונטניים למפרקים בתוך 4 שבועות, או ≤ 3 דימומים ספונטניים (מפרקיים ולא מפרקיים) באופן כללי.

תוצאות: לפני מתן Fidanacogene Elaparvovec, כל 45 המשתתפים השלימו לפחות 6 חודשי טיפול מניעתי כחלק ממחקר ההובלה BENEGENE-1 (NCT03587116). הגיל הממוצע (טווח) של כלל המשתתפים היה 33.2 שנים (18–62), בעוד שהגיל הממוצע של 6 המשתתפים שחזרו לטיפול מניעתי היה 28.3 שנים (18–47), כאשר 4 מתוכם היו מתחת לגיל 30. המשתתפים בקבוצת RTP היו בעלי מאפיינים דמוגרפיים (אזור גיאוגרפי, גזע, משקל) הדומים לשאר אוכלוסיית המחקר. כל משתתפי RTP הגיבו בתחילה לטיפול הגני, כאשר רמות השיא של FIX שנמדדו היו $< 5\%$, עם ערכים שנעו בין 7%–22.1% לפי One-stage Actin-FSL ובין 18.3%–45.5% לפי One-stage Synthasil, בטווח שבין 36 ל-97 ימים לאחר העירוי. משך הזמן מהעירוי ועד החזרה לטיפול מניעתי נע בין 155 ל-623 ימים. הסיבות לדיווח על חזרה לטיפול מניעתי: 5 משתתפים חזרו לטיפול מניעתי עקב ירידה ברמות FIX, כאשר 1 מהם היה עם היסטוריה של דימום תוך-גולגולתי. משתתף אחד חזר לטיפול מניעתי עקב עלייה במספר אירועי הדימום. 5 מתוך 6 המשתתפים שחזרו לטיפול מניעתי חוו לפחות אירוע דימום אחד לפני חידוש הטיפול המניעתי. טיפול בסטרואידים ותגובת מערכת החיסון: כל משתתפי RTP קיבלו לפחות מחזור אחד של טיפול בסטרואידים בשל תגובה חיסונית תאית משוערת. רמות ALT היו בטווח של פי 1–2 מהגבול העליון של הנורמה (ULN). לשני משתתפי RTP בוצעה בדיקת ELISPOT (סמוך למועד תחילת הסטרואידים), ושניהם נמצאו שליליים לנוכחות פפטידים של קפסיד. לעומת זאת, 4 משתתפים שקיבלו סטרואידים אך לא חזרו לטיפול מניעתי נמצאו חיוביים לנוכחות פפטידים של קפסיד.

מסקנות: ששת המשתתפים שחזרו לטיפול מניעתי לאחר קבלת Fidanacogene Elaparvovec הגיבו לטיפול בתחילה, אך חוו ירידה הטרוגנית ברמות FIX. מספר המשתתפים המוגבל והיעדר דפוס עקבי במאפיינים הדמוגרפיים מקשים על זיהוי גורמי סיכון פוטנציאליים לחזרה לטיפול מניעתי. למרות שכל משתתפי RTP קיבלו טיפול בסטרואידים, לא כל המשתתפים שקיבלו סטרואידים נדרשו לשוב לטיפול מניעתי ב-FIX. טרם זוהו גורמים מנבאים לאובדן תגובה לטיפול, ונדרש מחקר נוסף לזיהוי גורמים הקשורים לעלייה בסיכון לחזרה לטיפול מניעתי.

3.2.3 תכשירים עוקפי קרישה

יעילות ובטיחות של Eptacog Beta (שם מסחרי: Cevenfacta) בקרב מטופלים בתת-משקל, במשקל תקין ובעלי עודף משקל/השמנת יתר עם המופיליה A או B ונוגדנים²². [למקור](#).

מבוא: בתקציר שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis באוגוסט 2023, העריכו Srivastava et al את היעילות והבטיחות של Eptacog Beta (שם מסחרי: Cevenfacta) בטיפול באירועי דימום (BEs) בדרגה קלה עד בינונית, תוך שימוש בפרוטוקולי מינון של 75 ו-225 µg/kg בחולים בתת-משקל ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$), במשקל תקין ($BMI 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$), ובעלי עודף משקל או השמנת יתר ($BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$) עם המופיליה A או B ונוגדנים (PwHABI), במסגרת מחקר PERSEPT 1. הערכת היעילות התבצעה 12 ו-24 שעות לאחר המנה הראשונה של Eptacog Beta. השמנת יתר היא תופעה שמכבידה על ההתמודדות עם המופיליה, ושכיחותה בקרב מטופלים אלו עלולה לעלות במקביל לעלייה בשכיחות ההשמנה באוכלוסייה הכללית. Eptacog Beta הוא פקטור a8 (FVIIa) רקומביננטי, אשר הוכח כיעיל ובטוח לטיפול ולשליטה באירועי דימום בקרב מטופלים עם המופיליה A או B ונוגדנים בגילאי 12 ומעלה.

שיטות: מחקר PERSEPT 1 היה מחקר פאזה 3 מרכזי (NCT02020369), גלובלי, פרוספקטיבי ופתוח, שנערך בעיצוב מוצלב אקראי. המחקר כלל 27 מטופלים בגילאי 12 ומעלה, אשר טופלו ב-465 אירועי דימום קלים עד בינוניים. במסגרת המחקר, אירועי דימום טופלו תחילה במינון 75 או 225 µg/kg של Eptacog Beta, ולאחר מכן ניתן מינון נוסף כל 3 שעות (75 µg/kg IDR) או כל 9 שעות (225 µg/kg IDR) לפי הצורך. הצלחה טיפולית הוגדרה כשליטה מלאה בדימום, עם הערכת המוסטאזיס של "מצוין" או "טוב", ללא צורך במתן נוסף של Eptacog Beta, שימוש בחומרי קרישה חלופיים, במנות דם, או החמרה בכאב לאחר ההערכה הראשונה של "מצוין" או "טוב".

תוצאות: 8 מטופלים בתת-משקל טופלו ב-193 אירועי דימום. 12 מטופלים במשקל תקין טופלו ב-198 אירועי דימום. 7 מטופלים בעודף משקל/השמנת יתר טופלו ב-74 אירועי דימום. לאחר 12 שעות, שיעור ההצלחה בטיפול היה גבוה יותר באופן מובהק ($p < 0.01$) במינון 225 µg/kg לעומת 75 µg/kg בקבוצות המשקל התקין והעודף/השמנה. לאחר 24 שעות, כמעט כל אירועי הדימום טופלו בהצלחה בכל קבוצות ה-BMI: 89%-98% הצלחה במינון 75 µg/kg IDR, 98%-100% הצלחה במינון 225 µg/kg IDR.

בטיחות: 6 תופעות לוואי הקשורות לטיפול (TRAEs) נצפו בקבוצת המשקל התקין (4 מקרים של אי-נוחות באתר ההזרקה ו-2 מקרים של המטומה באתר ההזרקה), 1 תופעת לוואי (חום גוף מוגבר) דווחה בקבוצת תת-המשקל. כל תופעות הלוואי היו קלות ונפתרו. לא דווחו אירועים תרומבואמבוליים, תגובות אלרגיות, תגובות יתר רגישות או תגובות אנפילקטיות, ולא זוהו נוגדנים מנטרלים כנגד Eptacog Beta באף אחת מקבוצות ה-BMI.

מסקנות: המינון של 225 µg/kg הראה יעילות גבוהה יותר לאחר 12 שעות לעומת המינון של 75 µg/kg בקבוצות המשקל התקין והעודף/השמנה. Eptacog Beta נסבל היטב בכל קבוצות ה-BMI, ולא נצפו אירועים תרומבואמבוליים גם בקרב מטופלים עם עודף משקל או השמנת יתר. בהתבסס על היעילות

²² Rafique, A., Srivastava, A., Abajas, Y., Acharya, S., Ahuja, S., Román, M. T. Á., ... & Meeks, S. (2023). HTRS2023. O8C. 2 Eptacog beta efficacy and safety in underweight, normal weight, and overweight/obese persons with hemophilia A or B and inhibitors. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7, 100219.

הגבוהה שנצפתה לאחר 24 שעות, Eptacog Beta מהווה אפשרות טיפול חשובה למטופלים עם המופיליה A או B ונוגדנים, בכל קבוצות ה-BMI.

3.2.4 תכשירים מייצבים

טיפול מניעתי בתת-עור של Concizumab בחולי המופיליה A או B עם נוגדנים: יעילות, בטיחות וציון פעילות גופנית – ניתוח ראשוני ממחקר שלב 3 Explorer7²³. [למקור](#).

מבוא: בתקציר שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis באוגוסט 2023, העריכו Wheeler et al את הבטיחות והיעילות של טיפול מניעתי (PPX) ב-Concizumab (שם מסחרי: Alhemo), והשוו את רמת הפעילות הגופנית ואת המדדים הבריאותיים בחולי המופיליה A או B עם נוגדנים (HAWI, HBWI) שטופלו ב-PPX לעומת אלו שלא קיבלו טיפול מניעתי. Concizumab הוא נוגדן חד-שבטי רקומביננטי המעכב את החלבון Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ומהווה טיפול מניעתי בתת-עור למטופלים עם המופיליה A או B עם נוגדנים.

שיטות: במחקר Explorer7, המטופלים חולקו באקראי ביחס של 1:2 לאחת משתי זרועות: זרוע ללא טיפול מניעתי (זרוע 1 – n=19) או זרוע טיפול מניעתי ב-Concizumab (זרוע 2 – n=33). בנוסף, מטופלים הוקצו לזרועות לא-אקראיות של טיפול מניעתי ב-Concizumab (זרועות 3-4 – n=82). לאחר שהיית המחקר בעקבות אירועים תרומבואמבוליים לא קטלניים, כלל המטופלים בזרועות ה-PPX קיבלו מינון העמסה של 1.0 מ"ג/ק"ג, ולאחריו מינון אחזקה יומי של 0.2 מ"ג/ק"ג החל מהיום השני. שלב המחקר המרכזי הושלם לאחר 24 שבועות (זרוע 1) או 32 שבועות (זרועות 2-4), ולאחריו כלל המטופלים קיבלו טיפול מניעתי ב-Concizumab בשלב ההארכה. תופעות לוואי תועדו על ידי החוקרים או המטופלים. שיעור הדימומים השנתי (ABR) חושב באמצעות מודל רגרסיה בינומית שלילית, תוך התחשבות בסוג ההמופיליה, סוג הטיפול שלפני תחילת המחקר, ותדירות הדימומים. נתוני פעילות גופנית נאספו על ידי מעקב באמצעות חישן אישי מתחילת המחקר ועד לסיומו. נתוני קו הבסיס נלקחו ממחקר Explorer6 (כאשר היה רלוונטי), או נמדדו בין ביקורים 1 ו-2, לפני או אחרי שהיית המחקר. ניתוח השינוי בפעילות הגופנית בוצע באמצעות ניתוח שונות (ANCOVA). נתוני מדדים בריאותיים נאספו באמצעות יומן אלקטרוני חודשי שמולא על ידי המטופלים.

תוצאות: אחוז המטופלים שלא חוו דימומים שטופלו במהלך 24 השבועות הראשונים של המחקר עמד על 5.3% בקבוצת הלא-PPX לעומת 40.4% בקבוצת ה-PPX ב-Concizumab. שיעור הדימומים השנתי הממוצע (ABR) עבור דימומים ספונטניים וטראומטיים שטופלו עמד על 11.8 (רווח סמך 95%: 7.03-19.86) ללא PPX, לעומת 1.7 (רווח סמך 95%: 1.01-2.87) עם PPX, עם יחס ABR של 0.14 (-0.07-0.29). לאחר שכלל המשתתפים עברו לטיפול מניעתי ב-Concizumab, חציון שיעור הדימומים השנתי היה 0.0. לא נרשמו אירועים תרומבואמבוליים לאחר חידוש הטיפול ב-Concizumab. בזרוע 2 נצפתה עלייה באחוז הזמן שבו המטופלים היו פעילים גופנית במהלך שעות הערות, בהשוואה לזרוע 1 (הבדל ממוצע מוערך [רווח סמך 95%]: 4.41% [0.38-8.44] עבור פעילות מתונה-נמרצת ו-4.18% [0.15-8.24] עבור פעילות מתונה).

²³ Wheeler, A. P., Windyga, J., Porstmann, T., & Ostrow, V. (2023). HTRS2023. O8C. 1 Subcutaneous concizumab prophylaxis in patients with hemophilia A or B with inhibitors: efficacy, safety, and physical activity score, primary analysis from the phase 3 explorer7 trial. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7, 100218.

מסקנות: המסקנות שהציגו החוקרים הן כי טיפול מניעתי יומי ב-Concizumab מפחית באופן משמעותי את תדירות אירועי הדימום בקרב מטופלים עם המופיליה A או B עם נוגדנים בהשוואה למטופלים שלא קיבלו טיפול מניעתי. כמו כן, הטיפול נמצא בטוח ונסבל היטב. נמצא כי מטופלים שקיבלו Concizumab בילו אחוז גבוה יותר מזמן הערות שלהם בפעילות גופנית מתונה או מתונה-נמרצת, ולא נמצאו הבדלים מובהקים במדדים בריאותיים בין מטופלים שקיבלו PPX לבין אלו שלא.

יעילות ובטיחות הטיפול המניעתי ב-Concizumab בקרב מטופלים עם המופיליה A או B ללא נוגדנים: תוצאות לאחר 56 שבועות ממחקר שלב 3 explorer8 (2609)²⁴. [למקור](#).

מבוא: בפוסטר ותקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, העריכו Astermark et al את היעילות והבטיחות ארוכת הטווח של הטיפול המניעתי היומי ב-Concizumab (שם מסחרי: Alhemo) בקרב מטופלים עם המופיליה A או Concizumab (HA/HB). הוא נוגדן חד-שבטי המעכב את מסלול גורם הרקמה (TFPI) ומפותח כטיפול מניעתי תת-עורי חד-יומי עבור כל תת-הסוגים של המופיליה. מוצגות תוצאות נקודת החיתוך ב-56 שבועות מתוך מחקר explorer8 (NCT04082429; שלב 3), מחקר פרוספקטיבי, רב-מרכזי ופתוח תווית, בקרב מטופלים עם המופיליה A או B ללא נוגדנים, בנוסף לתוצאות נקודת החיתוך המאשרת (CACO) ב-32 שבועות שפורסמו בעבר (Chowdary P et al. ISTH 2023, OC) (59.1).

שיטות: גברים (12 שנים) עם המופיליה A או B הוקצו באופן אקראי 1:2 לטיפול ללא מניעה (זרוע 1; 24 שבועות) או לטיפול מניעתי ב-Concizumab (זרוע 2; ≤ 32 שבועות), או שובצו לזרועות לא אקראיות של טיפול מניעתי ב-Concizumab (זרועות 3 ו-4; ≤ 32 שבועות). לאחר החלק המרכזי של המחקר (24 שבועות לזרוע 1), מטופלים בזרוע 1 יכלו לעבור לטיפול מניעתי ב-Concizumab. לאחר חידוש המחקר בעקבות השהייתו עקב אירועים תרומבואמבוליים, מטופלים שקיבלו Concizumab קיבלו מינון העמסה של 1.0 מ"ג/ק"ג ביום 1, ולאחר מכן מינון יומי של 0.20 מ"ג/ק"ג החל מיום 2, עם אפשרות להתאמה ל-0.15 או 0.25 מ"ג/ק"ג בהתאם לרמות Concizumab בפלסמה לאחר שבוע 4. ההערכות בנקודת החיתוך ב-56 שבועות כללו יעילות, בטיחות, פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה. ניתנה הסכמה מדעת ואושרה ועדת האתיקה הרלוונטית.

תוצאות: המחקר כלל 148 מטופלים (HA: n=82; HB: n=66), מהם 21 הוקצו אקראית לזרוע ללא טיפול מניעתי (זרוע 1: HA, n=9; HB, n=12), 42 לזרוע טיפול מניעתי ב-Concizumab (זרוע 2: HA, n=18; HB, n=24), ו-85 נוספים הוקצו לזרועות טיפול מניעתי לא אקראיות (זרועות 3 ו-4). לאחר החלק המרכזי של המחקר, 17 מטופלים מזרוע 1 עברו לטיפול מניעתי ב-Concizumab וקיבלו את אותו משטר מינונים כמו מטופלים בזרועות 2-4. בסך הכול, 132 מטופלים (HA: n=73; HB: n=59) השלימו את נקודת החיתוך ב-56 שבועות. החציון הכולל (טווח בין-רבעוני) של שיעור הדימומים השנתי (ABR) בקרב מטופלים שקיבלו Concizumab בזרועות 1-4 היה 1.7 (0.0-4.5) בהמופיליה A ו-2.8 (0.0-6.4) בהמופיליה B. ממצאים אלו נתמכו גם בהערכות היעילות המשניות. לאחר חידוש הטיפול, לא דווחו אירועים תרומבואמבוליים. דווחו 30 תופעות לוואי חמורות (AEs) ב-20 מטופלים בנקודת החיתוך ב-56 שבועות. כפי שדווח בעבר ב-CACO, מטופל אחד חווה אירוע לוואי חמור עם תוצאה קטלנית (דימום תוך-בטני), ו-6 מטופלים הפסיקו

²⁴ Astermark, J., Apte, S., Lyu, C. J., Nielsen, A. R. H., Trakymiene, S. S., Zaw, J. J. T., ... & Eichler, H. (2023). Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with hemophilia A or B without inhibitors: 56-Week cut-off results of the Phase 3 explorer8 study. *Blood*, 142, 2609.

את הטיפול ב-Concizumab עקב תופעות לוואי. שיעור תגובות באתר ההזרקה היה דומה לזה שנצפה ב-CACO. לא דווחו תגובות רגישות יתר, ונוגדנים ברמה נמוכה כנגד Concizumab זוהו ב-21 מטופלים, ללא השפעה נראית לעין על שיעור הדימומים או תופעות הלוואי. רמות Concizumab בפלסמה נותרו יציבות לאורך זמן, כמו גם רמות TFPI החופשי ורמות השיא של תרומבין.

מסקנות: הטיפול המניעתי ב-Concizumab הדגים יעילות ממושכת (≤ 1 שנה) בקרב מטופלים מבוגרים ומתבגרים עם המופיליה A או B בנקודת החיתוך ב-56 שבועות, בהתאם לממצאים שנצפו בנקודת החיתוך המאשרת Concizumab (CACO). נחשב בטוח ונסבל היטב בקרב מטופלים עם המופיליה A או B.

הליכים כירורגיים ותוצאות המוסטזיס בקרב מטופלים עם המופיליה שקיבלו טיפול מניעתי ב-Concizumab במהלך מחקרי שלב 3 explorer7 ו-explorer8 (30)²⁵. [למקור](#).

מבוא: בהרצאה בעל-פה שהוצגה בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, הציגו Chan et al סקירה של ההליכים הכירורגיים שבוצעו עד נקודת החיתוך של 56 שבועות בקרב מטופלים שקיבלו טיפול מניעתי ב-Concizumab (שם מסחרי: Alhemo) במסגרת מחקרי explorer7 ו-Concizumab. explorer8 הוא נוגדן חד-שבטי המעכב את מעכב מסלול גורם הרקמה (TFPI) ופותח כטיפול מניעתי תת-עורי יומי לכלל סוגי ההמופיליה. מחקרי שלב 3 explorer7 (NCT04083781) ו-explorer8 (NCT04082429) בחנו את היעילות והבטיחות של טיפול מניעתי ב-Concizumab בקרב מטופלים עם המופיליה A או B עם נוגדנים (HAwI/HBwI, מחקר explorer7) או ללא נוגדנים (HA/HB, מחקר explorer8).

שיטות: מטופלים בשני המחקרים קיבלו ללא טיפול מניעתי (זרוע 1) או טיפול מניעתי ב-Concizumab (זרועות 2–4), בהתאם למשטר הטיפול שקיבלו לפני תחילת המחקר. לאחר החלק העיקרי של המחקר, כל המטופלים (זרועות 1–4) יכלו להמשיך לחלק ההארכה של המחקר ולקבל טיפול מניעתי ב-Concizumab למשך עד 136 שבועות. התקבל אישור מהוועדה האתית והמטופלים נתנו הסכמה מדעת. במהלך מחקרי explorer7 ו-explorer8, התאפשר לבצע הליכים כירורגיים מינוריים (שהוגדרו כהליכים פולשניים שבהם מבוצעת מניפולציה רק על העור, ריריות או רקמות חיבור שטחיות), בהתאם לשיקול דעתו של החוקר. ניתוחים גדולים מתוכננים לא היו מותרים, ובמקרים של ניתוחים גדולים דחופים הומלץ על הפסקת הטיפול ב-Concizumab. הנתונים על ניתוחים מינוריים ומקרי חירום של ניתוחים גדולים נאספו עד נקודת החיתוך של 56 שבועות. השימוש המקומי/טופיקלי בתכשירים אנטי-פיברינוליטיים הותר במהלך ההליכים בשני המחקרים (מתן סיסטמי בודד הותר לאחר הערכת יחס תועלת-סיכון), והמטופלים שעברו ניתוחים מינוריים המשיכו לקבל טיפול מניעתי ב-Concizumab ללא שינוי במינון במהלך התקופה הפרי-ניתוחית.

תוצאות: במהלך שני המחקרים, 278 מטופלים קיבלו טיפול מניעתי ב-Concizumab. מתוכם, 30 מטופלים עברו ניתוח מינורי, כולל 6 מתבגרים (20.0%) בגילאי 12–17 ו-24 מבוגרים (80.0%) בגילאי 18–64. מתוך המטופלים שעברו ניתוח מינורי: 9 (30.0%) היו עם המופיליה A, 10 (33.3%) היו עם המופיליה B, 7 (23.3%) היו עם המופיליה A עם נוגדנים (HAwI), 4 (13.3%) היו עם המופיליה B עם נוגדנים (HBwI). בנוסף, 4 מטופלים עברו גם ניתוחים גדולים וגם ניתוחים מינוריים, ו-2 מטופלים עברו רק ניתוחים גדולים. בסך הכול, 32 מטופלים עברו 44 הליכים כירורגיים. ההליכים שבוצעו בקרב מטופלים שקיבלו טיפול

²⁵ Chan, A. K., Barnes, C., Mathias, M., Linari, S., Jaime, F. J. L., Poulsen, L. H., ... & Matsushita, T. (2023). Surgical Procedures and Hemostatic Outcome in Patients with Hemophilia Receiving Concizumab Prophylaxis during the Phase 3 explorer7 and explorer8 Trials. *Blood*, 142, 30.

מניעת ב-Concizumab כללו מגוון ניתוחים מינוריים, לרבות עקירות שיניים, טיפולי שיניים נוספים, הסרת פורט, קולונוסקופיה, ארתרודזיס (קיבוע מפרק) והרחבת שופכה. במהלך מחקרי explorer7 ו-explorer8 דווחו 6 ניתוחים גדולים, בהם: ארתרופתיה בירך שמאל, ניקוז המטומה, שבר בצוואר הירך הימני, החלפת ברך מלאה, ארתרופתיה בקרסול ימין, לפרוסקופיה אבחנתית עם ניקוז דם מהחלל הבטני. הניתוחים הגדולים בוצעו בקרב 1 מטופל עם המופיליה 2, A מטופלים עם המופיליה 1, B מטופל עם המופיליה A עם נוגדנים (HAWI) ו-2 מטופלים עם המופיליה B עם נוגדנים (HBWI). אירועי דימום קשורים להליכים כירורגיים (מינוריים וגדולים) דווחו ב-30 מקרים בקרב 24 מטופלים. ב-15 מטופלים דווחו 17 אירועי דימום שטופלו, כאשר 12 מתוכם עברו פרוצדורה דנטלית. אירועי דימום נוספים שטופלו אירעו בעקבות הסרת פורט וביצוע ונטוסקציה (venesection).

מסקנות: הליכים כירורגיים מינוריים בוצעו בכ-11% מהמטופלים שקיבלו טיפול מניעתי ב-Concizumab במהלך מחקרי explorer7 ו-explorer8. מרבית ההליכים היו טיפולי שיניים, ורוב אירועי הדימום הקשורים לניתוחים היו קלים עד מתונים. באופן כללי, ניתוחים מינוריים ניתן לבצע בבטחה בקרב מטופלים עם המופיליה המטופלים בפרוטוקול מניעתי של Concizumab.

השפעת הטיפול המניעתי ב-Concizumab על מפרקים מטרה, היעלמותם ואירועי דימום במפרקים בקרב מטופלים עם המופיליה A או B עם או ללא נוגדנים במחקרי שלב 3 (284).²⁶ [למקור](#).

מבוא: בהרצאה בעל-פה שהוצגה בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, העריכו Young et al את ההשפעה של טיפול מניעתי ממושך (56 שבועות) ב-Concizumab (שם מסחרי: Alhemo) על מפרקי מטרה, היעלמותם, ואירועי דימום במפרקים בקרב מטופלים עם המופיליה A או B עם או ללא נוגדנים. Concizumab הוא נוגדן חד-שבטי רקומביננטי המעכב את חלבון מעכב מסלול TFPI ומפותח כטיפול מניעתי תת-עורי חד-יומי למטופלים עם המופיליה עם או ללא נוגדנים. לטיפול זה יש פוטנציאל להיות אחת מהאפשרויות התת-עוריות הראשונות עבור המופיליה B. אירועי דימום חוזרים במפרקים עלולים להוביל לארתרופתיה המופילית ולהפחתת איכות החיים של מטופלים עם המופיליה (van Vulpen LFD et al. (Haemophilia. 2018; 24 Suppl 6:44-49). המחקר מציג נתונים על מפרקי מטרה, היעלמותם, ואירועי דימום מפרקיים בקרב מטופלים עם המופיליה A או B עם (HAWI או HBWI) וללא נוגדנים (HA או HB), מהמחקרים הקליניים שלב 3 (NCT04083781) explorer7 ו-explorer8 (NCT04082429), בנקודת החיתוך של 56 שבועות.

שיטות: לאחר קבלת הסכמה מדעת ואישור ועדת האתיקה, מטופלים בשני המחקרים נחשפו לטיפול ללא מניעה (זרוע 1) או לטיפול מניעתי ב-Concizumab (זרועות 2–4), בהתאם למשטר הטיפולי שלהם לפני תחילת המחקר. לאחר השלמת שלב המחקר העיקרי, כל המטופלים (זרועות 1–4) יכלו להמשיך בחלק ההארכה של המחקר ולקבל טיפול מניעתי ב-Concizumab למשך עד 136 שבועות. עם חידוש הטיפול לאחר השהיה עקב אירועים תרומבואמבוליים, המטופלים קיבלו מינון העמסה של 1.0 mg/kg ביום הראשון, ואחריו מינון יומי ראשוני של 0.20 mg/kg החל מהיום השני, עם אפשרות להתאמה ל-0.15 או 0.25 mg/kg בהתאם לריכוז הפלזמטי של Concizumab לאחר 4 שבועות. הנתונים המוצגים כאן מבוססים על נקודת החיתוך של 56 שבועות, שהוגדרה כנקודה שבה כל המטופלים השלימו ביקור לאחר 56 שבועות.

²⁶ Castaman, G., Abraham, A., Angchaisuksiri, P., Martinez, L. V., Nogami, K., Sathar, J., ... & Young, G. (2023). The effect of concizumab prophylaxis on target joints, resolution and joint bleeds in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors in phase 3 clinical trials. Blood, 142, 284.

או הפסיקו את הטיפול לצמיתות. שיעור הדימומים השנתי (ABR) של אירועי דימום במפרקים הוערך עבור כלל המטופלים. מפרקי מטרה שנצפו בתחילת המחקר סווגו לפי קבוצות גיל, ונבדקה גם היעילותם במהלך המחקר. מפרק מטרה הוגדר כשלושה או יותר אירועי דימום ספונטניים במפרק יחיד בטווח של 6 חודשים רצופים, והוגדר כהיעלמות כאשר נרשמו ≥ 2 אירועי דימום במפרק במהלך 12 החודשים האחרונים של החשיפה (Blanchette VS et al. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935–1939).

תוצאות: בסך הכול, 144 מטופלים עם המופיליה A או B ו-127 מטופלים עם HAwI או HBwI נחשפו לטיפול מניעתי ב-Concizumab עד נקודת החיתוך של 56 שבועות. לאחר חידוש הטיפול, 144 מטופלים עם HA או HB ו-112 מטופלים עם HAwI או HBwI שובצו למשטר המינון החדש של Concizumab, כאשר רובם היו מבוגרים (HA + HB: 105; HAwI + HBwI: 72), חלקם מתבגרים (12–17 שנים) (HA + HB: 36; HAwI + HBwI: 40), ומיעוטם היו קשישים/קשישים מאוד (84–65 שנים) (HA + HB: 3; HAwI + HBwI: 0). מטופלים שהיו עם לפחות מפרק מטרה אחד בתחילת המחקר (HA + HB: 45/108; מתבגרים), מתבגרים [18/36]; HAwI + HBwI: 35/72], מתבגרים [20/40] דיווחו בעיקר על מפרקי מטרה בקרסול, במרפק ובברך, ומספר מצומצם מהם דיווחו על מפרקי מטרה בירך ובכתף. מתוך מטופלים שנחשפו לטיפול מניעתי ב-Concizumab למשך לפחות 12 חודשים, 49 מטופלים עם HA או HB דיווחו על סך של 80 מפרקי מטרה בתחילת המחקר, מהם 69 (86.3%) נפתרו עד לנקודת החיתוך של 56 שבועות. 49 מטופלים עם HAwI או HBwI דיווחו על 85 מפרקי מטרה בתחילת המחקר, מהם 78 (91.8%) נפתרו עד לנקודת החיתוך. רוב מפרקי המטרה נפתרו תוך 12 חודשים מהתחלת הטיפול (חציון [אחוזון 25; אחוזון 75]: 12.0 חודשים [12.0; 12.0]), הן בקרב מטופלים עם HA או HB והן בקרב מטופלים עם HAwI או HBwI. שיעור הדימומים השנתי החציוני (ABR) של אירועי דימום מפרקיים ספונטניים וטראומטיים שטופלו היה 0.0 בקרב מטופלים עם HA או HB ובקרב מטופלים עם HAwI או HBwI. שיעור ה-ABR החציוני של כלל אירועי הדימום המפרקיים הספונטניים והטראומטיים שטופלו עמד על 1.3 בקרב מטופלים עם HA או HB ועל 0.0 בקרב מטופלים עם HAwI או HBwI בנקודת החיתוך של 56 שבועות.

מסקנות: טיפול מניעתי תת-עורי יומי ב-Concizumab הביא להיעלמות של 86.3% ממפרקי המטרה בקרב מטופלים עם HA או HB, ולהיעלמות של 91.8% ממפרקי המטרה בקרב מטופלים עם HAwI או HBwI, כאשר רוב המקרים נפתרו תוך 12 חודשים. שיעור ה-ABR החציוני של אירועי דימום מפרקיים ספונטניים וטראומטיים שטופלו לאחר 56 שבועות היה 0.0 הן בקרב מטופלים עם HA או HB והן בקרב מטופלים עם HAwI או HBwI.

יעילות ובטיחות של מעכב חלבון מעכב מסלול (TFPI) Marstacimab בקרב משתתפים עם המופיליה חמורה ללא נוגדנים: תוצאות ממחקר שלב 3 BASIS (285)²⁷. [למקור](#).

מבוא: בהרצאה בעל-פה בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, העריכו Martino et al את היעילות והבטיחות של Marstacimab בקרב משתתפים עם המופיליה A קשה (HA) או המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה (HB) ללא נוגדנים, בהשוואה לטיפול חלופי בפקטור Marstacimab (PF-06741086) הוא נוגדן חד-שבטי המכוון כנגד חלבון מעכב מסלול TFPI כדי לשפר את קרישת הדם דרך המסלול החיצוני של הקרישה. מחקרי שלב 1/2 קודמים הוכיחו את היעילות והבטיחות של טיפול ארוך טווח ב-

²⁷ Martino, D., Acharya, S., Palladino, A., Hwang, E., McDonald, R., Taylor, C. T., & Teeter, J. (2023). Efficacy and safety of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in participants with severe hemophilia without inhibitors: results from the phase 3 basis trial. Blood, 142, 285.

Marstacimab במינון של עד 450 מ"ג בשבוע להפחתת אירועי דימום בקרב מבוגרים עם המופיליה A או B, עם או ללא נוגדנים, בהשוואה לטיפול לפי הצורך (on-demand, OD).

שיטות: מחקר BASIS (NCT03938792) הוא מחקר שלב 3 פתוח, רב-מרכזי, שנועד להעריך את הבטיחות והיעילות של Marstacimab. המחקר כלל משתתפים זכרים בגילאי 12 עד פחות מ-75 שנים עם המופיליה A קשה (רמת פקטור VIII <1%) או המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה ($\text{FIX} \leq 2\%$), עם או ללא נוגדנים. לאחר שלב הסינון, המשתתפים נכנסו לשלב תצפית (OP) בן 6 חודשים, שבו הם סווגו בהתאם לטיפול החלופי שקיבלו: (1) טיפול לפי הצורך (OD) או (2) טיפול מניעתי קבוע (RP). משתתפים שסיימו את שלב התצפית עברו לשלב טיפול פעיל (ATP) בן 12 חודשים, בו קיבלו מנת העמסה של 300 מ"ג Marstacimab בתת-עור, ולאחר מכן מינון של 150 מ"ג אחת לשבוע. היעדים הראשיים היו שיעור הדימומים השנתי (ABR) של דימומים מטופלים ותוצאי בטיחות. יעדים משניים כללו שכיחות סוגים שונים של דימומים חוזרים ומדדי איכות חיים (HRQoL). משתתפים שסיימו את שלב ה-ATP היו זכאים להיכלל בשלב ההארכה ארוך הטווח (LTE). המחקר בוצע באישור ועדות האתיקה המתאימות. התוצאות המוצגות מתייחסות למשתתפים ללא נוגדנים.

תוצאות: בסך הכול, 128 משתתפים (108 מבוגרים, 20 מתבגרים) עם המופיליה A או B ללא נוגדנים השתתפו בשלב התצפית (OD: HA n=29, HB n=8; RP: HA n=72, HB n=19); מתוכם, 116 נכנסו לשלב הטיפול הפעיל (ATP). חציון הגיל היה 30 שנים [טווח, 13–66], כאשר מרבית המשתתפים היו לבנים (50.8%) או אסייתים (47.7%) והגיעו בעיקר מאירופה והודו (51.6%). בשלב הבסיס, 89 משתתפים (69.5%; OD: n=36; RP: n=53) סבלו מלפחות מפרק מטרה אחד. משך הטיפול הממוצע (טווח) ב-Marstacimab עמד על 12.1 חודשים (11.5–13.1) בקבוצת OD ועל 11.6 חודשים (0.9–12.8) בקבוצת RP. 88 משתתפים נכנסו לשלב ההארכה (OD: HA n=22, HB n=7; RP: HA n=45, HB n=13) (LTE). נתוני משתתף אחד מקבוצת RP לא היו זמינים במועד ניתוח הנתונים ולכן לא נכללו בניתוח הבטיחות של שלב ההארכה. משך הטיפול הממוצע (טווח) בשלב LTE עמד על 8.0 חודשים (1.2–14.5) בקבוצת OD ו-6.5 חודשים (1.1–16.1) בקבוצת RP. פרופיל בטיחות: בשלב 3, בקבוצת OD דווחו 12 (36.4%) תופעות לוואי (AEs) במהלך ATP לעומת 9 (24.3%) במהלך OP, בעוד שבקבוצת RP דווחו 62 (74.7%) AEs במהלך ATP לעומת 20 (22.0%) במהלך OP. בשתי הקבוצות חלה עלייה בתופעות לוואי הקשורות לטיפול במהלך ATP. נוגדנים נגד התרופה (ADAs) התפתחו אצל 23 מתוך 112 משתתפים (שכיחות של 20.5%), אך הטיטר היה נמוך ונפתר ב-22 משתתפים עד סוף המחקר. משתתף אחד מקבוצת RP הפסיק את הטיפול עקב אירוע חריג חמור שאינו קשור לטיפול, ולא דווחו אירועים תרומבואמבוליים או מקרי מוות במחקר שלב 3 או בשלב ההארכה. היעילות של Marstacimab: הירידה בשיעור הדימומים השנתי (ABR) הייתה משמעותית בשתי הקבוצות: בקבוצת OD: ירידה של 91.6% (95% CI: 88.1–94.1%), בקבוצת RP: ירידה של 35.2% (95% CI: 5.6–55.6%), Marstacimab הדגים עליונות בהשוואה לטיפול OD ($P < 0.001$) ועמידה בקריטריוני אי-נחיתות לצד עליונות מול RP ($P = 0.0376$). מדדי איכות חיים (HRQoL): Marstacimab נקשר לירידה משמעותית בשיעור הדימומים החוזרים בכל הקטגוריות בהשוואה לטיפול OD, ולירידה נומרית (אי-נחיתות) לעומת RP. הירידה בשיעור הדימומים השנתי (ABR) הייתה יציבה מהחודש השישי של שלב ATP ועד סוף השנה הראשונה (נתונים לא מוצגים). נתוני 16 חודשי מעקב נוספים בשלב LTE היו עקביים עם תוצאות השנה הראשונה של המחקר.

מסקנות: בהשוואה לטיפול הקודם (OD או RP), טיפול מניעתי שבועי בתת-עור עם Marstacimab נמצא בטוח ויעיל להפחתת אירועי דימום בקרב משתתפים עם המופיליה A חמורה או המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה ללא נוגדנים מעבר ל-12 חודשים במחקר שלב 3 ועד 16 חודשים נוספים בשלב ההארכה (LTE).

Marstacimab, מעכב TFPI בקרב משתתפים עם המופיליה A או B, עם וללא נוגדנים: ניתוח משולב של בטיחות (3980)²⁸. [למקור](#).

מבוא: בפוסטר ותקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, דיווחו Acharya et al על ניתוח משולב של בטיחות הטיפול ב-Marstacimab בקרב משתתפים עם המופיליה A או B (PF-Marstacimab (06741086 הוא נוגדן חד-שבטי המכוון נגד TFPI במטרה לשפר את ההמוסטזיס דרך המסלול החיצוני של קרישת הדם. במחקרי שלב 1/2 נמצא כי מתן תת-עורי (SC) ממושך של Marstacimab הפחית אירועי דימום בקרב מבוגרים עם המופיליה A חמורה (HA) או המופיליה B (HB) (רמות פקטור VIII או $<1\%$ (בהתאמה), עם או ללא נוגדנים. מחקר BASIS, מחקר שלב 3 מרכזי בקרב מתבגרים ומבוגרים עם המופיליה A חמורה ($>1\%$) או המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה ($\leq 2\%$ FIX), נמצא בעיצומו. לאור הסיכון הפוטנציאלי לסיבוכים תרומבובטיים ותרומבובאמבוליים עם טיפולים חדשניים שאינם מבוססי פקטור קרישה, ישנה חשיבות לניתוח משולב של בטיחותם.

שיטות: בניתוח נכללו נתונים מהמשתתפים במחקר שלב b/21 (NCT02974855), במחקר ההמשך ארוך-הטווח שלו (LTFU; NCT03363321), במחקר BASIS (NCT03938792), וכן במחקר ההמשך ארוך-הטווח שלו (LTE; NCT05145127). במחקר שלב b/21, משתתפים גברים (N=26) עם המופיליה A או B חמורה, עם או ללא נוגדנים, חולקו לקבלת מינונים תת-עוריים שבועיים עולים של Marstacimab בהתאם לסטטוס הנוגדנים שלהם: ללא נוגדנים – 300 מ"ג, מינון העמסה חד-פעמי של 300 מ"ג ולאחר מכן 150 מ"ג מדי שבוע, או 450 מ"ג; עם נוגדנים – 300 מ"ג. במחקר BASIS, משתתפים (N=163) קיבלו מינון העמסה תת-עורי חד-פעמי של 300 מ"ג, ואחריו 150 מ"ג מדי שבוע למשך 12 חודשים בשלב הטיפול הפעיל (ATP). תופעות לוואי (AEs), תופעות לוואי חמורות (SAEs), וכן תופעות לוואי מיוחדות (AESIs) כולל אירועים תרומבובאמבוליים ותגובות באתר ההזרקה (ISRs), נוטרו.

תוצאות: בסך הכול, 144 משתתפים ייחודיים קיבלו טיפול ב-Marstacimab ונכללו בניתוח: 28 במחקר שלב b/21 (משך טיפול חציוני 2.8 חודשים [טווח: 1.2–3.0]) והמשכו LTFU: 15.0 חודשים [1.2–16.4]), ו-116 משתתפים במחקר BASIS (משך טיפול חציוני 12.1 חודשים [0.9–13.1]) והמשכו LTE: 6.4 חודשים [1.1–16.1]). סך משך הטיפול המשולב ב-BASIS ו-LTE היה 17.3 חודשים (טווח: 0.9–28.2 חודשים). לא נצפו SAEs הקשורים לטיפול במחקר שלב b/21, ובמחקר BASIS ו-LTE דווח על אירוע SAE אחד הקשור לטיפול (נפיחות היקפית). לא נרשמו מקרי מוות באף אחד מהמחקרים. לא דווחו אירועים תרומבובאמבוליים בקרב משתתפים עם המופיליה A או B במהלך כל תוכנית המחקרים של Marstacimab. תופעות לוואי הקשורות לתרופה היו עקביות בין המחקרים. במחקר BASIS ו-LTE, תופעות לוואי באתר ההזרקה (ISRs; n=13, 11.2%) היו חולפות ובעלות חומרה קלה, ולא הובילו להפסקת השתתפות במחקר. יתר התופעות כללו: גרד (n=4, 3.4%), פריחה (n=1, 0.9%), כאב ראש (n=8, 6.9%). משתתף אחד עם היסטוריה של

²⁸ Acharya, S., Matino, D., Mahlangu, J., Taylor, C. T., Hwang, E., Hinnershitz, T., ... & Teeter, J. (2023). Marstacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor, in participants with hemophilia A or B, with and without inhibitors: an integrated analysis of safety. Blood, 142, 3980.

טחורים פיתח אירוע דרגה 2 של טחורים תרומבוטיים, שהוערך כקשור ל-Marstacimab (דלקת מקומית בלבד, ללא קשר לאירועים תרומבוטיים אחרים; המינון לא שונה). לא נמצאו ממצאים חריגים משמעותיים בערכי המעבדה הקשורים ל-Marstacimab. בשלב ATP של 23 BASIS, מתוך 112 משתתפים (20.5%) פיתחו נוגדנים נגד התרופה (ADAs), כאשר רמות הנוגדנים היו נמוכות ונסוגו ב-22 מתוך 23 המשתתפים עד סוף המחקר. מתוך אלו, 6 משתתפים (5.4%) נמצאו חיוביים לנוגדנים מנטרלים (NABs), אך רמות הנוגדנים היו חולפות ונסוגו עד סוף המחקר. ב-LTE, משתתף אחד (2.3%) פיתח ADA, אך לא נמצאו NABs חיוביים באף אחד מהמדדים. לא נמצאו הבדלים בפרופיל הבטיחות של Marstacimab, כפי שנקבע לפי שיעור AEs, SAEs, AESIs, או הפסקת טיפול עקב AEs בקרב משתתפים חיוביים או שליליים ל-ADA. 18 משתתפים עברו העלאת מינון מ-150 מ"ג ל-300 מ"ג; 8 מתוך 18 (44.4%) חוו AEs קלים או בינוניים בחומרתם, אך לא דווחו AEs חמורים או הפסקת טיפול עקב AEs.

מסקנות: Marstacimab במינון שבועי תת-עורי נסבל היטב בקרב משתתפים עם המופיליה A חמורה או המופיליה B בדרגה בינונית-קשה עד קשה, ללא נוגדנים, עם שיעור נמוך של תגובות באתר ההזרקה (ISRs), נוגדנים חולפים (ADAs), וללא אירועים תרומבוטובוליים לאורך עד 28 חודשים בתוכנית המחקרים שלב 3.

טיפול מניעתי ב-Fitusiran מציג הגנה ממושכת מפני דימומים בקרב מטופלים עם המופיליה A או B: ניתוח חוקר של רמות אנטי-תרומבין וייצור תרומבין מירבי מתוך שלושה מחקרי שלב 3²⁹. [למקור.](#)

מבוא: בתקציר שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis באוגוסט 2023, בחנו Pipe et al את הפרמקוקינטיקה/פרמקודינמיקה של טיפול מניעתי ב-Fitusiran באמצעות ניתוח השינויים ברמות אנטי-תרומבין (AT) ובייצור תרומבין מירבי (TG) לאורך זמן בשלושה מחקרי שלב 3: ATLAS-INH, ATLAS-A/B ו-Fitusiran-ATLAS-PPX. הוא טיפול ניסיוני מבוסס siRNA הניתן בתת-עור (SC), הפועל להפחתת רמות אנטי-תרומבין (AT) במטרה לשחזר ייצור תרומבין (TG) ברמה המספקת לאיזון מחדש של מערכת הקרישה בקרב מטופלים עם המופיליה A או B, עם או ללא נוגדנים.

שיטות: מחקרי ATLAS-PPX ו-ATLAS-INH, ATLAS-A/B (NCT03417102, NCT03417245, NCT03549871) היו מחקרים רב-לאומיים, פתוחים, בשלב 3, שבהם השתתפו גברים בני 12 ומעלה עם המופיליה חמורה מסוג A או B. במחקרי ATLAS-INH ו-ATLAS-A/B, המשתתפים חולקו באופן אקראי ביחס 1:2 לקבלת Fitusiran במינון של 80 מ"ג אחת לחודש או טיפול לפי הצורך עם תכשירים עוקפי קרישה (BPAs) (ב-ATLAS-INH) או תרכיזי גורמי קרישה (CFC) (ב-ATLAS-A/B) במשך 9 חודשים. במחקר ATLAS-PPX, מטופלים עם או ללא נוגדנים שהיו קודם לכן בטיפול מניעתי ב-CFC/BPA המשיכו בטיפול זה למשך 6 חודשים, ולאחר מכן עברו לטיפול מניעתי אחת לחודש ב-80 מ"ג Fitusiran למשך 7 חודשים. המדד הראשי בכל המחקרים היה שיעור דימומים שנתי מתוקן (ABR). המדדים המשניים כללו שינויים ברמות AT ובשיא ייצור תרומבין (TG) לאורך זמן, שנבדקו במרווחים חודשיים. נבחנו גם בטיחות וסבילות הטיפול.

תוצאות: בשלושת המחקרים, 187 מטופלים קיבלו טיפול מניעתי ב-Fitusiran (מתוכם 62 עם נוגדנים ו-125 ללא נוגדנים). חציון שיעור הדימומים השנתי (ABR) עמד על 0.0 בקבוצת ה-Fitusiran בכל שלושת

²⁹ Pipe, S. W., Srivastava, A., Young, G., Kenet, G., Kavakli, K., Qiu, Z., ... & Rangarajan, S. (2023). HTRS2023. P2. 9 Fitusiran prophylaxis demonstrates sustained bleed protection in people with hemophilia A or B: an exploratory analysis of antithrombin levels and peak thrombin generation from three phase 3 trials. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7, 100232.

המחקרים. בקרב מטופלים עם נוגדנים, חלה ירידה ממוצעת ברמות AT מהערך הבסיסי בשיעור של 84.1% ב-ATLAS-INH ו-81.4% ב-ATLAS-PPX ביום 29. בקרב מטופלים ללא נוגדנים, חלה ירידה ממוצעת ברמות AT מהערך הבסיסי בשיעור של 79.8% ב-ATLAS-A/B ו-82.3% ב-ATLAS-PPX ביום 29. רמות AT נותרו נמוכות לכל אורך תקופת המחקר בכל שלושת המחקרים. בקרב מטופלים עם נוגדנים, חלה עלייה ממוצעת בשיא ייצור התרומבין (TG) של 30.8 ננומולר (nM) ב-ATLAS-INH ו-35.0 nM ב-ATLAS-PPX ביום 29. בקרב מטופלים ללא נוגדנים, חלה עלייה ממוצעת ב-TG של 24.4 nM ב-ATLAS-A/B ו-34.9 nM ב-ATLAS-PPX ביום 29. רמות TG נותרו מוגברות לאורך כל תקופת המחקר בשלושת המחקרים. תופעות הלוואי שדווחו תאמו באופן כללי לפרופיל הבטיחות הידוע של Fitusiran.

מסקנות: טיפול מניעתי אחת לחודש ב-80 מ"ג Fitusiran השיג את היעד הפרמקודינמי של הפחתת רמות AT והגברת ייצור תרומבין (TG) החל מיום 29 (שלב האינדוקציה) בקרב מטופלים עם המופיליה A או B, עם או ללא נוגדנים. תוצאות אלו, בשילוב עם שיעור ABR נמוך, מצביעות על כך ש-Fitusiran עשוי לאזן מחדש את מערכת הקרישה ולהעניק הגנה ממושכת מפני דימומים במטופלים עם המופיליה A או B, ללא תלות במצב הנוגדנים. נכון להיום, נבדקת אסטרטגיית מינון חדשה שנועדה לשפר את יחס התועלת-סיכון של Fitusiran במסגרת מחקרים קליניים בשלב 3. המחקר מומן על ידי Sanofi.

הפחתת אנטי-תרומבין בהמופיליה: מבט מעמיק על Fitusiran³⁰. [למקור](#).

במאמר סקירה שפורסם בכתב העת Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, Young et al, 2023, דנו בהיגיון המדעי שמאחורי הפחתת אנטי-תרומבין (AT) בקרב מטופלים עם המופיליה, תוך התמקדות ב-Fitusiran, מנגנון הפעולה שלו, ויכולתו לשמש כטיפול מניעתי בהמופיליה A או B, עם או ללא נוגדנים. Fitusiran הוא טיפול ניסיוני מבוסס RNAi (small interfering RNA) הניתן בהזרקה תת-עורית, אשר עשוי לחולל שינוי משמעותי בניהול המופיליה באמצעות איזון מחדש של ייצור תרומבין, תהליך המביא להופעה קלה יותר של דימומים, לשיפור איכות החיים ולהפחתת עומס הטיפול הכולל. תרומבין הוא אנזים מרכזי בשמירה על פעילות קרישה תקינה ומהווה תוצר מרכזי של מערכת תאית וחלבונית מורכבת הפועלת בו-זמנית. אנטי-תרומבין (AT) הוא נוגד קרישה טבעי המווסת רכיבים שונים במערכת הקרישה, ובמיוחד את ייצור התרומבין. במצב בריא, ההמוסטאזיס (עצירת דימום) מתבצע תוך שמירה על איזון בין גורמים פרו-קרישיים לבין גורמים נוגדי קרישה. התקדמות המחקר בהבנת בקרת ייצור התרומבין ותפקידו המרכזי בהמוסטאזיס ובהפרעות דימום הובילה לפיתוח אסטרטגיות טיפוליות חדשות שמטרתן להשיג איזון מחודש של מערכת הקרישה בקרב מטופלים עם המופיליה או חסרים בגורמי קרישה נוספים, במטרה לשפר את פרופיל הדימום שלהם. מחקרים קליניים מתמשכים צפויים לספק נתונים נוספים על היעילות והבטיחות של Fitusiran, כמו גם על השפעתו על מדדים שמקורם בדיווחי מטופלים. ממחקרים פרה-קליניים in vitro ו-in silico עולה כי הוספת Fitusiran לפלסמה שנקלחה מחולים עם חסר חמור בגורם V, גורם VII או גורם X שיפרה את ייצור התרומבין. בשל מנגנון הפעולה שלו ומיקודו בתרומבין, קיים פוטנציאל לכך ש-Fitusiran ישמש גם לטיפול בהפרעות דימום נדירות הנגרמות כתוצאה מייצור בלתי מספק של תרומבין, אך נדרשים מחקרים קליניים נוספים כדי לאשר השערה זו. באופן כללי, המידע שנאסף ממחקרים קליניים מצביע על כך שהתועלת של Fitusiran עולה על הסיכונים הכרוכים בו, ויש לו את הפוטנציאל לשנות את הגישה הטיפולית העתידית בהמופיליה.

³⁰ Young, G., Lenting, P. J., Croteau, S. E., Nolan, B., & Srivastava, A. (2023). Antithrombin-lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 7(4), 100179.

מודלים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים של Fitusiran על בסיס נתוני ניסויים קליניים שלב 3 לצורך אימות המינונים שנבדקו בניסויים שלב 3 ולתמיכה במשטר מינון מבוסס אנטייתרומבין (2614)³¹. [למקור](#).

מבוא: בפוסטר ותקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, הציגו Madrasi et al מודל מעודכן של פרמקוקינטיקה/פרמקודינמיקה (PopPK/PD) עבור Fitusiran, תוך שימוש בנתוני פעילות אנטייתרומבין (AT) שנאספו מניסויי שלב 1/2 ושלב 3, במטרה להנחות את משטר המינון המבוסס על AT בניסויים קליניים שלב 3 בקרב מבוגרים עם המופיליה. Fitusiran הוא תכשיר חקרי ממשפחת siRNA, שנועד לעכב את אנטייתרומבין (AT) על מנת לאזן מחדש את ההמוסטאזיס בקרב מטופלים עם המופיליה A או B, ללא תלות בנוכחות נוגדנים. מודל PopPK/PD חצי-מכני שפותח בעבר על בסיס נתוני שלב 1/2 מ-1,000 מטופלים וירטואליים שימש לבחירת המינון עבור תוכנית שלב 3, תוך שימוש במשטר מינון מבוסס AT עבור Fitusiran. תוצאותיו הצביעו כי מינון פתיחה של 50 מ"ג אחת לחודשיים (Q2M) צפוי לשמור על רמות פעילות AT בטווח של 15%–35% עבור חלק ניכר מהמטופלים, במטרה להפחית את הסיכון לקרישיות יתר תוך שמירה על שליטה בדימומים.

שיטות: נתוני פעילות AT מפלזמה שנאספו מניסויי שלב 1 (NCT02035605), שלב 1/2 (NCT02554773) ושלב 3 (NCT03417245, NCT03417102, NCT03549871) בקרב מטופלים עם המופיליה A/B, עם או בלי נוגדנים, שולבו יחד על מנת לעדכן את מודל PopPK/PD. שילוב הנתונים יצר מסד נתונים רחב המכסה אוכלוסיות מגוונות, ואפשר להעריך את ההשפעה הפוטנציאלית של גורמים תוך-גופניים וחץ-גופניים כמשתנים מסבירים (קובאריאטים) על פעילות AT באוכלוסיית המטרה. המודל הסופי של PopPK/PD שימש לסימולציה של פעילות AT תחת משטרי מינון שונים בקרב 1,500 מטופלים וירטואליים, כדי לבחור את משטר המינון המבוסס על AT.

תוצאות: מסד הנתונים של PopPK/PD כלל 44,059 תצפיות של פעילות AT מ-339 משתתפים. מודל התגובה העקיפה תיאר היטב את הדינמיקה של פעילות AT ואת השונות התוך-אישית. ההשפעות המשתנות שנמצאו במודל כללו: גזע לבן על Kout (הגברת קצב האלימינציה של AT) ועל IC50 (הגברת העוצמה המודלית של Fitusiran). משקל גוף על Kout (קצב האלימינציה עלה עם העלייה במשקל). גיל על IC50 (העוצמה המודלית של Fitusiran עלתה עם העלייה בגיל). תחזיות המודל מצביעות כי במינון פתיחה של 50 מ"ג אחת לחודשיים (Q2M), יותר מ-58% מהמטופלים ישיגו פעילות AT >15%, עם ערך תחתון באחוזון 10 של 15.3%. רמות השיא הממוצעות של AT צפויות לעמוד על $24.7 \pm 10\%$. עבור מטופלים עם פעילות AT >35%, יהיה צורך בהסלמת המינון ל-50 מ"ג אחת לחודש (QM) כדי להשיג רמות AT נמוכות מ-35%. עבור 0.8% מהמטופלים, תידרש הסלמה נוספת ל-80 מ"ג QM. 41.7% מהמטופלים צפויים להגיע לרמות AT נמוכות מ-15% עם המינון ההתחלתי של 50 מ"ג Q2M, ולכן יש להפחית להם את המינון ל-20 מ"ג Q2M. במינון של 20 מ"ג Q2M, רק 10.2% מהמטופלים יישארו עם רמות AT נמוכות מ-15%.

מסקנות: תחזיות מודל PopPK/PD מאשרות כי משטר המינון המבוסס על AT של Fitusiran, עם מינון פתיחה של 50 מ"ג Q2M הניתן לשינוי בהתאם לרמות AT, מאפשר שמירה על טווח המטרה של 15%–

³¹ Madrasi, K., Bhagunde, P., Iqbal, S., Puurunen, M., Demissie, M., Andersson, S., ... & Ahamadi, M. (2023). Fitusiran Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling Utilizing Phase 3 Clinical Trial Data to Confirm Doses Tested in Phase 3 Trials to Support an Antithrombin-Based Dose Regimen. *Blood*, 142, 2614.

35% עבור רוב המטופלים. ההערכות מצביעות כי כ-88% מהמטופלים יזדקקו לאפס או שינוי מינון אחד בלבד. בטיחות ויעילות משטר המינון של Fitusiran מבוסס AT נבחנות כעת בניסויים קליניים מתמשכים.

Serpin-PC בקרב מטופלים עם המופיליה קשה (PwH): תוצאות מעודכנות ממחקר רב-מרכזי ורב-שלבי ראשון בבני אדם (2619)³². [למקור](#).

מבוא: בפוסטר ותקציר שהוצגו בכנס השנתי של ASH בדצמבר 2023, דיווחו Baglin et al על נתונים מחלקים שהושלמו במחקר AP-0101, שהראו כי מתן SerpinPC הפחית דימומים בקרב מטופלים עם המופיליה חמורה, ללא תצפיות על עלייה כרונית בלתי מוסברת ברמות D-dimer. כעת, הם מציגים את כלל התוצאות עד לסיום חלק 5, שבסיומו מצופה כי חציון החשיפה הרציפה יהיה מעל 3 שנים. SerpinPC הוא מעכב סרין פרוטאז (SERPIN) ניסיוני, אשר פותח במטרה לעכב באופן ספציפי את חלבון C הפעיל (APC).

שיטות: מחקר AP-0101 הוא מחקר רב-מרכזי, פתוח וראשון בבני אדם, המנצל עיצוב אדפטיבי לבדיקת הבטיחות, הסבילות, הפרמקוקינטיקה והיעילות של SerpinPC בקרב מטופלים עם המופיליה A או B חמורה. חלק a1: מחקר מינון עולה חד-פעמי של SerpinPC שנערך בקרב 15 גברים בריאים ו-12 גברים עם המופיליה חמורה. חלק 2: גיוס 23 גברים עם המופיליה חמורה (19 עם המופיליה A ו-4 עם המופיליה B) שלא קיבלו טיפול מניעתי בחלופות פקטור קרישה. המשתתפים קיבלו SerpinPC במינונים של 0.3, 0.6 או 1.2 mg/kg, בהזרקה תת-עורית אחת ל-4 שבועות, למשך 24 שבועות (סה"כ 6 מנות). חלק 3: משתתפים שהשלימו את חלק 2 קיבלו מינון קבוע של 60 מ"ג SerpinPC אחת ל-4 שבועות למשך 48 שבועות. חלק 4: הארכת המחקר, בה משתתפים שהשלימו את חלק 3 קיבלו 1.2 mg/kg של SerpinPC אחת לשבועיים למשך 24 שבועות. חלק 5: המשך ההארכה, שבו משתתפים שהשלימו את חלק 4 המשיכו לקבל 1.2 mg/kg של SerpinPC אחת לשבועיים למשך 52 שבועות.

תוצאות: נתונים לגבי שיעור הדימומים השנתי (ABR), בטיחות וסבילות מהשלמת חלק 5 יהיו זמינים, ויוצג סיכום מלא של כלל התוצאות עד לסיום חלק 5, כולל נתונים פרמקוקינטיים ונתונים על נוגדנים כנגד התרופה (ADA), ככל שיהיו זמינים. החוקר הראשי הוא עובד של Centessa Pharmaceuticals.

3.3 מחלת פון וילברנד והפרעות דימום נדירות אחרות

האפטמר הקושר את גורם פון וילברנד, Rondaptivon Pegol, כטיפול בהמופיליה A קשה ולא קשה³³. [למקור](#).

מבוא: במאמר שפורסם בכתב העת Blood במרץ 2023, בחנו Ay et al את הבטיחות, הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה של Rondaptivon Pegol (BT200) בקרב מטופלים עם המופיליה A. פקטור FVIII (FVIII) נמצא במחזור הדם במבנה קומפלקס לא קוולנטי עם גורם פון וילברנד (VWF), אשר משפיע על זמן מחצית החיים של FVIII. האפטמר הקושר את גורם פון וילברנד, Rondaptivon Pegol (BT200), הוכח כמגביר את רמות VWF/FVIII בפלסמה של מתנדבים בריאים.

³² Baglin, T., Huntington, J. A., Koch, A., Mocanu, I., & Makhdadian, L. (2023). Serpin-PC in persons with severe hemophilia (PwH): updated results from a multicenter multi-part, first-in-human study. Blood, 142(Supplement 1), 2619-2619.

³³ Ay, C., Kovacevic, K. D., Kraemmer, D., Schoergenhofer, C., Gelbenegger, G., Firbas, C., ... & Pabinger, I. (2023). The von Willebrand factor-binding aptamer rondaptivon pegol as a treatment for severe and nonsevere hemophilia A. Blood, 141(10), 1147-1158.

שיטות: במחקר השתתפו 19 מטופלים בוגרים (בני 20-62, כולל 4 נשים) עם המופיליה A בדרגות חומרה שונות (8 עם המופיליה קלה, 2 עם המופיליה בינונית ו-9 עם המופיליה חמורה), שקיבלו זריקות תת-עוריות של Rondaptivon Pegol. לאחר מינון התחלתי קבוע של 3 מ"ג בימים 0 ו-4, קיבלו המשתתפים מינונים שבועיים של 2 עד 9 מ"ג עד היום ה-28. מטופלים עם המופיליה A חמורה עברו פרופיל פרמקוקינטי אינדיבידואלי באמצעות דגימות אוכלוסייה לאחר מתן המנה האחרונה. נבדקו תופעות לוואי, פרמקוקינטיקה, פרמקודינמיקה, פעילות FVIII ורמות VWF.

תוצאות: כל המשתתפים סבלו את הטיפול ב-Rondaptivon Pegol היטב. זמן מחצית החיים הגאומטרי של Rondaptivon Pegol היה 5.4 ימים, והוא הגביר באופן משמעותי את רמות ה-VWF בפלסמה. בקרב משתתפים עם המופיליה A חמורה, 6 מנות של Rondaptivon Pegol האריכו את זמן מחצית החיים של 5 סוגים שונים של מוצרי FVIII מחציון של 10.4 שעות ל-31.1 שעות (טווח: 20.8-56.0 שעות). בקרב משתתפים עם המופיליה A קלה, החציון של רמות FVIII עלה מ-22% ל-48%, ובקרב משתתפים עם המופיליה A בינונית, הוא עלה מ-3% ל-7.5%.

מסקנות: Rondaptivon Pegol הוא מולקולה פרו-המוסטטית חדשנית שהאריכה את זמן מחצית החיים של פקטור VIII חלופי בכ-פי 3, והכפילה את רמות FVIII האנדוגני בקרב מטופלים עם המופיליה. המחקר נרשם באתר clinicaltrials.gov תחת המספר NCT04677803.

מחקר להערכת הפרמקוקינטיקה, הבטיחות והסבילות של Efanesoctocog Alfa (BIVV001) בקרב מבוגרים עם מחלת פון וילברנד סוג N2 ו-3 (VWD). [למקור.](#)

ביולי 2023, חברת Sanofi הודיעה על מחקר שמטרתו לאפיין את הפרמקוקינטיקה (PK) של Efanesoctocog Alfa (BIVV001, שם מסחרי: Altuviiro) לאחר מתן תוך-ורידי (IV) חד-פעמי, כפי שנמדד באמצעות פעילות פקטור VIII (FVIII) שנקבעה על ידי מבחן קרישה one-stage activated partial thromboplastin time (aPTT), וכן באמצעות מבחן פעילות כרומוגני Coatest FVIII ללכידת BIVV001. בנוסף, המחקר נועד להעריך את הבטיחות והסבילות של מנת BIVV001 תוך-ורידי חד-פעמית בקרב מטופלים מבוגרים עם מחלת פון וילברנד (VWD) סוג N2 ו-3. משך המחקר הכולל הוא עד 57 ימים: שלב סינון של עד 28 ימים, ואחריו מעקב בטיחות של עד 29 ימים לאחר מתן מנת BIVV001 התוך-ורידי. קריטריוני ההכללה כוללים אבחנה של VWD, גיל בין 18 ל-65 שנים, וגיוס משתתפים משני המינים.

חברת Vega Therapeutics משיקה ניסוי קליני בתרופה VGA039 לטיפול במחלת פון וילברנד (VWD). [למקור.](#)

באפריל 2023, חברת הביוטכנולוגיה Vega Therapeutics הכריזה על ניסוי קליני להערכת VGA039, נוגדן חד-שבטי כנגד חלבון S, כטיפול במחלת פון וילברנד (VWD). החברה הודיעה על מתן המנה הראשונה למשתתף הראשון בניסוי הקליני הרב-לאומי שלב 1, הבוחן את התרופה VGA039, הנחשבת לטיפול חדשני מסוגו. הניסוי נועד להעריך את הסבילות, הפרמקוקינטיקה (PK), הפרמקודינמיקה (PD) והבטיחות של VGA039 לאחר מתן מנה בודדת תוך-ורידי (IV) או תת-עורית (SC) בקרב משתתפים בריאים, וכן לאחר מתן מנה תת-עורית בודדת בחולי VWD. הניסוי מתקיים לאחר אישור בקשת IND (Investigational New Drug) על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA), וכן לאחר קבלת אישור בקשת ניסוי קליני

(CTA) באירופה. החברה מסרה כי גיוס המתנדבים הבריאים החל, והניסוי יתרחב בהמשך לכלול חולי VWD.

חברת Hemab Therapeutics מכריזה על מתן המנה הראשונה למטופל בניסוי קליני שלב 2 לבחינת HMB-001 כטיפול ב-Glanzmann Thrombasthenia. [למקור](#).

בדצמבר 2023, חברת Hemab Therapeutics, חברת ביוטכנולוגיה בשלב קליני המפתחת טיפולים מניעתיים חדשניים להפרעות דימום ותרומבוזת חמורות עם מענה רפואי חסר, הודיעה על השלמת שלב 1 של הניסוי הקליני (Single Ascending Dose) ומעבר לשלב 2 (Multiple Ascending Dose) בניסוי הקליני שלב 1/2 של HMB-001 לטיפול ב-Glanzmann Thrombasthenia (GT), הפרעה טסיתית הגורמת לאירועי דימום חמורים ומסכני חיים. HMB-001 הוא נוגדן דו-ספציפי חדשני, המיועד להיות הטיפול המניעתי הראשון ל-Glanzmann Thrombasthenia (GT) והפרעות דימום נוספות הגורמות לנכות. שלב 1 הושלם בהצלחה בבריטניה, ו-Hemab מתכננת להרחיב את שלב 2 לאתרים נוספים באירופה ובארצות הברית. מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) אישר את הבקשה לתרופה ניסיונית (IND) והעניק ל-HMB-001 מעמד Fast Track לטיפול ב-GT. הניסוי הקליני שלב 1/2 מעריך את הבטיחות, הסבילות, הפרמקוקינמיקה והפרמקוקינטיקה של HMB-001, כאשר גם סימני יעילות ראשוניים ייבחנו על בסיס שינוי בתדירות אירועי הדימום. הניסוי מורכב משלושה חלקים: חלק A – מתן מנה בודדת בעלייה מדורגת (Single Ascending Dose), חלק B – מתן חוזר במינונים עולים (Multiple Ascending Dose), וחלק C – מתן ממושך (Extended Dosing). Hemab מתכננת להציג את נתוני שלב 1, שכלל מתן מנה בודדת, בכנס מדעי בינלאומי בתחילת 2024.

תכשירי תחליפי פקטור בפיתוח ו/או בבחינת HTA						
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	דרך מתן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
שלב 3 הושלם, ברישיון בארה"ב וביפן	פיתוח משותף Sanofi ו-Sobi	תוך-וריד	Efanesococog alfa (rFVIIIIFc-VWFD'D3-XTEN), SHL	BIVV001	המופיליה A	תחליף פקטור 8 (FVIII)

נוגדנים חד-שבטיים דו-ספציפיים בפיתוח						
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	דרך מתן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
שלב 3	Novo Nordisk	תת-עורי	נוגדן חד-שבטי דן-ספציפי מחקה פקטור 8 (FVIII) הנקשר ל-FIXa ו-FX	Mim8	המופיליה A	נוגדן חד-שבטי דו-ספציפי
שלב 2/1	Chugai	תת-עורי	נוגדן חד-שבטי דן-ספציפי מחקה פקטור 8 (FVIII) הנקשר ל-FIXa ו-FX	NXT007	המופיליה A	נוגדן חד-שבטי דו-ספציפי
שלב 2/1	Hemab	תת-עורי	נוגדן דו-ספציפי הנקשר ל-FVIIa ו-TLT-1	HMB-001	תסמונת טרומבאסטניה על שם גלנזמן	נוגדן חד-שבטי דו-ספציפי

תכשירים מאזני קרישה (שאינם תכשירי תחליף) בפיתוח ו/או בבחינת HTA						
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	דרך מתן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
שלב 3 (אושר לשימוש ב-PHABwl בקנדה, אוסטרליה ויפן)	Novo Nordisk	תת-עורי	anti-TFPI	Concizumab	המופיליה A או B עסאול בלי נוגדנים	נוגדן חד-שבטי anti-TFPI, NRT
שלב 3	Pfizer	תת-עורי	anti-TFPI	Marstacimab	המופיליה A או B עסאול בלי נוגדנים	נוגדן חד-שבטי anti-TFPI, NRT
שלב 3	Sanofi	תת-עורי	אנטי-טרומבין Small interfering (si)RNA להורדת ביטוי של אנטי-טרומבין	Fitusiran	המופיליה A או B עסאול בלי נוגדנים	NRT siRNA
שלב 2/1 קיבל מעמד תרופת יתום מה-FDA עבור המופיליה B	Apcintex	תת-עורי	Activated Protein C inhibitor	SerpinPC	המופיליה A או B עסאול בלי נוגדנים	מעכב NRT חלבון C משופעל
שלב 2	אוניברסיטת וינה לרפואה	תת-עורי	Pegylated aptamer binding to vWF	Rondroptivon pegol BT200	המופיליה A, פון וילברנד סוג 2a	Aptamer

ריפוי גנטי בפיתוח ו/או בבחינת HTA						
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	דרך מתן	שם החומר הפעיל	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
אישור שיווק מותנה באירופה (שם מסחרי: Roctavian), אושר ע"י ה-FDA בארה"ב	BioMarin	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	AAV5-huFVIII-SQ Valoctocogene Roxaparvovec	Roctavian™ Valoctocogene roxaparvovec BMN-270	המופיליה A	ריפוי גנטי

שלב 3	Pfizer (במקור) (Sangamo)	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	ריפוי גנטי באמצעות rAAV2/6 vector, encoding the Bdomain deleted human FVIII	PF-07055480 giroctocogene fitelparvovec (SB-525)	המופיליה A	ריפוי גנטי
שלב 2/1	Bayer	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	ריפוי גנטי באמצעות AAVhu37FVIII	BAY2599023 / DTX 201	המופיליה A	ריפוי גנטי
שלב 3	Roche, formerly Spark	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	AAV-LK03 (AAV- Spark200) encoding BDD- FVIII	dirloctogene samoparvovec, SPK-8011	המופיליה A	ריפוי גנטי
מחקר בהשגה	Spark	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	Recombinant AAV composed of a liver-tropic bio- engineered capsid and a codon optimised B- domain deleted FVIII expression cassette	SPK-8016	המופיליה A עם נוגדנים	ריפוי גנטי
שלב 1	SGIMI	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	autologous HSC/MSK modified with lentivirus encoding FVIII	YUVA-GT-F801	המופיליה A	ריפוי גנטי
שלב פרה קליני	Generation Bio	-	Non-viral technology using closed-ended DNA (ceDNA) delivered via a cell- targeted lipid nanoparticle (ctLNP) system		המופיליה A	ריפוי גנטי
שלב 2/1	ASC Therapeutics	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	AAV-8 vector containing a hepatic combinatorial bundle promoter, liver specific codon optimisation, and highly expressing bioengineered human FVIII (ET3) .transgene	ASC618	המופיליה A	ריפוי גנטי
שלב 1	Christian Medical	מנה בודדת בעירוי תוך-וריד	תאי גזע המטופוייטים מסוג CD34+ שעברו	CD68-ET3- +LVCD34	המופיליה A	ריפוי גנטי

			טרנסדוקציה עם וקטור לנטי-ויראלי מסוג CD68-ET3 ניתנים בעירוי תוך ורידי לאחר הכנה		College, Vellore, India	
ריפוי גנטי	המופיליה B	PF-06838435 fidanacogene elaparvovec (formerly SPK-9001)	Padua variant (rAAV-Spark100) (fidanacogene elaparvovec)	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	Pfizer Originally) (Spark	שלב 3, אושר בקנדה (שם מסחרי: BEQVEZ)
ריפוי גנטי	המופיליה B	Hemgenix® AMT-061	Gene therapy using AAV5 vector with FIX Padua variant (etranacogene dezaparvovec)	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	CSL Behring (formerly uniQure)	בריטון בארה"ב וקנדה, ואישור שיווק מותנה באירופה (שם מסחרי: Hemgenix)
ריפוי גנטי	המופיליה B	AMT-060	Gene therapy using AAV5 vector encoding FIX	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	CSL Behring (formerly uniQure)	שלב 2/1
ריפוי גנטי	המופיליה B	AAV2/8-LP1-FIX	AAV2/8-LP1-FIX vector	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	SJCRH	שלב 1
ריפוי גנטי	המופיליה B	YUVA-GT-F901	autologous HSC/MSC, modified with Lentivirus encoding FIX	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	SGIMI	שלב 1
ריפוי גנטי	המופיליה B	CB2679d-GT	Novel chimeric AAV vector Delivering an enhanced potency FIX	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	Catalyst Biosciences	שלב פרה-קליני
ריפוי גנטי	המופיליה B	BBM-H901	Engineered liver-tropic AAV vector expressing a hyperactive Padua FIX	מנה בודדת בעירוי תוך-ורידי	Belief BioMed	שלב 1

טיפול מבוסס תאים בפיתוח						
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	דרך מתן	שם החומר הפעיל	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
שלב 2/1, מחקר מתוכנן לשנת 2024, במעמד תרופת יתום ע"ח FDA	Teralimmune .Inc	-	Autologous FVIII TCR-Treg cell therapy	TI-168	המופיליה A עם נוגדנים	טיפול מבוסס תאים

תכשירי תחליפי פקטור ברישיון					
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
קיבל רישיון	Takeda	rVWF (vonicog alfa)	Veyvondi® @Vonvendi	פון וילברנד	תחליף פקטור פון וילברנד
קיבל רישיון	CSL Behring	human coagulation factor VIII &	@Voncento	פון וילברנד המופיליה A	תחליף פקטור פון וילברנד

			human von Willebrand factor		
תחליף פקטור 8 תחליף פקטור פון וילברנד	המופיליה A פון וילברנד	®Haemate P	human coagulation FVIII & human von Willebrand factor	CSL Behring	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	®Advate	human coagulation factor VIII (rDNA), octocog alfa, SHL	Takeda	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Adynovi® Adynovate® BAX855 TAK-660 SHP-660	PEGylated recombinant factor VIII (rurioctocog alfa pegol), EHL	Takeda	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Afstyla® CSL627	rVIII-Single Chain, SHL	CSL Behring	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Elocta® ®Eloctate	rFVIII Fc (efmoroctocog alfa), EHL	Sobi	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Esperoct® N8-GP	rFVIII glycoPEGylated (turoctocog alfa pegol), EHL	Novo Nordisk	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Jivi® BAY 94-9027	rFVIII (damoctocog alfa pegol), EHL	Bayer	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Kogenate® FS	Recombinant FVIII, SHL	Bayer	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	Kovaltry® BAY 81-8937	unmodified full-length rFVIII (octocog alfa), SHL	Bayer	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	®Novoeight	rFVIII (turoctocog alfa), SHL	Novo Nordisk	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	®Nuwiq	human-cell-line-recombinant-human-FVIII (simoctocog alfa human-cl-rhFVIII), SHL	Octapharma	קיבל רישיון
תחליף פקטור 8	המופיליה A	®Refacto AF	moroctocog alfa, SHL	Pfizer	קיבל רישיון
תחליף פקטור 9	המופיליה B	®Alprolix	rFIX Fc (eftrenonacog alfa), EHL	Sobi	קיבל רישיון
תחליף פקטור 9	המופיליה B	®BeneFIX	nonacog alfa, SHL	Pfizer	קיבל רישיון
תחליף פקטור 9	המופיליה B	®Idelvion	rFIX-FP / recombinant	CSL Behring	קיבל רישיון

			factor IX albumin fusion protein, EHL		
תחליף פקטור 9	המופיליה B	Refixia® / Rebinyn® rFIX-GP / N9-GP	recombinant FIX glycopegylated / rFIX-GP (nonacog beta pegol), EHL	Novo Nordisk	קיבל רישיון
תחליף פקטור 9	המופיליה B	®RIXubis	Nonacog gamma, SHL	Takeda	קיבל רישיון
תחליף פקטור 13	חוסר בפקטור 13	NovoThirteen®/ Tretten	Recombinant FXIII (catridecacog)	Novo Nordisk	קיבל רישיון

תכשירים מחקי פקטור ברישיון					
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	דרך מתן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-
קיבל רישיון באירופה וארה"ב	Roche	תת-עורי	FVIII mimetic, bispecific monoclonal antibody binding to FIXa and FX)	Hemlibra	המופיליה A
					ספציפי נגדן חד-שבטי דו-

תכשירים עוקפי קרישה ברישיון					
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
ברישיון בארה"ב ובמקסיקו (תחת השם המסחרי @Sevenfact ברישיון באירופה ובבריטניה תחת השם המסחרי @Cevenfacta	LFB	Recombinant FVIIa- jncw	Sevenfact®/ @Cevenfacta	המופיליה A ו B עם נוגדנים	גורמים עוקפי קרישה
קיבל רישיון	Novo Nordisk	Recombinant FVIIa (eptacog alfa)	NovoSeven® / NovoSeven® RT	המופיליה A ו B עם נוגדנים	גורמים עוקפי קרישה
קיבל רישיון	Takeda	Anti-Inhibitor Coagulant Complex approved for use in hemophilia A and B patients with inhibitors	FEIBA	המופיליה A ו B עם נוגדנים	גורמים עוקפי קרישה
קיבל רישיון	Takeda	Antihemophilic Factor (Recombinant), Porcine Sequence, is a recombinant derived, DNA	Obizur®	המופיליה A נרכשת	גורמים עוקפי קרישה

			antihemophilic factor indicated for the on-demand treatment and control of bleeding episodes in adults with acquired hemophilia A		
--	--	--	---	--	--

תכשירי ריפוי גנטי ברישיון					
שלב הפיתוח	מפתח / יצרן	מנגנון פעולה	שם המוצר	התוויה / טיפול ב-	סוג המוצר
ברישיון בארה"ב ואישור שיווק מותנה באירופה	BioMarin	AAV5-huFVIII-SQ Valoctocogene roxaparvovec	Roctavian™ Valoctocogene roxaparvovec BMN-270	המופיליה A	ריפוי גנטי
ברישיון בארה"ב ואישור שיווק מותנה באירופה	CSL Behring	Gene therapy using AAV5 vector with FIX Padua variant (etranacogene dezaparvovec)	Hemgenix® AMT-061	המופיליה B	ריפוי גנטי
ברישיון בקנדה (שם מסחרי: BEQVEZ)	Pfizer	Padua variant (rAAV-Spark100) (fidanacogene elaparvovec)	BEQVEZ® PF-06838435 fidanacogene elaparvovec (formerly SPK-9001)	המופיליה B	ריפוי גנטי