

# שינוי בפרדיגמה הטיפולית בחולי המופיליה מסוג A – אמיסיומאב (HEMLIBRA)

פרופ' גילי קנת, מנהלת המכון הארצי להמופיליה והמכון לחקר קרישת דם



מחלת ההמופיליה ("דממת") מסוג A מאופיינת בחסר של גורם קרישה (פקטור 8) בדם החולים ושכיחותה 1:5000 לידות זכר. המחלה מתאפיינת בדימומים חוזרים לשרירים ומפרקים ועלולה לגרום נכות קשה. הטיפול המקובל היה עד לאחרונה טיפול מסוג "תחליפי" (replacement therapy) וחולי ההמופיליה נהגו להזריק לתוך הווריד את תרכיז הקרישה החסר מספר פעמים בשבוע. אצל כשליש מחולי ההמופיליה התפתחו נוגדנים לתרכיז הקרישה, ולפיכך הטיפול בהם (תוך שימוש בתרופות שהינן תרכיזי "מעקה") הפך מאתגר וקשה במיוחד.

הבנה מתקדמת של תהליכי הקרישה יחד עם "חשיבה מחוץ לקופסה" העלו מנגנונים חליפיים לשיפור קרישת הדם, שאינם תלויים במתן טיפול לווריד בתרכיזי פקטור 8. לקבוצת טיפול זו שייכות מספר תרופות הנמצאות כעת בהליכי ניסוי מתקדמים. מנגנוני הפעולה של תרופות אלו נשענים על חיקוי של תרכיזי קרישה קיימים או שיפור פעילות פקטורי קרישה אלטרנטיביים מהד, או אפשרות של דיכוי משמעותי בפעילות מעכבים טבעיים של מערכת הקרישה, מאידך. התרופות ניתנות בהורקה תת עורית ולפיכך נוחות ביותר לשימוש על ידי החולים (כולל ילדים), ניתן לטפל בהן החל מאחת לשבוע ועד אחת לחודש בלבד – תלוי בסוג התרופה ובמינון המומלץ<sup>(1)</sup>.

פרופ' פייר מאנוצ'י, לשעבר מנהל מרכז המופיליה מוביל במילאנו, איטליה, התייחס בציטוט לאחרונה להתפתחויות האחרונות בשטח הטיפול בהמופיליה כ"התקדמות של מעשה ניסים"<sup>(3)</sup>.

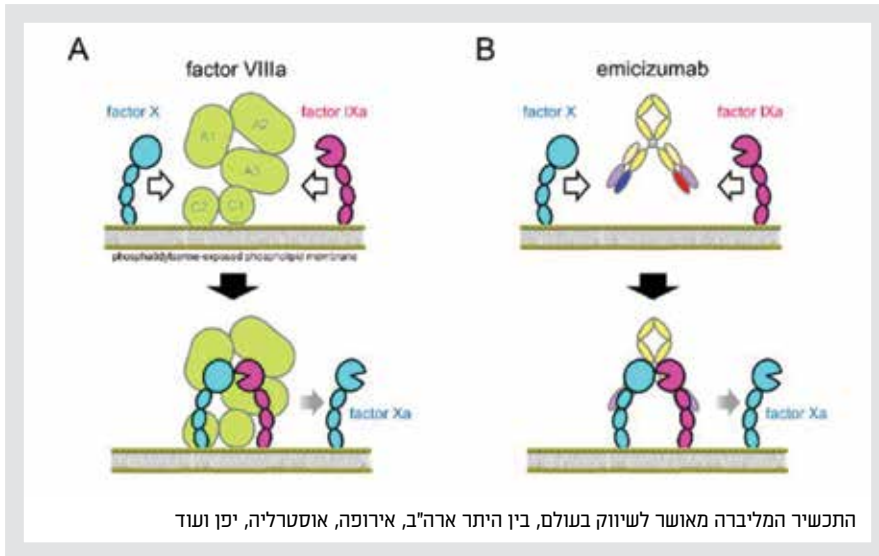
## אמיסיומאב (HEMLIBRA)

אמיסיומאב – (שם מסחרי: HEMLIBRA) הוא

שבועות במתנדבים בריאים<sup>(4-5)</sup>. יעילותה של אמיסיומאב בטיפול בחולי המופיליה A עם נוגדנים הורגמה באופן עקבי במחקר פאזה II ובשני מחקרי פאזה III<sup>(4-8)</sup>: מחקר HAVEN 1 שכלל חולים מבוגרים ומתבגרים<sup>(6)</sup>, ומחקר HAVEN 2 שכלל ילדים<sup>(8)</sup>, המפורטים להלן. בשלושת המחקרים השיגה אמיסיומאב רוב המטופלים מניעה מוחלטת של דימומים

נוגדן לפקטור 9+10 בעל פעילות מימטית (מחקה פעילות) לפקטור 8. מדובר במולקולה קטנה שהינה נוגדן כפול רגישות עם יכולת להתקשר לפקטור 9 פעיל ולפקטור 10, ובכך הוא מחקה את פעילות פקטור 8 במערכת מסלולי קרישת הדם ויכולה לייתר לחלוטין את תפקידו. אמיסיומאב מוזרק מתחת לעור ופעילותו בדם מוערכת במשך של 4-5

**תמונה 1.** מנגנון הפעולה של אמיסיומאב



שדרשו טיפול, תוך הפחתה משמעותית ביותר בשיעור הדימומים לאורך זמן בהשוואה לחלופות הקיימות.

יש לציין כי התוצאות המרשימות שהושגו במחקרי אמיסיומאב בחולים מבוגרים וילדים עם נוגדנים לפקטור קרישה (קבוצת החולים הקשה ביותר לטיפול) מעידות ללא ספק על יעילותה גם במטופלי המופיליה ללא נוגדן לפעילות פקטור 8. ניסויים מתקדמים רב-מרכזיים במטופלים ללא נוגדנים הוצגו לאחרונה בכנסי קרישה בינלאומיים ופורסמו ב־new England journal of medicine<sup>(10-11)</sup> תהליך הרישום בישראל מתקדם במקביל למועמדות התכשיר להכללה בסל שירותי הבריאות לשנת 2019.

מעקב ארוך טווח אחרי קבוצת החולים שטופלו במחקר הראשון שפורסם הראה שימור של היעילות והבטיחות בטיפול לאורך זמן<sup>(7)</sup>. להלן פירוט הניסויים הקליניים עם אמיסיומאב שפורסמו והוצגו עד עתה:

**מחקר פאזה III במבוגרים ומתבגרים (מעל גיל 12 שנים) חולי המופיליה A עם נוגדנים (HAVEN1)**

מדובר במחקר פאזה III גלובלי, רב-מרכזי, רנדומלי, פתוח- במסגרת המחקר הושווה שיעור הדימומים במטופלים עם אמיסיומאב לשיעור הדימומים בחולים שקיבלו טיפול אפיוודי (לפי הצורך) בלבד עם תרופות מעקף, וכן לשיעור הדימומים בחולים שקיבלו טיפול מונע עם תרופות מעקף שניתן להם במהלך מחקר תצפיתי מקדים. למחקר גויסו 109 חולי המופיליה A זכרים עם נוגדנים, בגיל הציוני של 28 שנים. לרוב החולים היתה המופיליה קשה ופגיעה מפרקית. ככל הזרועות שקיבלו אמיסיומאב ניתן מינון התחלתי של 3 מ"ג/ק"ג פעם בשבוע למשך 4 שבועות ולאחריו 1.5 מ"ג/ק"ג פעם בשבוע, במתן תת-עורי.

אמיסיומאב הדגימה מניעה מוחלטת של דימומים שדרשו טיפול ברוב המטופלים, הן בהשוואה לחולים שקיבלו טיפול אפיוודי עם תרופות מעקף והן בהשוואה לחולים שקיבלו טיפול מונע עם תרופות מעקף. מתן אמיסיומאב הביא להפחתה משמעותית סטטיסטית וקלינית של 87% בשיעור השנתי של דימומים שדרשו טיפול בהשוואה לטיפול אפיוודי עם תרופות מעקף. שיעור הדימומים השנתי החציוני עם אמיסיומאב היה 0 לעומת 18.8 עם טיפול אפיוודי של תרופות מעקף, יתרה מזאת, ברוב

בהשוואה לטיפול בתרופות המעקף הטיפול באמיסיומאב הביא להפחתה של 99% בשיעור השנתי של דימומים שדרשו טיפול.

**מחקרי פאזה III במתבגרים ומבוגרים חולי המופיליה A Haven 3 – ללא נוגדנים; Haven 4 עם או ללא נוגדנים**

HAVEN 3 הוא מחקר פאזה III גלובלי, רב-מרכזי, רנדומלי, פתוח<sup>(10)</sup> שבמסגרתו הושווה שיעור הדימומים במטופלים עם אמיסיומאב לשיעור הדימומים בחולים שקיבלו טיפול אפיוודי או טיפול מונע בפקטור 8. למחקר זה גויסו 152 חולי המופיליה A זכרים, בגיל הציוני של 38 שנים. לרוב החולים היתה המופיליה קשה, ריבוי דימומים שנתי ופגיעה במפרקי מטרה טרם כניסתם למחקר. ככל הזרועות שקיבלו אמיסיומאב ניתן מינון התחלתי של 3 מ"ג/ק"ג פעם בשבוע למשך 4 שבועות ולאחריו 1.5 מ"ג/ק"ג פעם בשבוע או 3 מ"ג/ק"ג אחת לשבועיים, במתן תת עורי.

הטיפול עם אמיסיומאב הביא לירידת מספר הדימומים ב-97% מהחולים לעומת קבלת טיפול אפיוודי וב-68% מהחולים שקבלו טרם הניסוי טיפול מונע בתרכיזי פקטור 8- שיעור החולים ללא דימומים כלל היה כ-60%.

גם במחקר זה נמצא שיפור משמעותי באיכות חייהם של המטופלים באמיסיומאב לעומת טיפול מונע מקובל בפקטור 8, והוכחה יעילות ובטיחות הטיפול בחולים שטופלו אחת לשבוע או אחת לשבועיים.

המטופלים עם אמיסיומאב (62.9%) הושגה מניעה מוחלטת של דימומים שדרשו טיפול (קרי, 0 דימומים) ושיעור גבוה משמעותית של מניעת דימום הושג גם בהשוואה לקבוצת החולים שקיבלה טיפול מונע בתרופות מעקף. שיפור מובהק ומשמעותי הודגם גם בכל המדרים השניוניים במטופלים עם אמיסיומאב ובכללם: הפחתת שיעור הדימומים הספונטניים, דימומים במפרקים ודימומים במפרקי מטרה שדרשו טיפול. באנליזה נוספת נבדקו גם תוצאות כלל החולים שקיבלו אמיסיומאב, בפרקי זמן של 24 שבועות לאורך תקופת המעקב הממושכת (1-24, 25-48, 49-72 שבועות). נמצא ששיעור הדימומים המחושב השנתי יורד בכיורוד עם הזמן ל-0.5 וחציון הדימומים השנתי הוא 0.

בנוסף לשיפור המשמעותי בכל התוצאים הקליניים הודגם שיפור מובהק ומשמעותי גם בכל מדרי איכות-החיים במטופלים עם אמיסיומאב.

**מחקר פאזה III בילדים חולי המופיליה A עם נוגדנים (HAVEN 2)**

במחקר פאזה III גלובלי, רב-מרכזי, חד-זרועי, פתוח הודגמה יעילותה הגבוהה של אמיסיומאב גם בילדים, שהיתה עקבית לתוצאות שהודגמו במחקר במתבגרים ומבוגרים. הטיפול עם אמיסיומאב הביא למניעה מוחלטת של דימומים שדרשו טיפול ב-94.7% מהמטופלים, עם שיעור דימומים שנתי ממוצע של 0.2. אף מטופל לא סבל דימום במפרקים שדרשו טיפול.

