

החדשונים הקיימים כיום בטיפול בהמופיליה

שרה לוי-מנדלבץ
תמי ברוטמן-ברזני
גילי קנת
המחלה הארכזיא להמופיליה, יחידת
הקרישה ומרכז עמליה בירון לחקר
קרישת הדם, מרכז רפואי שיבא, תל
השומר והפקולטה לרפואה סאקלר,
אוניברסיטת תל אביב

המופיליה היא מחלת דם מולדת עם חסר בגורם קרישה (פקטור 8 או 9, בחולי המופיליה מסוג A או B, בהתאם) ונטיה לדימומים חזרים, בייחוד לשරירים ומפרקים, אשר עלולים לגרום למגעה אורתופדיית בגיל צער. בשנים האחרונות, חלה פריצת דרך עצומה בטיפול במחלת המופיליה. בכך ניגוד לטיפול עד כה שהיה מבוסס על הזרקות חוזרות של תרכיזי קרישה לווריד (כדי להחזיר לדם את גורם הקרישה החסר). כעת מועלות אפשרויות לטיפול משופר לקרישה הנניתן בזירות בזירות.

لتת עור בלבד, עם שיפור ניכר באיכות חי החולמים. המולקולות החדשנות המשמשות לטיפול בהמופיליה פועלות על ידיUIDOD הקרישה או עיכוב מעכבים טבעיים של מערכת הקרישה, כדי לשפר משמעותית את יצור קריש הדם. בעשור האחרון פותחה אפשרות לריפוי מלא (גנטיקי) של המחלת הנקראת בהמופיליה A והן בהמופיליה B, וכעת מתנהלים בעולם ניסויים קליניים רבים הבודקים השפעות של ריפוי גנטי על מחלת המופיליה.

בסקירה זו, אנו דנו באפשרויות החדשנות הקיימות כיום לטיפול והרלבנטיות שלן לטיפול הנוכי והעתידי בחולי המופיליה בעולם ובישראל, כולל הטיפול בתרכיזי קרישה חדשים, ארכוי טוח, טיפול בתרופות שאינן תרכיזי קרישה ויתנות בהזרקה לתת עור, בדגש על הנוגדן הביספאטי לפקטור 9 ו-10, אmissizomab, וריפוי גנטי של מחלת המופיליה.

תקציר

מילות מפתח: המטולוגיה ואונקולוגיה; המופיליה/דממתה; אmissizomab; פקטור קרישה; ריפוי גנטי; תרשה.
Keywords: Hematology and Oncology; Hemophilia; Emicizumab; Clotting factor; Gene therapy; Heredity.

גילוי נאות: פרופ' גILI קנת מתקבלת גורניטים ותמייקה כספית למחקרים ממחברות: Alnylam, Bayer, BPL, Opko Biologics, Pfizer, Roche, Takeda; בוגדות ומתקבלת שכר סופרים (honoraria) עבור הרצאות וייעוצים מחברות: Alnylam, Bayer, Biomarine, CSL, NovoNordisk, Opko Biologics, Pfizer, Takeda, ROCHE, Sanofi, Uniquore.

لتת עור, בדגש על הנוגדן הביספאטי לפקטור 9 ו-10, אmissizomab, וריפוי גנטי של מחלת המופיליה.

הטיפול בהמופיליה במותן תרכיזי קרישה ארכוי טוח

הטיפול המקובל כיום בחולי המופיליה A או B הוא מתן תרכיזי קרישה וקובמינטויים בעירוי לווריד, 2-3 פעומים בשבוע, החל מגיל צער, כדי למנוע דימומים ונזקים למפרקים [1]. החדשונים הטכנולוגיים בתעשיית התרופות מאפשרים חיים קישור של חלבון הקרישה החסר (פקטור 8 או 9) לחומר אינרטני (שאיינו מזיק לגוף) כגון אלבומין, מולקולת FC, או תוספת לפקטור הקרישה של פוליאתילן גליקול (PEG - השימוש בחומר מקובל בתעשיית התרופות והкосמטיקה). כל אלה גורמים לפינוי איטי יותר של פקטור הקרישה מן הגוף. דיוחים על טיפול בתרופות אלה בילדים חולדי המופיליה מפורטים בספרות הרפואית החל משנת 2015 [2-7]. אומנם התרופה עדין מושתקת לווריד, אך במקרה להזריק הטיפול 3 פעמים

הקדמה

המופיליה היא מחלת דם מולדת עם חסר בגורם קרישה (פקטור 8 או 9, בחולי המופיליה מסוג A או B, בהתאם) ונטיה לדימומים חזרים, בייחוד לשארירים ומפרקים, אשר עלולים לגרום למגעה אורתופדיית בגיל צער. בשנים האחרונות, חלה פריצת דרך עצומה בטיפול במחלת המופיליה. בכך ניגוד לטיפול עד עתה שהיה מבוסס על הזרקות חוזרות של תרכיזי קרישה לווריד (כדי להחזיר לדם את גורם הקרישה החסר). כעת מועלות אפשרויות לטיפול משופר לקרisha הנניתן בזירות בזירות על אפרורות לריפוי מלא (גנטיקי) של המחלת הנקראת הנוגדן הביספאטי הפוך, עם שיפור ניכר באיכות חי החולמים. בעשור האחרון אף דוחה בסקירתנו הנוcheinה, אנו מתייחסים לאפשרויות החדשנות הנוcheinה והעתידי בחולי המופיליה בעולם ובישראל.

טיפול הנוגדן הביספאטי הפוך כיום לטיפול ואת הרלבנטיות שלן לטיפול הנוcheinה והעתידי בחולי המופיליה בעולם ובישראל. טיפולים אלו כוללים תרכיזי קרישה חדשים ארכוי טוח, טיפול בתרופות שאינן תרכיזי קרישה ויתנות בהזרקה

בهم הוא מأتיגר במיוחד. הבנה מתקדמת של תהליכי הكريישה יחד עם "חשיבה מחוץ ל קופסה" העולו מגנניםים החלופיים לשיפור קרישת הדם, שאינם תלויים במתן טיפול לווריד [9]. לקבוצת טיפול זו שייכות מספר תרופות הנמצאות כתעט בהליני ניסוי מתקדמים בעולם (ניסויים שלב 2-3, בדיקת מינונים, עילות ובתיות בטיפול ממושך, כולל בישראל). חלק מתרופות אלו רשומות וחילקו בהליני רישום כתרופה מוכרת לטיפול בהוריה הרפואית של מניעת דימומים בחולי המופilia [10]. מנגוני הפעולה של תרופות אלה נשענים על חיקוי של תרכיזי קרישת קיימים או שיפור פעילות פקטורי קרישת החלופיים Mach Gisaa (לודגמה, הנוגדן אמיסיזומאב), ומאידך גיסא אפשרות של דיכוי משמעותי בפעולות מעכבים טבעיים של מערכת הكريישה (לקבוצה זו שייכות התרופות פיטוסיראן וכן קונסיזומאב, הנמצאות בניסוי קליניים בעולם ובארץ) [11]. כל התרופות ניתנות בהזרקה לתת עור (מתחת לעור, בדומה למזרק אינסולין או הפרין נמוך משקל) ולפיקד קלות ביותר לטיפול על ידי החולים (כולל ילדים) והמטפלים, בהם אין מחייבות מזימות של טיפול לווריד. מאחר שימוש זמן הפעולה של תרופות אלה ארוך במיוחד, ניתן לטפל בהן החל מהחט לבוש ועד אחת לחודש בלבד – תלוי בסוג התרופה ובמיןן המומלץ [12]. פרופסור פיר מראנצוי, לשעבר מנהל מרכז המופilia גדול ומוביל במילאנו, איטליה, התייחס ביצירוף לאחראונת להתפתחויות האחרונות בשטח הטיפול בחולי המופilia כ"התקדמות של מעשה ניסים" אשר תרמו להם גישות חדשניות של חוקרים בשותפות עם חברות פארמה מובילות [12].

1. אמיסיזומאב – (שם מסחרי: HEMLIBRA נוגדן לפקטור 9 ו-10 בעל פעילות מימטיית (מחקה פעילות) לפקטור 8:

זהוי מולוקלה קטנה שהיא נוגדן כפול רגישות עם יכולת להתקשר לפקטור 9 פעיל ולפקטור 10, ובכך היא מחקה את פעילות פקטור 8 במערכת מסלולי קרישת הדם ויוכלה㠴 ליתר להחולוין את תפקיזו. עילותה של התרופה אמיסיזומאב בטיפול בחולי המופilia A עם ולא נוגדים, הדוגמה באופן עקבי במחקר שלב II [12] ובמחקר שלב III. מחקר HAVEN 1 כלל חולים מבוגרים ומתבגרים עם המופilia קשה ונוגדים לפקטור 8 [13], ומהפרק 2 Haven [14] כלל ילדים עם נוגדים לפקטור 8. בכל המחקרים השיגה אמיסיזומאב ברוב המטופלים מניעה מוחלטת של דימומיים שחיזבו טיפול, תוך הפחתה משמעותית ביותר בשיעור הדימומיים לאורך זמן בהשוואה לחופות הקימיות. התוצאות המרשימות שהושגו במחקר אמיסיזומאב בחולים מבוגרים וילדים עם נוגדים לפקטור קרישת (קבוצת חולין המופilia הקשה ביותר לטיפול) הביאו לרישום מהיר של התרופה על ידי רשות הבריאות בארה"ב ובאיירופה [15].

בינואר 2019 התרופה אמיסיזומאב אושרה בסל הבריאות בישראל לטיפול בחולי המופilia A עם ולא נוגדים, וכיום התרופה זמינה לחולי המופilia בכל

שבוע, מקובל עד עתה, ניתן להזrik פעמיים בשבוע, אחת ל-4-5 ימים, ובחלק מהמרקם אחת בשבוע בלבד. בחולי המופilia B, המרוויח בין ההזרקות של טיפול מוגע ארוך טוחן יכול להגיע ל-10-14 ימים בשל זמן מחזית חיים ארוך של הפקטו. כל פקטורי הكريישה ארוכי הטווח נבדקו בניסויים קליניים בינלאומיים מתקדמים במובגרים וילדים כאחד (כולל ניסויים שחלקם הגיעו למרconi המופilia בארץ), שבהם השתתפו עד עתה מאות חולין המופilia. בניסויים הוכח עילות הטיפול עם שימושו שגובה לטיפול במהלך דימום או ניתוח של מעל 95%. שיעור הדימומי השנתי (Annual Bleeding Rate ABR) היה נמוך משמעותית לעומת שימוש שיטות אחרות בתרכיזים קודמים, ורוב הילדים שהוכלו בניסויים, הדימומים נבעו בעיקר מטרואמה והופיעו לאחר חבלות בלבד. לא נצפו סיבוכים משמעותיים לטיפול ולא נצפתה הופעת נוגדים לפקטורי הكريישה בקרב החולים המטופלים [2-7].

השימוש בפקטורי קרישת ארכוי טוחן מאפשר פינוי איטי של תרכיז הكريישה מהדם, שימוש רמה המומסתית (רמה מוגעת דימום) לאורך זמן ולפיקד בעמידה שיפור מצב המפרקים בשל מניעת דימומים. כמו כן, ציפוי שיפור

■ הטיפול המקבול בחולי המופilia עד לעשור האחרון היה מתן חלופי לווריד של עירוי המכיל את פקטור הكريישה החסר, אך כיוון קיימות תרופות חדשות במנגנון חדש.

■ אמיסיזומאב – נוגדן הומני בייספאצייפי לפקטור 9 ו-10 – מחקה את פעילות פקטור 8, אושר בארץ ובעולם לטיפול בחולי המופilia A, ניתן לחולים בהזרקה לתת עור ונמצאiesel ובטוח לטיפול.

■ ריפוי גנטiy של המופilia על ידי שימוש בווקטורים נגיביים צובר תאוצה בעולם וישנה את אופן הטיפול בחולי המופilia.

ההיענות לטיפול מוגע בקבוצות גיל יהודיות, כגון ילדים צעירים במיוחד או מתבגרים, בשל הירידה בתדריות ההזרקות לווריד. נתוני שימוש בפקטורים ארכויים הושאפו בשינה האחראונה בארא"ב מראים, כי בילדים ומתבגרים לא נצפו סיבוכים במעבר לטיפול בפקטור קרישת רקוביננט "רגיל" לפקטור קרישת אורך טוחן [8,7]. בישראל קיימים ורשומים כבר כיום מס' ספר פקטורי קרישת ארכוי טוחן. פקטורי קרישת ארכויים מצויים בארץ בניסויים קליניים מתקדמים וצפוים להגעה לשימוש בשוק הישראלי, בשנתיים-שלוש הקרובות.

הטיפול בתרופות שאין תרכיזי קרישת בהזרקה לתת עור

בשנים האחרונות, עליה הצורך לשפר את הטיפול הקים בחולי המופilia וביחוד באותו הולמים שפותחים נוגדים לתרכיז הكريישה, פקטור 8 או 9, ולפיקד הטיפול

(חיצונית או פנימית) בדופן כליל דם ומטורתו ליצור קרישת כדי למנוע דימום. פגיעה בדופן כליל הדם משפעלת גורם קרישה רקמתית (Tissue factor), מושכת טסיות דם פעילות ומפעילה את שרשרת הפעלת החלבוני הקרישה עד ליצירת קרישת דם יציב (מעין "מרוץ" במסלול פיסיולוגי קבוע של פקטורי הקרישה אשר מפעלים זה את זה). בחולי המופיליה יוצר הקרישת יוצר הקרישת לוקה בחסר, בשל היעדר פקטור הקרישה שהוא חלק מהתהליך. יחד עם זאת, לתהיליך הקרישה יש מספר מעכבים טבעיים אשר פעילותם בנקודות שונות לאורוך מסלול שפועל גורמי הקרישה, "מאיטה" את שרשרת הפעלת החלבוני הקרישה ומונעת ייצור עודף קרישי דם, שאינו רצוי. מתוך הבנת עיקרונו זה התפתחו בשנים האחרונות ניסויים במולקולות קטנות שתפקידן לדכא את מעכבי הקרישה, ולפיכך להאיץ ולשפר את קרישת הדם גם בהיעדר פקטור 8 או 9 ולא טיפול בעירוי פקטור 8 או 9, שהיה הטיפול המקובל עד עתה (בhemophilie A או B, בהתאם).

בתהיליך הקרישה, המעכב הטבעי של גורם הקרישה הרקמתני נקרא - TFPI – Tissue Factor Pathway Inhibitor. מספר חברות תרופות חיים משתמשות בנייטויים קליניים בהזרקה לתת עור של נוגדן זה. בניסויו שלב ראשון, דוחה על בטיחות התרופה במתנדבים בראים ובחולי המופיליה עם ולא נוגדים לפקטור 8 ועל יצירת קרישת יעליה בבדיקות קרישהerdem מלא בחולי המופיליה, תוך טיפול בתרופה זו בלבד, ללא תוספת פקטור קרישה [22,21]. מספר חברות תרופות גודלות עסקות כויסים קליניים בתרופה זו בעולם, אם כי לאחרונה חלה עזירה בניסויים בעקבות דיווח על מספר אירועי קרישיות יתר.

גישה טיפולית לפי עקרון דומה היא השימוש בעיקוב יצור של חלבונים מעכבי קרישה טבעיים. חברות אליניאם השתמשה במולקולה קטינה שמתערבת בייצור Si-Rna Small Interference RNA (RNA בטכנית זו מקובל בתעשיית התרופות כדי לגרום "השתקה" גנטית חלקית של ייצור חלבונים מסוימים) שנתקראת כויס בשם פיטוסיראן, כדי להוריד את הייצור של החלבון בשם אנטיתורומבין. אנטיתורומבין מיוצר במקרה מהוועה מעכב טבעי של מערכת הקרישה. מודלים של בעלי חיים וממצאים קליניים (כולל על חולי המופיליה שלהם מחסור בחלבון זה – תופעה נדירה ביותר) הסתבר כי ירידת אנטיתורומבין משפרת את פונצייתו המקורי של קרישי דם ומורידה את הסיכון לדימומים [24,23]. כויס נMSCMs מחקרי ATLAS, שהם מחקרים רב-מרכזים בingletonים (שלב 3 – מחקר מתקדם) לבדיקת עיליות ובטיחות התרופה בטיפול ממושך יותר לחודש בזירקה לתת עור [24].

ריפוי גנטי של מחלת המופיליה

ייצור החלבונים של פקטורי הקרישה בגוף מתרחש במקרה. בחולי המופיליה קיים פגם בגין האחראי לייצור החלבון החוליה בוגן ברייא כדי להחלים לחלוין מהמחלה. בעבר היו דיווחים על חולי המופיליה שהחלימו ממחלהם

קובות החוליםים [16]. במחקר 3 HAVEN [17] הדוגמה עילודה הגבואה של אמיסיזומאב במתבוגים ומבוגרים עם המופיליה ולא נוגדים אשר לטפל באמיסיזומאב מתחת לעור אחת לשבוע או אחת לשבועיים. הטיפול באמיסיזומאב הביא לירידת מספר הדימומים ב-97% מהחולים לעומת קבלת טיפול טיפול מונע מקובל בתרכיזי פקטור 8. שיעור החוליםים ללא דימומים כלל היה כ-56% במחקר זה, ושיעור החוליםים שעחו עד 3 דימומים בשנה בלבד נרשם מעל 90%. מובן מalgo כי טיפול מונע ארוך טווח בתורפה זו יצמצם נזקיות, ניתוחים אורטופדיים, אשפוזים של חולי המופיליה, ויהפוך אותן לאוכולוסייה פעולה ויצרונית. במחקר 4 HAVEN [18], קבוצת חולים קטנה עם המופיליה A עם ולא נוגדים גויסה להדגת פרטוריים פרמקוקינטיים ויעילות של תדריות מתן אמיסיזומאב אחת ל-4 שבועות, ונמצא כי התורפה שומרת היבט על פעילותה, עילודה ובטיחותה גם במשך תקופה של עור אחת לחודש.

ניסויי הסתכבות בילדים עם ולא נוגדים לפקטור 8 בארץ פורסמו על ידי ברוג וח'ב [20,19], והדגימו כי לתרופה יש פרופיל בטיחות טוב. השפעות לוואי שייחסו על ידי החוקרם לאמיסיזומאב דוחו ב-28.6% מהמטופלים המבוגרים וב-16.7% מהילדים. הפסקת טיפול כתוצאה מההפרעות ולואו אירעה בפחות מ-3% מהמטופלים המבוגרים ולא דוחה הפסקת טיפול בילדים. השפעת הלואוי השכיחה ביותר הייתה תגובה מקומית קלה עד בינוני באזרור ההזרקה, שדווחה ב-15% מהמטופלים המבוגרים וב-16.7% מהילדים. השפעות לוואי נספנות שאירעו ב-5% ומעלה מהחולים כללו כאבי ראש, עייפות, זיהום בדרכי הנשימה העליונות וכאבי מפרקים.

במחקר 1 HAVEN במבוגרים קרה אירוע פקטורי תשחפי בשני מטופלים ומיקרואנגיאופתיה פקטית (TMA) בשלושה מטופלים. כל האירועים התרחשו במטופלים שקיבלו, בנוסף לטיפול באמיסיזומאב, גם טיפול אפייזודי לדימום עם תרכיז מעקב בשם FEIBA, במינונים גבוהים במיוחד (> 100 יח/ק"ג/לויום) ולמשך יותר מ-24 שעות. בכל החולים התופעה חלפה או השתרפה תוך זמן קצר מהפסקת הטיפול עם FEIBA, ובשנים מהם הטיפול לא מפסיק מודש ללא תופעות נוספות מטוגן זה. מטופל אחד שסבל במקביל ל-TMA מדימום בחחלות (ROKEטלי) נפטר לאחר שシリבך לקבלת מנוגת דם מסיבות דתיות. החוקרם ציינו שסיבת המוות אינה קשורה לאמיסיזומאב. כתוצאה מתקדים אלה הוגדרו הנחויות חדשות המתיחסות למינוני FEIBA במטופלים באמיסיזומאב. עם התרחבות הטיפול בתרופה זו בעולם, היו דיווחים נוספים על מקרי פסקת (טרומובזיס) ותמותה גם בחולים שלא לטפל ב-IEIBA במקביל לאמיסיזומאב, ולפיכך מומלצת זהירות יתר בשימוש באוכולוסיות עם גורמי סיכון קרדיויסקלוריים פעילים [18].

2. דיכוי מעכבי קרישה – שימוש במעכב RNA – פיטוסיראן, וכן נוגדן מסוג TFPI:
תהליך קרישת הדם מופעל בגוף בכל אירוע של פגיעה

לניסויי רפואי גנטיקי בפאיות שונות בכ-40 מרכזים בעולם. באורך נערכים מספר ניסויים פעילים ועד עתה החלימו במסגרת הניסויים חמייה חולים ממחלה החמופיליה. התוצאות מבטיחות ולמרות שתעבורה מספר שנים עד שנדע בוודאות כי הרפואי הגנטי זמין לחולים, מדובר באפשרות המהפקנית להחליט למגרי מחלת שnochשבה קשה ביתר. הרפואי הגנטי טרם הוצע לילדים, אך לא מן הנמנע כי ילד או נער חולה המופיליה כיום יוכל להפיק ממנו תועלת בתוך שעור ולהחלים להלוין ממחלהתו.

לסיכום

מתחוללת חיים מהפיכה בטיפול בחולי המופיליה [30,29,10,9]. אנו בעידן חדש בתחום, שבו אפשר לטפל בתרופות ל时效 עור פעם בשבוע עד פעם בחודש עבור ילדים ומבוגרים כאחד, ולהימנע מהלוין מדימומים, תוך שיפור ניכר גם בנוחות הטיפול. העתיד מבטיח לראשונה מזה עשרים ריבים אפשרויות לריפוי מוחלט של המחלת באמצעות תרופות גנטיות הנמצאות currently בניסויים קליניים רב-מרכזים בעולם. כיום, חלק גדול מהמטופלים כולל תינוקות וילדים המופיליים בתרופות ל时效 עור, עד להגיים לבוגרות, ואז יוכל לשקל קבלת טיפול רפואי גנטיקי כדי להחלים להלוין ממלחמתם.

מחברת מכותבת: גILI קנט
המרכז הארצי למופיליה, היחידה לקרישת הדם
ומכון عمלייה בירון לחקר קרישת הדם
מרכז רפואי שיבא, תל השומר 52621
דו"ל: gili.kenet@sheba.gov.il

בעקבות השתלת כבד - הлик הנושא עמו סיכון ריבים ואינו מקובל כפתרון שיbia להחלמה מהחמייה ברוב החולים. בשנת 2011 דווח לראשונה על ניסוי מוצלח להעברת גן בריא (גן "מהונדס" במעבדה של פקטו adeno associated virus) AAV (latent virus), קרישת 9) באמצעות נגיף (latent virus and) גנטית (AAV) שנותן עירוי וגורם להדבקה של תא הכבד (mbal) לגורם נזק משמעותי למוטופילים). היתרון של AAV בינויו לגנייפים אחרים שבשימוש רפואי גנטיקי (retro virus and), הוא ש-AAV רקובמינטי כמעט ואין ערב אינטגרציה לתוך הכרומוזומים של המטופל אלא נשאר אפיומלי בתא וכן נחשב בטוח יותר. החולים שהוכלו בניסיי זה החלו ליצר פקטו 9 ומרביתם הגיעו לרמת פעילות פקטו 9 בدم שהיתה רמה "המוסטטית" ואפשרה להם המשך חיים, ללא דימומיים נוספים, ללא מתן עירוי פקטורי קריישה, ולא המופיליה [25]. הרפואי הגנטי, שדווח לראשונה עבור חוליו המופיליה B הוכחה לאחרונה בניסויים קליניים גם בחולי המופיליה A [27-26]. בניסוי שפורסם בעיתון הרפואי החשוב ניו אינגלנד בוצעה העברה מוצלחת של גן פקטו 8 באמצעות נגיף מקבוצת AAV בעירוי לחולי המופיליה. מעקב של מעל שנה הדגים בכל החולים ירידת משמעותית באירועי דימום ובצורך של פקטו 8 חיצוני והחלמה מלאה מהחמייה, עם רמות פעילות פקטו 8 בדם שנמדד ברגעם בטוח התקין [28]. מאז תחילת עידן ניסויי הרפואי הגנטי בהופיליה טופלו בעולם מאות חוליו המופיליה. אשר רוכם החלימו ממלחמתם ללא סיוכים ניכרים [28]. מספר בעיות שטרם נפתרו הן פגיעה זמנית בתפקידו הכבד (כנראה בשל ה"עומס" של הנגיף), חוסר האפשרות לטפל בחולים עם נוגדים והיעדר בטוחה להמשך השפעה ארוכת טווח של הרפואי תוך שמירה על ביתויו הגן ברמה סבירה. מספר חברות מסחריות עוסקות currently בגיש פועל

ביבליוגרפיה

1. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. Semin Thromb Hemost, 2014;40:571–576.
2. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of Hemophilia: focus on extended half life recombinant clotting proteins. Drugs, 2015;75:1587-600.
3. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. J Thromb Haemost, 2015;13:967–977.
4. Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Roman MT, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children

- with severe haemophilia. *A. Haemophilia*, 2017;23:238–246.
5. *Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW.* Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*, 2015;169:768–776.
 6. *Lyseng-Williamson KA.* Coagulation factor IX (Recombinant), albumin fusion protein (Albutreponanacog Alfa; Idelvion®): a review of its use in haemophilia B. *Drugs*, 2017;77:97–106.
 7. *Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES.* Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2018;24:e84–e92.
 8. *Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, et al.* Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia*, 2020;26:975–983.
 9. *Franchini M, Mannucci PM.* Non factor replacement therapy for hemophilia: a current update. *Blood Transfus.* *Blood Transfus*, 2018;16:457–461. Review.
 10. *Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ.* Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*, 2017;130:2251–2256.
 11. *Mannucci PM.* Miracle of hemophilia drugs- personal views about a few main players. *Haemophilia*, 2018;24:557–562. Review.
 12. *Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al.* K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2016;374:2044–53.
 13. *Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al.* Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*, 2017;377:809–818.
 14. *Young G, Sidonio RF, Oldenburg J, et al.* Emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: results from the HAVEN 2 study. *Blood*, 2018;132:632.
 15. *Scott LJ, Kim ES.* Emicizumab-kxwh: First Global Approval. *Drugs*, 2018;78:269–274.
 16. *Barg AA, Budnik I, Avishai E, et al.* Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia*. 2021 May;27(3):383–391.
 17. *Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al.* Emicizumab prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*, 2018;379:811–822.
 18. *Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*, 2019;6:e295–e305.
 19. *Barg AA, Livnat T, Budnik I, et al.* Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol*, 2020;191:282–290.
 20. *Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al.* Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors-a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*, 2019;66:e27886.
 21. *Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al.* Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*, 2015;13:743–54.
 22. *Waters EK, Sigh J, Friedrich U, et al.* Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia*, 2017;23:769–776.
 23. *Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, et al.* An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in haemophilia. *Nat Med*, 2015;21:492–7.
 24. *Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al.* Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med*, 2017;377:819–828.
 25. *Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EGD, et al.* Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*, 2014;371:1994–2004.
 26. *George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al.* High KA. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med*, 2017;377:2215–2227.
 27. *George LA.* Hemophilia gene therapy comes of age. *Blood Adv*, 2017;1:2591–2599.
 28. *Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ.* AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2017;377:2519–2530.
 29. *Korte W, Graf L.* The Potential Close Future of Hemophilia Treatment - Gene Therapy, TFPI Inhibition, Antithrombin Silencing, and Mimicking Factor VIII with an Engineered Antibody. *Transfus Med Hemother*, 2018;45:92–96.
 30. *Balkaransingh P, Young G.* Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*, 2018;9:49–61.