

החידושים הקיימים כיום בטיפול בהמופיליה

תקציר

המופיליה היא מחלת דם מולדת עם חסר בגורם קרישה (פקטור 8 או 9, בחולי המופיליה מסוג A או B, בהתאמה) ונטייה לדימומים חוזרים, בייחוד לשרירים ומפרקים, אשר עלולים לגרום לפגיעה אורתופדית בגיל צעיר. בשנים האחרונות, חלה פריצת דרך עצומה בטיפול במחלת ההמופיליה. בניגוד לטיפול עד כה שהיה מבוסס על הזרקות חוזרות של תרכיזי קרישה לווריד (כדי להחזיר לדם את גורם הקרישה החסר). כעת מועלות אפשרויות לטיפול משפר קרישה הניתן בזריקות לתת עור בלבד, עם שיפור ניכר באיכות חיי החולים.

המולקולות החדשות המשמשות לטיפול בהמופיליה פועלות על ידי עידוד הקרישה או עיכוב מעכבים טבעיים של מערכת הקרישה, כדי לשפר משמעותית את ייצור קרישי הדם. בעשור האחרון פותחה אפשרות לריפוי מלא (גנטי) של המחלה הן בהמופיליה A והן בהמופיליה B, וכעת מתנהלים בעולם ניסויים קליניים רבים הבודקים השפעות של ריפוי גנטי על מחלת ההמופיליה.

בסקירה זו, אנו דנו באפשרויות החדשות הקיימות כיום לטיפול והרלבנטיות שלהן לטיפול הנוכחי והעתידי בחולי המופיליה בעולם ובישראל, כולל הטיפול בתרכיזי קרישה חדשים, ארוכי טווח, טיפול בתרופות שאינן תרכיזי קרישה וניתנות בהזרקה לתת עור, בדגש על הנוגדן הביספציפי לפקטור 9 ו-10, אמיסוזומאב, וריפוי גנטי של מחלת ההמופיליה.

שרינה לוי-מנדלוביץ

תמי ברוטמן-ברזני

גילי קנת

המרכז הארצי להמופיליה, יחידת הקרישה ומכון עמליה בירון לחקר קרישת הדם, מרכז רפואי שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: המטולוגיה ואונקולוגיה; המופיליה/דממת; אמיסוזומאב; פקטור קרישה; ריפוי גנטי; תורשה.

Keywords: Hematology and Oncology; Hemophilia; Emicizumab; Clotting factor; Gene therapy; Heredity.

גילוי נאות: פרופ' גילי קנת מקבלת גרנטים ותמיכה כספית למחקרים מחברות: Alnylam, Bayer, BPL, Opko Biologics, Pfizer, Roche, Takeda משותפת בוועדות ומקבלת שכר סופרים (honoraria) עבור הרצאות וייעוצים מחברות: Alnylam, Bayer, Biomarine, CSL, NovoNordisk, Opko Biologics, Pfizer, Takeda, ROCHE, Sanofi, Uniquore.

הקדמה

המופיליה היא מחלת דם מולדת עם חסר בגורם קרישה (פקטור 8 או 9, בחולי המופיליה מסוג A או B, בהתאמה) ונטייה לדימומים חוזרים, בייחוד לשרירים ומפרקים, אשר עלולים לגרום פגיעה אורתופדית בגיל צעיר. בשנים האחרונות, חלה פריצת דרך עצומה בטיפול במחלת ההמופיליה. בניגוד לטיפול עד עתה שהיה מבוסס על הזרקות חוזרות של תרכיזי קרישה לווריד (כדי להחזיר לדם את גורם הקרישה החסר), מועלות כעת אפשרויות לטיפול משפר קרישה הניתן בזריקות לתת עור בלבד, עם שיפור ניכר באיכות חיי החולים. בעשור האחרון אף דווח על אפשרות לריפוי מלא (גנטי) של המחלה.

בסקירתנו הנוכחית, אנו מתייחסים לאפשרויות החדשות הקיימות כיום לטיפול ואת הרלבנטיות שלהן לטיפול הנוכחי והעתידי בחולי המופיליה בעולם ובישראל. טיפולים אלו כוללים תרכיזי קרישה חדשים ארוכי טווח, טיפול בתרופות שאינן תרכיזי קרישה וניתנות בהזרקה

לתת עור, בדגש על הנוגדן הביספציפי לפקטור 9 ו-10, אמיסוזומאב, וריפוי גנטי של מחלת ההמופיליה.

הטיפול בהמופיליה במתן תרכיזי קרישה ארוכי טווח

הטיפול המקובל כיום בחולי המופיליה A או B הוא מתן תרכיזי קרישה רקומביננטיים בעירוי לווריד, 2-3 פעמים בשבוע, החל מגיל צעיר, כדי למנוע דימומים ונזקים למפרקים [1]. החידושים הטכנולוגיים בתעשיית התרופות מאפשרים כיום קישור של חלבון הקרישה החסר (פקטור 8 או 9) לחומר אינרטי (שאינו מזיק לגוף) כגון אלבומין, מולקולת FC, או תוספת לפקטור הקרישה של פוליאיתילן גליקול (PEG) - השימוש בחומר מקובל בתעשיית התרופות והקוסמטיקה). כל אלה גורמים לפינוי איטי יותר של פקטור הקרישה מן הגוף. דיווחים על טיפול בתרופות אלה בילדים חולי המופיליה מפורסמים בספרות הרפואית החל משנת 2015 [2-7]. אומנם התרופה עדיין מוזרקת לווריד, אך במקום להזריק הטיפול 3 פעמים

בהם הוא מאתגר במיוחד. הבנה מתקדמת של תהליכי הקרישה יחד עם "חשיבה מחוץ לקופסה" העלו מנגנונים חלופיים לשיפור קרישת הדם, שאינם תלויים במתן טיפול לווריד [9]. לקבוצת טיפול זו שייכות מספר תרופות הנמצאות כעת בהליכי ניסוי מתקדמים בעולם (ניסויים שלב 2-3, בדיקת מינונים, יעילות ובטיחות בטיפול ממועד, כולל בישראל). חלק מתרופות אלו רשומות וחלקן בהליכי רישום כתרופה מוכרת לטיפול בהוריה הרפואית של מניעת דימומים בחולי המופיליה [10]. מנגנוני הפעולה של תרופות אלה נשענים על חיקוי של תרכיזי קרישה קיימים או שיפור פעילות פקטורי קרישה חלופיים מחד גיסא (לדוגמה, הנוגדן אמסיזומאב), ומאידך גיסא אפשרות של דיכוי משמעותי בפעילות מעכבים טבעיים של מערכת הקרישה (לקבוצה זו שייכות התרופות פטוסיראן וכן קונסיזומאב, הנמצאות בניסוי קליני בעולם ובארץ) [11]. כל התרופות ניתנות בהזרקה לתת עור (מתחת לעור, בדומה למזרק אינסולין או הפרין נמוך משקל) ולפיכך קלות ביותר לטיפול על ידי החולים (כולל ילדים) והמטופלים, בהם ואינם מחייבות מיומנות של טיפול לווריד. מאחר שמשך זמן הפעולה של תרופות אלה ארוך במיוחד, ניתן לטפל בהן החל מאחת לשבוע ועד אחת לחודש בלבד – תלוי בסוג התרופה ובמינון המומלץ [12]. פרופסור פייר מאנוצ'י, לשעבר מנהל מרכז המופיליה גדול ומוביל במילאנו, איטליה, התייחס בציטוט לאחרונה להתפתחויות האחרונות בשטח הטיפול בהמופיליה כ"התקדמות של מעשה ניסים" אשר תרמו להם גישות חדשניות של חוקרים בשותפות עם חברות פארמה מובילות [12].

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

זוהי מולקולה קטנה שהיא נוגדן כפול רגישות עם יכולת להתקשר לפקטור 9 פעיל ולפקטור 10, ובכך היא מחקה את פעילות פקטור 8 במערכת מסלולי קרישת הדם ויכולה לייתר לחלוטין את תפקידו. יעילותה של התרופה אמסיזומאב בטיפול בחולי המופיליה A עם וללא נוגדנים, הודגמה באופן עקבי במחקר שלב II [12] ובמחקרי שלב III. מחקר HAVEN 1 כלל חולים מבוגרים ומתבגרים עם המופיליה קשה ונוגדנים לפקטור 8 [13], ומחקר HAVEN 2 [14] כלל ילדים עם נוגדנים לפקטור 8. בכל המחקרים השיגה אמסיזומאב ברוב המטופלים מניעה מוחלטת של דימומים שחייבו טיפול, תוך הפחתה משמעותית ביותר בשיעור הדימומים לאורך זמן בהשוואה לחלופות הקיימות. התוצאות המרשימות שהושגו במחקרי אמסיזומאב בחולים מבוגרים וילדים עם נוגדנים לפקטור קרישה (קבוצת חולי ההמופיליה הקשה ביותר לטיפול) הביאו לרישום מהיר של התרופה על ידי רשויות הבריאות בארה"ב ובאירופה [15].

בינואר 2019 התרופה אמסיזומאב אושרה בסל הבריאות בישראל לטיפול בחולי המופיליה A עם וללא נוגדנים, וכיום התרופה זמינה לחולי המופיליה בכל

בשבוע, כמקובל עד עתה, ניתן להזריק פעמיים בשבוע, אחת ל-4-5 ימים, ובחלק מהמקרים אחת לשבוע בלבד. בחולי המופיליה B, המרווח בין ההזרקות של טיפול מונע ארוך טווח יכול להגיע ל-10-14 ימים בשל זמן מחצית חיים ארוך של הפקטור. כל פקטורי הקרישה ארוכי הטווח נבדקו בניסויים קליניים בינלאומיים מתקדמים במבוגרים וילדים כאחד (כולל ניסויים שחלקם בוצעו במרכז ההמופיליה בארץ), שבהם השתתפו עד עתה מאות חולי המופיליה. בניסויים הוכחה יעילות הטיפול עם שיעורי תגובה לטיפול במהלך דימום או ניתוח של מעל 95%. שיעור הדימומים השנתי (Annual Bleeding Rate (ABR) היה נמוך משמעותית לעומת שימוש בתרכיזים קודמים, וברוב הילדים שהוכללו בניסויים, הדימומים נבעו בעיקר מטראומה והופיעו לאחר חבלות בלבד. לא נצפו סיבוכים משמעותיים לטיפול ולא נצפתה הופעת נוגדנים לפקטורי הקרישה בקרב החולים המטופלים [2-7].

השימוש בפקטורי קרישה ארוכי טווח מאפשר פינוי איטי של תרכיזי הקרישה מהדם, שימור רמה המוסטטית (רמה מונעת דימום) לאורך זמן ולפיכך בעתיד שיפור מצב המפרקים בשל מניעת דימומים. כמו כן, צפוי שיפור

■ **הטיפול המקובל בהמופיליה עד לעשור האחרון היה מתן חלופי לווריד של עירוי המכיל את פקטור הקרישה החסר, אך כיום קיימות תרופות הפועלות במנגנונים חדשים.**

■ **אמסיזומאב – נוגדן הומני ביספציפי לפקטור 9 ו-10 – מחקה את פעילות פקטור 8, אושר בארץ ובעולם לטיפול בחולי המופיליה A, ניתן לחולים בהזרקה לתת עור ונמצא יעיל ובטוח לטיפול.**

■ **ריפוי גנטי של המופיליה על ידי שימוש בווקטורים גנטיים צובר תאוצה בעולם וישנה את אופן הטיפול בחולי המופיליה.**

ההיענות לטיפול מונע בקבוצות גיל ייחודיות, כגון ילדים צעירים במיוחד או מתבגרים, בשל הירידה בתדירות ההזרקות לווריד. נתוני שימוש בפקטורים ארוכי הטווח שנאספו בשנה האחרונה בארה"ב מראים, כי בילדים ומתבגרים לא נצפו סיבוכים במעבר מטיפול בפקטור קרישה רגיל ל"רגיל" לפקטור קרישה ארוך טווח [7,8]. בישראל קיימים ורשומים כבר כיום מספר פקטורי קרישה ארוכי טווח. פקטורי קרישה ארוכי טווח אחרים נמצאים בארץ בניסויים קליניים מתקדמים וצפויים להגיע לשימוש בשוק הישראלי בשנתיים-שלוש הקרובות.

הטיפול בתרופות שאינן תרכיזי קרישה בהזרקה לתת עור

בשנים האחרונות, עלה הצורך לשפר את הטיפול הקיים בחולי המופיליה ובייחוד באותם החולים שמפתחים נוגדנים לתרכיזי הקרישה, פקטור 8 או 9, ולפיכך הטיפול

(חיצונית או פנימית) בדופן כלי דם ומטרתו לייצר קריש כדי למנוע דימום. פגיעה בדופן כלי הדם משפעת גורם קרישה רקמתי (Tissue factor), מושכת טסיות דם פעילות ומפעילה את שרשרת הפעלת חלבוני הקרישה עד ליצירת קריש דם יציב (מעין "מרוץ" במסלול פיסיוולוגי קבוע של פקטורי הקרישה אשר מפעילים זה את זה). בחולי המופיליה ייצור הקריש לוקה בחסר, בשל היעדר פקטור קרישה שהוא חלק מהתהליך. יחד עם זאת, לתהליך הקרישה יש מספר מעכבים טבעיים אשר פעילותם בנקודות שונות לאורך מסלול שפעול גורמי הקרישה, "מאטה" את שרשרת הפעלת חלבוני הקרישה ומונעת ייצור עודף קרישי דם, שאינו רצוי. מתוך הבנת עיקרון זה התפתחו בשנים האחרונות ניסויים במולקולות קטנות שתפקידן לדכא את מעכבי הקרישה, ולפיכך להאיץ ולשפר את קרישת הדם גם בהיעדר פקטור 8 או 9 וללא טיפול בעירוי פקטור 8 או 9, שהיה הטיפול המקובל עד עתה (בהמופיליה A או B, בהתאמה).

בתהליך הקרישה, המעכב הטבעי של גורם הקרישה הרקמתי נקרא Tissue Factor Pathway Inhibitor - TFPI. מספר חברות תרופות כיום משתמשות בניסויים קליניים בהזרקה לתת עור של נוגדן זה. בניסויי שלב ראשון, דווח על בטיחות התרופה במתנדבים בריאים ובחולי המופיליה עם וללא נוגדנים לפקטור 8 ועל יצירת קריש יעילה בבדיקות קרישה בדם מלא בחולי המופיליה, תוך טיפול בתרופה זו בלבד, ללא תוספת פקטור קרישה [22,21]. מספר חברות תרופות גדולות עוסקות כיום בניסויים קליניים בתרופה זו בעולם, אם כי לאחרונה חלה עצירה בניסויים בעקבות דיווח על מספר אירועי קרישיות יתר. גישה טיפולית לפי עקרון דומה היא השימוש בעיכוב ייצור של חלבונים מעכבי קרישה טבעיים. חברת אלנילאם השתמשה במולקולה קטנה שמתערבת בייצור RNA (RNA Small Interference RNA - Si-Rna) - השימוש בטכניקה זו מקובל בתעשיית הבריאות כדי לגרום "השתקה" גנטית חלקית של ייצור חלבונים מסוימים) שנקראת כיום בשם פיטוסיראן, כדי להוריד את הייצור של חלבון בשם אנטיתרומבין. אנטיתרומבין מיוצר בכבד ומהווה מעכב טבעי של מערכת הקרישה. ממודלים של בעלי חיים ומתצפיות קליניות (כולל על חולי המופיליה שלהם מחסור בחלבון זה - תופעה נדירה ביותר) הסתבר כי ירידה באנטיתרומבין משפרת את פוטנציאל הייצור של קרישי דם ומורידה את הסיכוי לדימומים [24,23]. כיום נמשכים מחקרי ATLAS, שהם מחקרים רב-מרכזיים בינלאומיים (שלב 3 - מחקר מתקדם) לבדיקת יעילות ובטיחות התרופה בטיפול ממושך אחת לחודש בזריקה לתת עור [24].

ריפוי גנטי של מחלת ההמופיליה

ייצור החלבונים של פקטורי הקרישה בגוף מתרחש בכבד. בחולי המופיליה קיים פגם בגן האחראי לייצור חלבון קרישה ולפיכך יידרש תיקון של פגם זה, או החלפה של הגן החולה בגן בריא כדי להחלים לחלוטין מהמחלה. בעבר היו דיווחים על חולי המופיליה שהחלימו ממחלתם

קופות החולים [16]. במחקר HAVEN 3 [17] הודגמה יעילותה הגבוהה של אמיסיומאב במתבגרים ומבוגרים עם המופיליה וללא נוגדנים אשר טופלו באמיסיומאב לתת עור אחת לשבוע או אחת לשבועיים. הטיפול באמיסיומאב הביא לירידת מספר הדימומים ב-97% מהחולים לעומת קבלת טיפול אפיזודי וב-68% מהחולים שקבלו טרם הניסוי טיפול מונע מקובל בתרכיזי פקטור 8. שיעור החולים ללא דימומים כלל היה כ-56% במחקר זה, ושיעור החולים שחוו עד 3 דימומים בשנה בלבד נשמר מעל 90%. מובן מאליו כי טיפול מונע ארוך טווח בתרופה זו יצמצם נכויות, ניתוחים אורתופדיים, אשפוזים של חולי המופיליה, ויהפוך אותם לאוכלוסייה פעילה ויצרנית. במחקר HAVEN 4 [18], קבוצת חולים קטנה עם המופיליה A עם וללא נוגדנים גויסה להדגמת פרמטרים פרמקוקינטיים ויעילות של תדירות מתן אמיסיומאב אחת ל-4 שבועות, ונמצא כי התרופה שומרת היטב על פעילותה, יעילותה ובטיחותה גם במתן לתת עור אחת לחודש.

ניסויי הסתכלות בילדים עם וללא נוגדנים לפקטור 8 בארץ פורסמו על ידי ברג וחב' [20,19], והדגימו כי לתרופה יש פרופיל בטיחות טוב. השפעות לוואי שיוחסו על ידי החוקרים לאמיסיומאב דווחו ב-28.6% מהמטופלים המבוגרים וב-16.7% מהילדים. הפסקת טיפול כתוצאה מהשפעות לוואי אירעה בפחות מ-3% מהמטופלים המבוגרים ולא דווחה הפסקת טיפול בילדים. השפעת הלוואי השכיחה ביותר הייתה תגובה מקומית קלה עד בינונית באזור ההזרקה, שדווחה ב-15% מהמטופלים המבוגרים וב-16.7% מהילדים. השפעות לוואי נוספות שאירעו ב-5% ומעלה מהחולים כללו כאבי ראש, עייפות, זיהום בדרכי הנשימה העליונות וכאבי מפרקים.

במחקר HAVEN 1 במבוגרים קרה אירוע פקקתי-תסחיפי בשני מטופלים ומיקרואנגיופטיה פקקתית (תרומבוטית) (TMA) בשלושה מטופלים. כל האירועים התרחשו במטופלים שקיבלו, בנוסף לטיפול באמיסיומאב, גם טיפול אפיזודי לדימום עם תרכיז מעקף בשם FEIBA במינונים גבוהים במיוחד (< 100 יח"/ק"ג/ליום) ולמשך יותר מ-24 שעות. בכל החולים התופעה חלפה או השתפרה תוך זמן קצר מהפסקת הטיפול עם FEIBA, ובשניים מהם הטיפול באמיסיומאב חודש ללא תופעות נוספות מסוג זה. מטופל אחד שסבל במקביל ל-TMA מדימום בחלחולת (רקטלי) נפטר לאחר שסירב לקבלת מנות דם מסיבות דתיות. החוקרים ציינו שסיבת המוות אינה קשורה לאמיסיומאב. כתוצאה ממקרים אלה הוגדרו הנחיות חדשות המתייחסות למינוני FEIBA במטופלים באמיסיומאב. עם התרחבות הטיפול בתרופה זו בעולם, היו דיווחים נוספים על מקרי פקקת (תרומבוזיס) ותמותה גם בחולים שלא טופלו ב-FEIBA במקביל לאמיסיומאב, ולפיכך מומלצת זהירות יתר בשימוש באוכלוסיות עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים פעילים [18].

2. דיכוי מעכבי קרישה - שימוש במעכב

RNA - פיטוסיראן, וכן נוגדן מסוג anti TFPI:

תהליך קרישת הדם מופעל בגוף בכל אירוע של פגיעה

לניסויי ריפוי גנטי בפאזות שונות בכ־40 מרכזים בעולם. בארץ נערכים מספר ניסויים פעילים ועד עתה החלימו במסגרת הניסויים חמישה חולים ממחלת ההמופיליה. התוצאות מבטיחות ולמרות שתעבורנה מספר שנים עד שנדע בוודאות כי הריפוי הגנטי זמין לחולים, מדובר באפשרות המהפכנית להחלים לגמרי ממחלה שנחשבה קשה ביותר. הריפוי הגנטי טרם הוצע לילדים, אך לא מן הנמנע כי ילד או נער חולה המופיליה כיום יוכל להפיק ממנו תועלת בתוך עשור ולהחלים לחלוטין ממחלתו.

לסיכום

מתחוללת כיום מהפיכה בטיפול בחולי המופיליה [30,29,10,9]. אנו בעידן חדש בתחום, שבו אפשר לטפל בתרופות לתת עור פעם בשבוע עד פעם בחודש עבור ילדים ומבוגרים כאחד, ולהימנע לחלוטין מדימומים, תוך שיפור ניכר גם בנוחות הטיפול. העתיד מבטיח לראשונה מזה עשורים רבים אפשרות לריפוי מוחלט של המחלה באמצעות תרפיות גנטיות הנמצאות כעת בניסויים קליניים רב־מרכזיים בעולם. כיום, חלק גדול מהמטופלים כולל תינוקות וילדים המופיליים מטופלים בתרופות לתת עור, עד להגיעם לבגרות, ואז יוכלו לשקול קבלת טיפול ריפוי גנטי כדי להחלים לחלוטין ממחלתם.

מחברת מכותבת: גילי קנת

המרכז הארצי להמופיליה, היחידה לקרישת הדם
ומכון עמליה בירון לחקר קרישת הדם
מרכז רפואי שיבא, תל השומר 52621
דוא"ל: gili.kenet@sheba.gov.il

בעקבות השתלת כבד - הליך הנושא עמו סיכונים רבים ואינו מקובל כפתרון שיביא להחלמה מהמופיליה ברוב החולים. בשנת 2011 דווח לראשונה על ניסוי מוצלח להעברת גן בריא (גן "מהונדס" במעבדה של פקטור קרישה 9) באמצעות נגיף AAV (adeno associated virus), שניתן בעירוי וגרם "להדבקה" של תאי הכבד (מבלי לגרום נזק משמעותי למטופלים). היתרון של AAV בניגוד לנגיפים אחרים שבשימוש בריפוי גנטי (retro virus and latent virus), הוא ש-AAV רקומביננטי כמעט ואינו עובר אינטגרציה לתוך הכרומוזומים של המטופל אלא נשאר אפיזומלי בתא ולכן נחשב בטוח יותר. החולים שהוכללו בניסוי זה החלו לייצר פקטור 9 ומרביתם הגיעו לרמת פעילות פקטור 9 בדם שהייתה רמה "המוסטטית" ואפשרה להם המשך חיים, ללא דימומים נוספים, ללא מתן עירווי פקטורי קרישה, וללא המופיליה [25]. הריפוי הגנטי, שדווח לראשונה עבור חולי המופיליה B הוכחה לאחרונה בניסויים קליניים גם בחולי המופיליה A [27-26]. בניסוי שפורסם בעיתון הרפואי החשוב ניו־אינגלנד בוצעה העברה מוצלחת של גן פקטור 8 באמצעות נגיף מקבוצת AAV בעירוי לחולי המופיליה. מעקב של מעל שנה הדגים בכלל החולים ירידה משמעותית באירועי דימום ובצריכה של פקטור 8 חיצוני והחלמה מלאה מהמופיליה, עם רמות פעילות פקטור 8 בדם שנמדדו ברובם בטווח התקין [28]. מאז תחילת עידן ניסויי הריפוי הגנטי בהמופיליה טופלו בעולם מאות חולי המופיליה, אשר רובם החלימו ממחלתם ללא סיבוכים ניכרים [28]. מספר בעיות שטרם נפתרו הן פגיעה זמנית בתפקודי הכבד (כנראה בשל ה"עומס" של הנגיף), חוסר האפשרות לטפל בחולים עם נוגדנים והעידר בטוחה להמשך השפעה ארוכת טווח של הריפוי תוך שמירה על ביטוי הגן ברמה סבירה.

מספר חברות מסחריות עוסקות כעת בגיוס פעיל

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

- 51