

Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist)

מחקר פאזה 2 שבדק את יעילות הטיפול דבראפניב עם טרמטיניב בחולי NSCLC עם מוטציה V600E בחלבון BRAF. שיעור התגובה לטיפול בקו ראשון, וכן בקו מתקדם לאחר כשלוש 1-3 קווים כימותרפיים, היה 64% ו-67% בהתאמה, ומשך הטיפול החציוני היה 10.4 ו-9.8 חודשים בהתאמה. שיעור ההישרדות החציוני הוא 18.8 חודשים כאשר הטיפול ניתן בקווים מתקדמים 24.61 חודשים כאשר הטיפול ניתן בקו הראשון⁽¹⁰⁻¹²⁾.

ספרות

1. MEK API-NOT MAY18 CL V5 COR JUN18 CL.
2. TAF API-NOT MAY18 CL V5
3. FDA approval to dabrafenib and trametinib combination for metastatic NSCLC with BRAF V600E mutation. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm564331.htm>.
4. Hauschild, A., et al., Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. 380(9839): p. 358-65.
5. Long, G.V., et al., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 2014. 371(20): p. 1877-88.
6. Long, G.V., et al., Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*, 2017. 28(7): p. 1631-1639.
7. Long, G.V., et al., Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015. 386(9992): p. 444-51.
8. Robert, C., et al., Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015. 372(1): p. 30-9.
9. Long, G.V., et al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(19): p. 1813-1823.
10. Planchard, D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1307-1316.
11. Planchard, D., et al., Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(15_suppl): p. 9075-9075.
12. Planchard, D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(7): p. 984-993.

לדבראפניב כמונתרפיה העלה את השרידות הכללית ב 6.4 חודשים מ 18.7 ל-25.1 חודשים (HR=0.71) (p=0.0107) והפחתה של סיכון למוות ב 29%. שיפור משמעותי סטטיסטית בתגובה לטיפול - 67% בקומבינציה בהשוואה ל 51% כמונתרפיה (p=0.002), ו-25% הפחתה של הסיכוי להתקדמות מחלה⁽⁷⁾. במחקר COMBI-V טיפול בקומבינציה של דבראפניב וטרמטיניב לעומת ומוטרפניב כמונתרפיה בחולי מלנומה גרורתית עם מוטציה ב BRAF שלא טופלו בעבר, הראה ירידה של 34% בסיכוי למוות⁽⁸⁾.

בשנת 2017 פורסם מחקר משלים COMBI-AD שהינו מחקר פאזה III מבוקר, כפול סמיות בחלוקה אקראית. המחקר כלל 870 חולים עם מלנומה שלב III הנושאים מוטציה BRAF מסוג V600E או V600K מעל גיל 18, אשר עברו כריתה מלאה של הגידול. המחקר כלל שתי זרועות טיפול, האחת קיבלה טיפול משולב בדבראפניב וטרמטיניב, וזרוע הביקורת טופלה בטבליות תואמות של פלצבו למשך 12 חודשים. טיפול משלים בשילוב התכשירים למשך 12 חודשים מיום הניתוח הביא להורדת הסיכון להישנות המחלה ב-53% (המטרה הראשונית של המחקר). כמו כן הטיפול הביא להורדת הסיכון למוות ב-43% בתום 3 שנים.

שיעור החולים ללא הישנות המחלה (RFS) בזרוע הטיפול המשולב, דבראפניב וטרמטיניב היה 88% בשנה הראשונה, 67% בשנה השנייה, 58% בשנה השלישית, לעומת זרוע הביקורת (פלסבו) בה שיעור החולים ללא הישנות המחלה (RFS) היה 56% בשנה ראשונה, 44% בשנה השנייה, 39% בשנה השלישית. שיעור ההישרדות (OS) בזרוע הטיפול המשולב, דבראפניב וטרמטיניב היה 97% בשנה הראשונה, 91% בשנה השנייה, 86% בשנה השלישית, לעומת זרוע הביקורת (פלסבו) בה שיעור החולים ללא הישנות המחלה (RFS) היה 94% בשנה הראשונה, 83% בשנה השנייה, ו 77% בשנה השלישית⁽⁹⁾.

NSCLC - בשנת 2016 ו-2017 פורסמו תוצאות

החברה המשווקת: נוברטיס ישראל בע"מ
פעילות התרופה: דבראפניב (טפינלר)⁽⁸⁾ בשילוב עם טרמטיניב (מקיניסט⁽⁸⁾) משמשות לטיפול במבוגרים במלנומה גרורתית או מלנומה בלתי נתיחה לחולים הנושאים מוטציה BRAF. כמו כן, דבראפניב בשילוב עם טרמטיניב משמשות לטיפול בסרטן ריאה גרורתית מסוג תאים לא קטנים (NSCLC) לחולים הנושאים מוטציה BRAF^(2,1). לאחרונה משלב התרופות אושר על ידי FDA ו-EMA לטיפול משלים לחולי מלנומה שלב III לאחר הסרה מלאה של הנגע⁽³⁾.

מנגנון התרופה: דבראפניב בשילוב עם טרמטיניב הן תרופות מעכבות חלבון קינאז. דבראפניב הינו מעכב תחרותי לחלבון BRAF מוטנטי⁽⁴⁾ וטרמטיניב הינו מעכב סלקטיבי לאנזימים MEK1 ו-MEK2⁽⁵⁾.

טיפול תרופתי משולב הכולל את דבראפניב וטרמטיניב בחולי מלנומה גרורתית, הוכח כיעיל מטיפול יחיד (מונתרפיה), במדרי התגובה לטיפול, השרידות ללא התקדמות מחלה והשרידות הכוללת⁽⁶⁾. היתרון בקומבינציה התרופתית נובע מעיכוב של שני אנזימים, BRAF ו-MEK, במסלול ה-MAPK, ובכך עיכוב המסלול בשני אתרים בו זמנית.

מינונים: אופן הנטילה של דבראפניב וטרמטיניב הוא פומי. המינון המומלץ של טרמטיניב הינו 2 מ"ג (טבליה אחת) פעם ביום, בשילוב עם דבראפניב 150 מג' (2 טבליות של 75 מ"ג) פעמיים ביום.

מחקרים ופרסומים

מלנומה - בשנת 2015 פורסמו שני מחקרים רב מרכזיים, כפולי סמיות שהשוו קומבינציה של מעכב BRAF דבראפניב ומעכב MEK טרמטיניב לומוטרפניב (במחקר COMBI-V) ולדבראפניב (במחקר COMBI-D), כטיפול קו ראשון בחולים עם מלנומה לא נתיחה או גרורתית ומוטציה BRAF V600E/K. ב- COMBI-D קומבינציה של דבראפניב וטרמטיניב בהשוואה

Foundation one, פאונדיישן וואן

החברה המשווקת: רוש, נציגת פאונדיישן מדיסין בישראל

בריקת פאונדיישן וואן היא בריקת ריצוף גנומי עמוק – next generation sequencing (NGS) hybrid capture. המשתמשת בטכנולוגיית hybrid capture. בבריקה מבצעים פרופיל גנומי של הגידול ועל ידי כך מאפשרים התאמת טיפול ממוקד או אימונתרפי לגידול הספציפי בצורה מדויקת יותר. הבריקה מתאימה למאובחננים עם סרטן על סוגיו השונים ובעיקר כאשר המחלה ממושטת/מתקדמת.

בריקת פאונדיישן וואן מתמקדת ב־324 גנים הידועים כקשורים במחלת הסרטן ויודעת לזהות את כל ארבעת סוגי השינויים הגנומיים המוכרים כגנים הנבדקים, ברמת דיוק גבוהה של 99%. אין צורך להשוות את תוצאות בריקת פאונדיישן וואן

לבריקת דם/רוק הודות לטכנולוגיה והפענוח המתקדמים על פיהם מבוצעת הבריקה. בריקת פאונדיישן וואן הינה היחידה שקיבלה את אישור ה־FDA כבריקה מקיפה לפרופיל גנומי.

עבור חולים שאין להם רקמה ו/או אין באפשרותם לבצע ביופסיה נוספת או רוצים לעקוב אחרי התקדמות המחלה, יש אפשרות לבצע פרופיל גנומי באמצעות בריקת פאונדיישן וואן ליקוויד.

פאונדיישן וואן ליקוויד היא בריקה לפרופיל גנומי מקיף המבוצעת מבריקת דם. בבריקה זו מבודד הרנ"א הגידולי המופרש לזרם הדם. בריקת פאונדיישן וואן ליקוויד מרווחת גם סטטוס MSI.

חברת פאונדיישן מדיסין היא חברת ביוטכנולוגיה שנוסדה בארה"ב בשנת 2010 ומטרתה לפענח

ולפשט את הקומפלקס הגנומי של חולי הסרטן ולהנגישו לרופא המטפל ולחולה. לפאונדיישן מדיסין מאגר פרופילים גנומיים של מטופלי סרטן הגדול בעולם (מעל 200,000 מקרים). המאגר הייחודי, לצד התיקוף המדעי של הבריקה, מסייע לרופאים לבחור מבין כלל הטיפולים האפשריים את הטיפול היעיל ביותר כנגד הסרטן הספציפי של המטופל שאופיין בבריקה, או לחזק את הצורך בטיפול הסטנדרטי.

נכון להיום, הבריקות לא נכללת בסל הבריאות אך ניתן לרכוש את השירות באופן פרטי. קיים כיסוי ביטוחי לבריקה במרבית פוליסות הבריאות העדכניות של חברות הביטוח הפרטיות, בהתאם לתנאי הפוליסה. כמו כן, ניתן לקבל החזר חלקי דרך הביטוח המשלים של שירותי בריאות כללית.



גסטרואנטרולוגיה

אלופיסל (Alofisel, Darvadstrocel, cx601)

החברה המשווקת: טקדה ישראל בע"מ

פעילות והתוויה לתרופה: לטיפול בפיסטולות פריאנליות מורכבות בחולים מבוגרים עם מחלת קרוהן לומינלית לא פעילה או פעילה באופן מתון, כאשר הפיסטולות הראו תגובה לא מספקת ללפחות טיפול קונבנציונלי אחד או טיפול ביולוגי.

פיסטולה פריאנלית היא חיבור פתולוגי בין התעלה האנאלית לעור סביב פי טבעת. הפיסטולה מלווה בכאב, חום במקרה של אבצסים, דליפת מוגלה, צואה ודם מפתח הפיסטולה, המלווים גם בריח רע. כל אלה מובילים לפגיעה משמעותית באיכות החיים ודימוי גופני ומיני ירוד. בנוסף, קיים חשש מפני סיבוכים כגון איבוד שליטה על הסוגרים וניתוח סטומה. הטיפולים הקיימים כיום מאופיינים ביעילות נמוכה לצד חשש מתופעות לוואי וסיבוכים כגון אבדן שליטה על סוגרים.

מנגנון הפעולה: הפיסטולות הפריאנליות נגרמות מדלקת, אשר אינה נרפאת בשל תגובה חיסונית לא תקינה. Darvadstrocel הינו תרחיף של תאי גזע מזנכימליים הומניים אלוגנים (מתורם זר) שמקורם בתאי שומן. לתאים אלה יש יכולת אימונומודולטורית ייחודית המובילה להפחתת דלקת.

לפני הטיפול מאפיינים את נתיב הפיסטולה ושוללים אבצסים. במקרה של אבצס, מנקזים אותו ומניחים חוט סיטון להמשך הניקוז. כיום

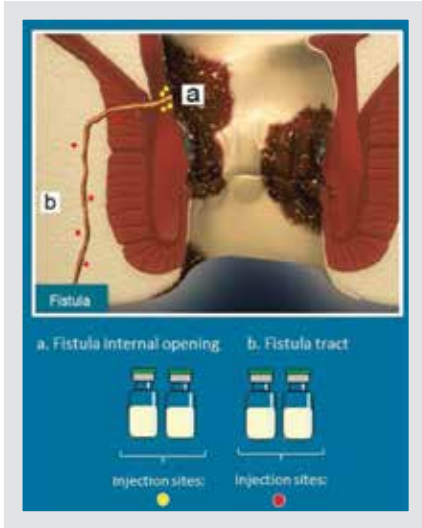
הטיפול מסירים את הסיטון, מנקים את הפיסטולה ותופרים את הפתח הפנימי של הפיסטולה. לאורך נתיב הפיסטולה מוזרקים התאים כאשר מחצית מהם מוזרקים לתוך הרקמה שמסביב לפתח ומחצית לדפנות הפיסטולה. התאים מביאים להפחתת הדלקת ולסגירת נתיב הפיסטולה.

מחקרים ופרסומים

בשתי זרועות מחקר ה-ADMIRE^{1,2}, החולים קיבלו טיפול מקדים המהווה standard of care ונבדלו בשלב השני של הטיפול: בזרוע הטיפול ב-Darvadstrocel הוזרקו 120 מיליון תאי Darvadstrocel ובזרוע הביקורת הוזרק באופן דומה saline. בשתי הקבוצות, הטיפולים התרופתיים והפרוצדורות הניתוחיות היו זהות.

ממצאי המחקר העיקריים: 56.3% מהחולים בקבוצת ה-Darvadstrocel, לעומת 38.6% מהחולים בקבוצת הביקורת, הגיעו לרמיסה משולבת בשבוע 52 (מדד מחמיר הכולל רמיסה קלינית וסגירת נתיב הפיסטולה ב-MRI). גם במדדי הזמן לתגובה, התוצאות היו טובות יותר בקבוצת ה-Darvadstrocel. כמו כן, הטיפול ב-Darvadstrocel מתאפיין בפרופיל בטיחותי מצוין וללא סיכון של פגיעה בסוגרים. תופעות הלוואי השכיחות ביותר (מעל 5% מהמטופלים) היו אבצס אנאלי, פרוקטלגיה ופיסטולה אנאלית, בשכיחות דומה בין שתי זרועות המחקר.

לסיכום, פיסטולות פריאנליות הן סימפטום קשה



של מחלת קרוהן, הגורמות לפגיעה קשה באיכות חיי המטופל. הטיפולים הקיימים לא נותנים מענה מספק וקיים צורך גדול אצל המטופלים והרופאים לטיפול יעיל ובטוח לבעיה. Darvadstrocel מהווה טיפול חדשני בתאי גזע מזנכימליים הומניים המסייעים בטיפול חד פעמי, בריפוי הפיסטולה ובהגעה לרמיסה ביותר ממחצית החולים. התכשיר הוגש לרישום במשרד הבריאות.

ספרות

1. Panés J, et al. Lancet. 2016;388:1281-90.
2. Panés J, et al Gastroenterology 2017;154(5):1334-1342.



(Guselkumab) Tremfya

החברה המשווקת: יאנסן – ג'יי סי הלת' קר בע"מ

פעילות התרופה: טרמפיה מיועדת לטיפול במחלת ספחת (פסוריאזיס) רובדית בדרגת חומרה בינונית עד קשה במטופלים כוגרים המועמדים לטיפול סיסטמי או פוטותרפיה.

מנגנון הפעולה: טרמפיה מכילה את החומר הפעיל גוסלקומאב נוגדן מונוקלונלי הפועל על ידי חסימת הפעילות של אינטרלוקין 23, מידע שהצטבר ממחקרים גנטיים ופרה קליניים מראה שלציר של אינטרלוקין 23 ו-17 תפקיד מרכזי בתהליך הרלקטי בפסוריאזיס. מחקרים הרנים כפיתוגגה של המחלה מראים שאינטרלוקין 23 הוא הגורם העיקרי לשחרור אינטרלוקין 17 מתאי T ותאים נוספים (נאוטרופילים, תאי מאסט ואחרים) ונחשב בקרב חוקרים מובילים ל-master cytokine האחראי העיקרי לדלקת.

מחקרים ופרסומים

טרמפיה קיבלה את אישור ה-FDA, הרשות האירופאית ומשרד הבריאות בישראל על סמך תכנית קלינית שכללה יותר מ-2,700 חולים במחקרי פאזה 3 שונים: VOYAGE 1, VOYAGE 2 and NAVIGATE.

תוצאות המחקרים VOYAGE 1 and VOYAGE 2 הדגימו יעילות משמעותית בחולי פסוריאזיס בדרגת חומרה בינונית וקשה וזאת בהשוואה ליומירה ולפלצבו. בשבוע 16, לפחות 7 מכל 10 חולים שטופלו בטרמפיה השיגו PASI 90 לעומת 4 מתוך 10 שטופלו ביומירה. יותר מ-80% מהחולים השיגו עור נקי ואו כמעט נקי (IGA 0/1). שיפור משמעותי הודגם גם בפסוריאזיס בקרקפת, שיפור ברבדים הפסוריאטיים בכפות הידיים והרגלים ובציפורניים.

חולים שטופלו בגוסלקומאב והשיגו שיפור של 90% במדרד חומרת המחלה (PASI90) שמרו על התגובה לאורך 48 שבועות. מעקב אחרי החולים שקיבלו גוסלקומאב ברציפות במשך שנתיים הראה שהטיפול שומר על יעילות גבוהה מאוד במשך שנתיים. שיעור החולים ששמרו על PASI90 במשך שנתיים גבוה מעט מהשיעור שהודגם בשבוע 16.

מחקר ה-NAVIGATE הדגים את יעילות טרמפיה בחולים שלא הגיבו באופן מספק לסטלרה. בשבוע 28 31% מהחולים שטופלו בטרמפיה השיגו עור נקי ואו כמעט נקי (IGA 0/1) לעומת 14% עם סטלרה.

המידע מהמחקרים הקליניים מראה שחסימה של אינטרלוקין 23 היא מנגנון יעיל ובטוח ועדיף על

פני תכשירים אחרים הפועלים על ציר 23 ו-17. חסימה ספציפית של אינטרלוקין 23 מהווה צעד משמעותי בהתפתחות הטיפול בפסוריאזיס.

מינונים: 100 מ"ג (תכולת מזרק אחד מוכן לשימוש) בהזרקה תת עורית. לאחר המנה הראשונה הניתנת ביום הראשון לטיפול, המנה השנייה תינתן לאחר 4 שבועות ולאחר מכן תינתן מנה בכל 8 שבועות.

טרמפיה מאושרת לשימוש בישראל אולם טרם הוכללה בסל שירותי הבריאות הממלכתי.

ספרות

- Galluzzo et al, Exp. Opin. Drug safety; <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1488963>
- Fitch et al Curr Rheumatol Rep. 2007 December ; 9(6): 461-467
- Blauvelt et al J Invest Dermatol. 2008 May; 128(5): 1064-1067.
- Blauvelt et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:405-1
- Reich et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:418-31
- Foley et al JAMA Dermatol. doi:10.1001/jamadermatol.2018.0793
- Griffiths CEM et al P6858 Poster presented at AAD 2018
- Langley et al; BJD doi: 10.1111/bjd.15750
- Gooderham et al; JEADV 2018, 32, 1111-1119
- עלון למטופל טרמפיה



המטואונקולוגיה

(ibrutinib) IMBRUVICA

החברה המשווקת: Janssen

אימברוביקה רשומה בישראל להתוויות הבאות:

- חולי CLL (לוקמיה ליפוציטית כרונית) בקו ראשון למבוגרים מגיל 65 ומעלה,
- חולי CLL מבוגרים עם החסרת מקטע על כרומוזום 17p (17p deletion)
- חולי CLL מבוגרים שקיבלו לפחות טיפול קודם אחד
- חולי MCL (לימפומה של תאי המעטפת) מבוגרים שטופלו לפחות בטיפול קודם אחד
- חולי WM (מאקרוגלובולינמיה על שם וולדנשטרם) מבוגרים.

אימברוביקה כלולה בסל התרופות לחולים הבאים:

- MCL – מבוגרים שטופלו לפחות בטיפול קודם אחד (משנת 2014)
- CLL – מבוגרים שקיבלו לפחות טיפול קודם אחד

באימונו-כימותרפיה (משנת 2015):

- CLL – קו ראשון לחולים עם 17p deletion (משנת 2018)
- WM – מבוגרים מקו 3 (משנת 2017)

התוויות המוגשות לסל התרופות והטכנולוגיות 2019:

במהלך 2017 אישר ה-FDA את השימוש באיברוטניב לשתי התוויות חדשות:

1. טיפול בחולי MZL (לימפומה של האזורים ההיקפיים) עבור חולים שזקוקים לטיפול סיסטמי וטופלו בקו טיפול קודם מבוסס נוגדן

כנגד CD20.

2. טיפול ב-cGVHD (מחלה כרונית של השתל נגר המאכסן) לחולים מבוגרים לאחר כישלון בקו טיפול סיסטמי אחד או יותר. בנוסף מוגשת איברוטניב לטיפול ב-CLL בקו הראשון בחולים מבוגרים מגיל 65 ומעלה.

מנגנון התרופה: איברוטניב הינה תרופה מעכבת

סלקטיבית פוטנטית של האנזים BTK. אימברוביקה ניתנת כקפסולה דרך הפה הנספגת ומופרשת באופן מהיר, עם זמן מחצית חיים של כ-4-8 שעות אך נותרת קשורה ל BTK במשך לפחות 24 שעות. היא עוברת מטבוליזם בעיקר על ידי CYP3A4/5.

מינונים: CLL, WM – 420 מ"ג ליום (טיפול פומי), MCL – 560 מ"ג ליום (טיפול פומי)

לוקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) הינה הלוקמיה הנפוצה ביותר במדינות המערב. הפרוגנוזה של CLL משתנה לפי שלבי המחלה ומרקרים גנטיים, כאשר ניתן לסווג חולים כבעלי רמת סיכון נמוכה אשר תוחלת חייהם יכולה להגיע לעשר שנים ויותר. לעומתם, חולים עם נתונים פרוגנוסטיים גנטיים שליליים (רוגמת del17p, uIGHV), מאופיינים בהפוגות קצרות יותר תחת טיפול המבוסס כימואימונתרפיה (כרוגמת FCR או BR) ובשנים האחרונות ההמלצה היא לטפל בחולים אלה ב- novel agents.

מחקרים ופרסומים

מחקר RESONATE 2 ברק את היעילות והבטיחות של איברוטניב בחולי CLL/SLL בקו הטיפול הראשון בהשוואה לכלואמבוזיל. לאחר

מעקב של 4 שנים אחר 269 חולים אשר טופלו באיברוטניב כקו ראשון: PFS חציוני טרם הושג עם טיפול באיברוטניב, ועומד על -74% (מול 16% לכלואמבוזיל). ORR – 91%. קבוצת החולים בסיכון גבוה עם del 11q unmutated IGHV הראו תגובה דומה לתגובת קבוצת החולים עם mutated IGHV וללא del11q מבחינת מרדי PFS. בנוסף איברוטניב הביאה לשיפור מתמשך במרדים המטולוגיים ב-80% מהמטופלים עם אנמיה בתחילת המחקר וב-54% מהמטופלים עם תרומבוציטופניה.

במחקר פאזה שלישי נוסף השווא את הטיפול באימברוביקה לטיפול בנוגדן Ofatumumab ב-391 חולים עם מחלת CLL או SLL (Small Lymphocytic Lymphoma) חוזרת ועמידה לטיפול. מעקב חציוני של 44 חודשים הראה כי משך ההישרדות החציוני ללא התקרמות מחלה (PFS) היה 8.1 חודשים עם Ofatumumab אך טרם הושג עם אימברוביקה, ונמצא כי החולים שטופלו באימברוביקה היו עם סיכון מופחת בכ-90% להתקרמות המחלה או למוות לחולים, לעומת החולים שטופלו ב-Ofatumumab.

תופעות הלוואי החמורות ביותר בטיפול באימברוביקה הן: דימומים, זיהומים, ציטופניות, פירפור פרוזודורים, יל"ד, ממאירויות משניות ותסמונת פירוק/תמס הגידול (TLS).

ספרות

1. Burger at al, Nat Rev Clin Oncol.2018
2. Burger JA et al. EHA 2018
3. Moreno et al, oral presentation, EHA 2017

המטולוגיה

(Brentuximab vedotin) Adcetris

החברה המשווקת: טקדה ישראל בע"מ

הפעילות התרופה: ארטטריס מותוות וכלולה בסל הבריאות⁽¹⁾

1. לטיפול במבוגרים חולי הודג'קין לימפומה (HL) נשנית או עמידה, לאחר השתלת תאי גזע עצמית (ASCT) או לאחר שני טיפולים כימותרפיים קודמים, כאשר ASCT או משלב כימותרפי נוסף אינם אופציה טיפולית.
2. לטיפול במבוגרים חולי לימפומה אנפלסטית סיסטמית של תאים גדולים (sALCL) נשנית או עמידה.
3. לטיפול במבוגרים חולי הודג'קין לימפומה הנמצאים בסיון גבוה להישנות או להתקדמות המחלה לאחר השתלת תאי גזע עצמית.
4. לטיפול במבוגרים חולי לימפומה עורית של תאי T (CTCL) חיוביים ל-CD30, לאחר טיפול כימותרפי אחד לפחות.

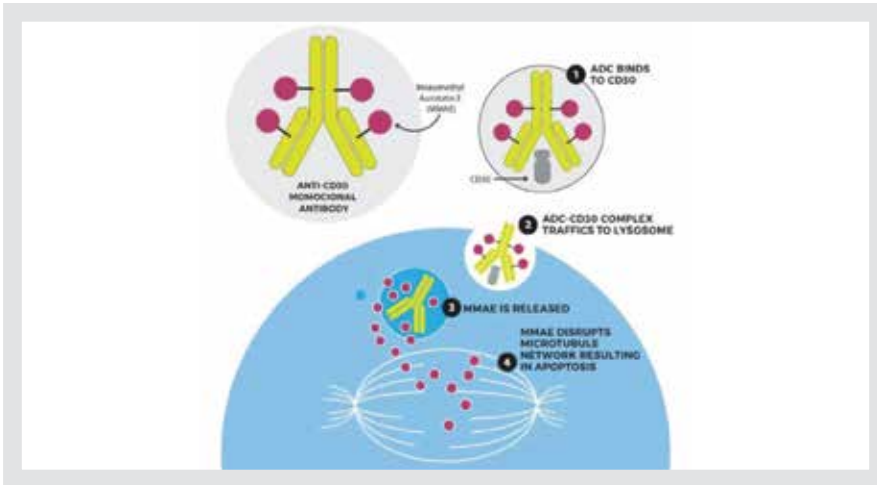
מנגון התרופה: ארטטריס שייכת למשפחת התרופות Antibody Drug Conjugate. התרופה מורכבת מנוגדן ספציפי לחלבון CD30 הנמצא על פני תאי סרטן מסויימים, המחובר למולקולה ציטוטוקסית - Monomethyl Auristatin E (MMAE). MMAE פעילות אנטי נאופלסטית ע"י עיכוב יצירת המיקרוטובולין בעת החלוקה, וכך השריית מות התא.⁽¹⁾ (תמונה מס' 1).

מינונים: בכל ההתוויות המאושרות התרופה ניתנת במינון 1.8 מ"ג/ק"ג כל 3 שבועות, ואילו בטיפול בחולים בקו הראשון (האינדיקציה המוגשת לסל הבריאות 2019) היא ניתנת במינון 1.2 מ"ג/ק"ג כל שבועיים, בשילוב עם כימותרפיה.^(1,2)

מחקרים ופרסומים

במחקר פאזה ראשונה ב-26 חולים, השילוב של ארטטריס עם משלב AVD (Adriamycin, Vinblastine, Dacarbazine), תוך השמטת בלאומיזין מהקומבינציה המקובלת, הוביל לרמיסה מלאה ב-94% מהמטופלים, עם תופעות לוואי נסבלות וללא טוקסיות ריאתית, ו-100% מהם שרדו למשך חמש שנים (חציון).^(3,4)

בהמשך למחקר זה, בוצע מחקר פאזה 3, רנדומלי, רב לאומי ומרכזי, ללא סמיית (ECHELON-1).⁽²⁾ המחקר השווה את המשלב ADCETRIS+AVD אל



ריאתית בטיפול ב-A+AVD (2% לעומת 7%), כאשר 11 מתוך 13 החולים שנפטרו בזרוע ABVD מתו מסיבה זו. בזרוע המחקר נראו יותר אירועים של ירידה בנייטרופילים (58% לעומת 45%), ונייטרופיליה עם חום (19% לעומת 8%), אולם טיפול מונע ב-G-CSF גם לשיפור בשתי תופעות לוואי אלו (35% ו-11%, בהתאמה). בנוסף, נראו יותר מקרים של פגיעה במערכת העצבים הפריפריית (67% לעומת 43%), אולם פגיעה זו הופחתה/השתפרה ע"י הורדת מינון ארטטריס, כך שחל שיפור ב-24%, והחלמה מלאה ב-43% מהמקרים עד סוף תקופת המעקב. שתי תופעות לוואי אלו לא גרמו לאירועי מוות (כאשר טופלו בהתאם).

התוויה זו של טיפול בארטטריס בשילוב כימותרפיה בקו הטיפול הראשון לחולי HL בדרגה מתקדמת אושרה על ידי ה-FDA במרץ 2018, ונמצאת בהמלצות National Comprehensive Cancer Network 2018. התוויה זו הוגשה לרישום גם למשרד הבריאות בישראל.

ספרות

1. ADCETRIS® 50 mg MOH approved prescriber information; Feb 2018
2. Connors JM et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2018;378: 331-44
3. Younes A et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol 2013; 14: 1348-56
4. Connors JM et al. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood 2017;130: 1375-76

מול הטיפול המקובל ב-ABVD בחולי HL בדרגה מתקדמת (שלב 3-4) ללא טיפול קודם. במחקר גויסו 1,334 מטופלים בוגרים (מתוכם 13% מעל גיל 60). המטרה הראשונית היתה בחינת יעילות ב-mPFS (modified Progression Free Survival), שהוגדר כזמן מאבחון ועד הגעת החולה ל: 1. מוות, 2. התקדמות מחלה, 3. חוסר תגובה מספקת לטיפול הכימותרפיה הראשוני, וקבלת כימותרפיה נוספת/הקרנות בשל כך.

במחקר נראתה יעילות גבוהה יותר בזרוע A+AVD, עם עלייה מובהקת ב-mPFS לאורך שנתיים (82.1% לעומת 77.6%), והפחתה ב-23% של הסיכון לכישלון של הטיפול בקו הראשון (p=0.035). היו פחות מקרי תמותה בזרוע המחקר (28 מול 39), אך טרם הושגה מובהקות סטטיסטית בנוגע לשרידות. התגובה הכללית לטיפול (OR) ורמיסה מלאה (CR) היו גבוהות יותר בזרוע המחקר (86% לעומת 83%; 73% לעומת 70%, בהתאמה). הטיפול ב-A+AVD הראה יתרון ברוב תת הקבוצות, מתוכם בכל קבוצות החולים שהוגדרו בסיון גבוה (Stage 4; IPS 4-7); התפשטות הסרטן מעבר למערכת הלימפה, PET2 חיובי). לעומת זאת לא נראה יתרון בשום תת-קבוצה לטיפול ב-ABVD.

בתום תקופת הטיפול היו יותר תוצאות PET שליליות במטופלי A+AVD, וכתוצאה מכך הם קיבלו 33% פחות טיפולי כימותרפיה או הקרנות לאחר הקו הראשון.

מבחינת בטיחות, היתה ירידה באירועי טוקסיות

Cystadrops

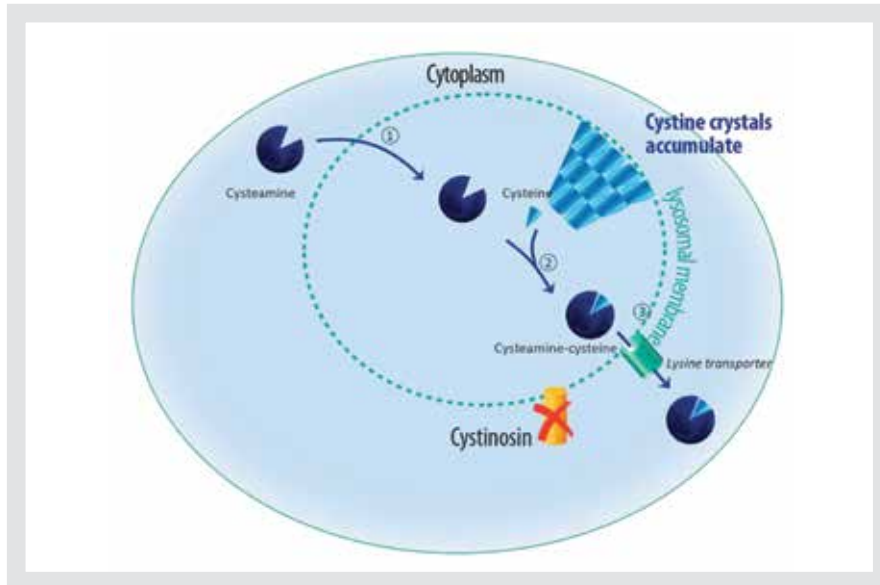
החברה המשווקת: מריסון

פעילות והתוויה לתרופה: התכשיר Cystadrops מבוסס על החומר הפעיל Cysteamine והוא ניתן כטיפות עיניים לחולי Cystinosis מגיל שנתיים ומעלה. Cysteamine גורם ליצירת קומפלקס Cysteine-Cysteamine המסולק מתוך הליזוזום. לתכשיר פורמולציה ייחודית היוצרת תמיסה אשר נותרת במגע עם הקרנית זמן ארוך יותר בהשוואה לתמיסה מימית. כפועל יוצא – השימוש ב Cystadrops מוביל לירידה משמעותית בגבישי Cystine בקרנית.

ציסטינוזיס (Cystinosis) היא מחלת אגירה ליוזוומלית נדירה הנובעת מכשל בסילוק Cystine מתוך הליזוזום. כשל זה גורם להצטברות גבישי Cystine בכל תאי הגוף ולפגיעה רב מערכתית, הכוללת בין היתר את הכליות, העיניים, הלב, המוח, בלוטת התריס ועוד. המחלה היא כרונית והנוק לרקמות הוא פרוגרסיבי.

Cystinosis היא מחלה גנטית המועברת בהורשה אוטוזוומלית רצסיבית. הגורם למחלה הוא מוטציות בגן CTNS המקודר לחלבון Cystinosin. Cystinosin ממוקם בממברנת הליזוזום, ותפקידו להוביל מולקולות Cystine מתוך הליזוזום אל הציטוזול. פגיעה בפעילותו מובילה להיווצרות משקעי Cystine בליזוזום ולפגיעה בתפקוד התאים והרקמות.

למחלה Cystinosis קיימים שלושה מופעים שונים: Infantile nephropathic, juvenile nephropathic ו-ocular non-nephropathic. הפגיעה העינית קיימת בכל מופעי המחלה והיא מאופיינת בשקיעת גבישי Cystine בקרנית, אשר הולכים ומצטברים גם בחלקים עמוקים יותר של הרקמה, ומובילים כבר בגיל ילדות לרגישות וכאב חדר בחשיפה לאור (פוטופוביה), סגירה לא-רצונית של העפעף (blepharospasm) ותחושת עצם זר בעין. בהדרגה תופיע אצל החולים קרסופתיה אשר תלך ותחמיר, ובקרנית יתרחשו תהליכי ניארו-וסקולריזציה ופגיעה בראייה. נוסף על הכאב



מנגנון הפעולה של Cystadrops: בחולי Cystinosis הטרנספורטר Cystinosin אינו פעיל, ומולקולות Cystine שאינן מסולקות מהליזוזום שוקעות לגבישים הפוגעים בתפקוד התאים. בתוך הליזוזום Cysteamine גורם לחיזור של Cysteine 7 Cystine, והקומפלקס Cysteamine-Cysteine מסולק אל מחוץ לליזוזום באמצעות Lysine transporter

מינונים ושימוש: הרכב ויעילות התכשיר מאפשרים משטר טיפול נוח יחסית, העומד על 4 טיפות ביום בלבד, וכיוון שהחומר הפעיל ב-Cystadrops לא מחייב אחסנה של התכשיר בקירור, החולים יכולים לשאת אותו גם בפעילות מחוץ לבית ולשמור על שגרת חיים נורמלית.

הטיפול ב-Cystadrops יוכל לסייע במניעת פתולוגיות ונזקים חמורים לקרנית, בהפחתת הכאבים הכרוניים מהם סובלים החולים וסייע לחולים לקיים שגרת חיים תקינה.

הכרוני, בשל הפוטופוביה החולים נמנעים מכל חשיפה לאור והתפקוד היום-יומי שלהם נפגע בצורה קשה. החולים ב Cystinosis מקבלים טיפול סיסטמי כרוני (Cystagon) מדי יום, אך בשל היעדר וסקולריזציה של הקרנית החומר הפעיל אינו מגיע אליה, ולכן החולים נותרים ללא מענה בכל הקשור לפגיעה בעיניים.

מחקרים ופרסומים

יעילות ובטיחות השימוש ב-Cystadrops נבדקו במחקרים קליניים, בכלל זה מחקר פאזה 3, אשר הראה כי שימוש ב-Cystadrops במשך שלושה חודשים הוביל לירידה של 40% בצפיפות משקעי Cystine בקרנית, וללא תלות בגיל המטופל. במחקר נמצא כי הירידה בצפיפות הגבישים התרחשה בכל שכבות הקרנית, ועובי הרקמה אשר הכילה גבישי Cystine צומצם משמעותית. עם השיפור בצפיפות הגבישים בקרנית חלה ירידה בעוצמת הפוטופוביה בקרב המטופלים. התכשיר אושר על ידי ה-EMA.

ספרות

1. CYSTADROPS, Summary of Product Characteristics, July 2018.
2. Labbe et al. (2014) A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. Mol Genet Metab 111(3):314-320.
3. Liang et al. (2017) A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1;58(4):2275-2283.

(Burosumab) Crysvita

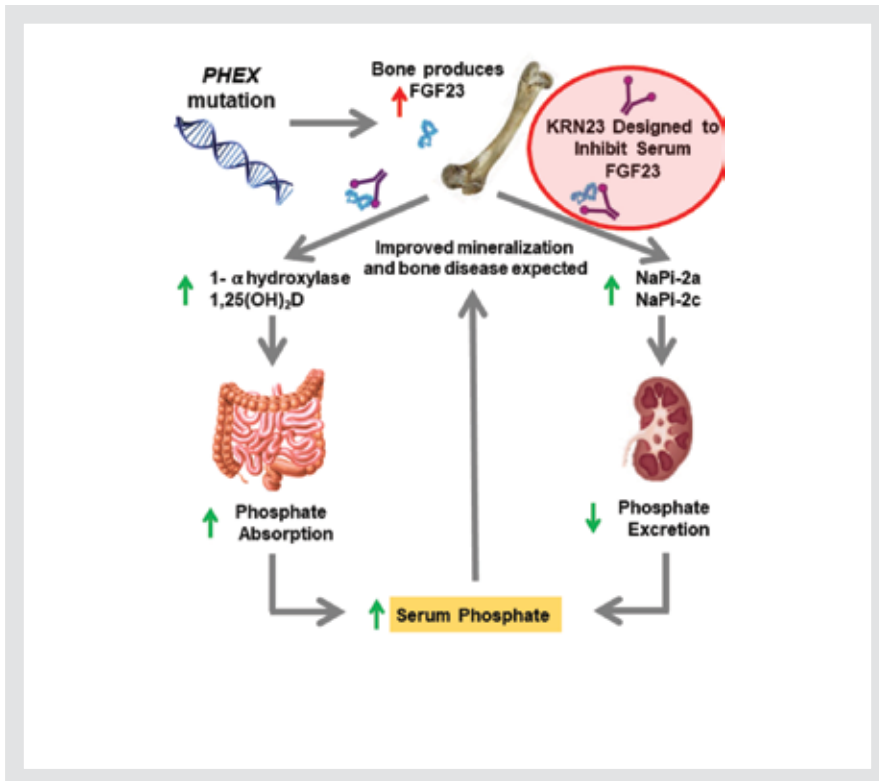
החברה המשווקת: מדיסון

פעילות והתוויה לתרופה: CRYSVITA
EMA וה-FDA על ידי הוגדרה על ידי ה-FDA וה-EMA כתרופה פורצת דרך לטיפול בחולי XLH, והיא בהתוויה לחולי XLH מגיל שנה ומעלה.

מנגנון התרופה: CRYSVITA היא נוגדן הומני (fully human IgG1 mAb) הנקשר ל-FGF23 ומנטרל את פעילותו.

היא מחלה גנטית נדירה, המאופיינת בהפרה של מאזן הזרחן בגוף ופגיעה פרוגרסיבית וקשה במערכת השלד, בהתפתחות ובתאחיזה לכרומוזום X. הגורם למחלה הוא מוטציות בגן PHEX, המובילות לעלייה בהפרשת FGF23 מהעצם ולעלייה ברמתו בדם. FGF23 פועל על הכליה ומשרה ירידה בשחלוף הזרחן ולאיבוד של זרחן בשתן, ובמקביל מוביל לירידה בספיגת זרחן במעי. רמות זרחן נמוכות בדם (hypophosphatemia) מובילות לפגיעה במינרליזציה של העצמות המתפתחות, לרככת ול-XLH osteomalacia. מחלה מתגלה אצל פעוטות אולם הפגיעה מתמשכת ונצפית גם אצל מבוגרים. המחלה לרוב מאובחנת לקראת גיל שנתיים, כאשר הילד החולה מהלך והרגליים נושאות את כובד משקלו.

בילדים, XLH גורמת לפגיעה בלוחית הגדילה בעצמות ולרככת, לעיוותים בגפיים התחתונות ולעיקוב קיצוני בגדילה. הילדים סובלים מקומה נמוכה, קשתיות ניכרת של העצמות, אסימטריה של הגפיים התחתונות ופגיעות מוטוריות ותפקודיות קשות. החולים יודקו לניתוחים אורתופדיים, לעתים חוזרים, על מנת לתקן את עיוותי הגפיים, ולשימוש בעזרים אורתופדיים לתמיכה בתנועה. מופעים נוספים של המחלה כוללים נזק לשמיעה עקב פגיעה בעצם השמע, סיבוכים דנטליים חמורים, כאבים מגבילים בעצמות, בשרירים ובמפרקים, וחולשת שרירים משמעותית. בהמשך סובלים החולים ממחלות עצם (osteomalacia), שברים ודלקות בעצמות, קלציפיקציה של גידים ורקמות חיבור (enthesopathy) ו-osteophytes, המובילים גם



מנגנון הפעולה של CRYSVITA ואופן השפעת הנוגדן על מאזן הזרחן. אצל חולי XLH מוטציה בגן PHEX גורמת לעלייה ברמות FGF23 בדם. Crysvita (KRN23) היא נוגדן המנטרל את פעילות FGF23. הירידה בסיגנל של FGF23 משפרת את שחלוף הזרחן בכליה ומונעת איבוד של זרחן לשתן. במקביל הירידה בפעילות FGF23 מאפשרת עלייה ברמות $1,25(OH)_2D$ בדם, ומשרה עלייה בספיגת זרחן במעי. התוצאה היא עלייה ברמת הזרחן בדם ותיקון המינרליזציה ותפקוד העצם.

לכל אורך תקופת המחקר (88 שבועות). היציבות במאזן הזרחן לזוהתה בירידה ברמות Alkaline Phosphatase ועלייה ברמות $1,25(OH)_2D$ בדם, בשיפור משמעותי במדדי הרכבת והחלמה מתמשכת במצב העצם, כפי שנמדד בשני מדדים שונים (RSS, RGI-C). בנוסף, נצפה שיפור בתפקוד המוטורי אצל המטופלים, כפי שבא לידי ביטוי במדד 6-minute walk test (6MWT). מעל לכל אלה, הילדים חולי XLH שטופלו ב-Crysvita הציגו שיפור דרמטי ועקבי בקצב הגדילה, אשר התבטא גם בשיפור משמעותי באחוזון הגובה מאחוזון 4.5 לאחוזון 7. כיוון שמגמת השיפור נשמרה לכל אורך תקופת הטיפול, הילדים המטופלים צפויים להמשיך ולגבוה, ובהמשך להיכלל בטווח הנורמה של עם חבריהם בני אותו הגיל. פרופיל הבטיחות של

הם לכאבים קיצוניים כרוניים ואיבוד תפקודים. הטיפול הקיים ל-XLH מבוסס על תוספי זרחן ו-calcitriol ומקשה על ייצוב של רמות הזרחן. הוא מאופיין בשכיחות תופעות לוואי והיענות נמוכה לטיפול, ועלול לייצר תגובות קיצוניות ברמות הזרחן בדם ולגרום לעליה משנית של רמות PTH (hyperparathyroidism) ולסיבוכים משמעותיים, ביניהם nephrocalcinosis ופגיעה כלייתית.

מחקרים ופרסומים

יעילות ובטיחות השימוש ב-Crysvita נבדקו במספר מחקרים קליניים, מהם עולה כי ילדים חולי XLH אשר טופלו ב-Crysvita אחת לשבועיים הראו עלייה והתייצבות של רמות הזרחן בטווח הנורמה

ספרות

1. Crysvita label (FDA), April 2018
2. Carpenter et al., Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. NEJM 378(21):1987-1998, 2018.
3. Carpenter et al., Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, an Anti-FGF23 Monoclonal Antibody, for 88 Weeks in Children and Early Adolescents with X-Linked Hypophosphatemia (XLH). To be presented at the ASBMR annual meeting 2018.

היעילות הקלינית המוכחת של התרופה פורצת הדרך CRYSVITA משנה את מהלך המחלה אצל חולי XLH. Crysvita מנטרלת את גורם המחלה, ולראשונה מספקת מענה לחולי XLH ומאפשרת שיקום של מערכת השלד, התפתחות, גדילה ותפקוד תקינים.

התכשיר גבוה. תופעות הלוואי השכיחות שנצפו כללו תגובה מקומית וחולפת בנקודת ההזרקה, ולא נרשמו הפסקות טיפול.

מינונים: כאשר ניתן אחת לשבועיים בזריקה תת עורית, הנוגדן פועל כנגד בסיס המחלה ומאפשר תיקון ומניעה של סימני המחלה.

סימדקו,™ (Tezacaftor/Ivacaftor) Symdeko™

החברה המשווקת: מדיסון. החברה היצרנית: Vertex Pharmaceuticals, USA

פעילות התרופה: Symdeko™, תרופה לחולי ציסטיק פיברוזיס בני 12 שנים ומעלה, בעלי מוטציה שאריתית (Residual Function) או הומוזיגוטים למוטציה F508del.

מנגנון התרופה: Symdeko™ היא תשלובת תרופתית המכילה שני חומרים פעילים: Tezacaftor ו-Tezacaftor. Ivacaftor פועלת ישירות על החלבון עם המוטציה ומשפרת את העיבוד התאי ואת השינוע שלו, ובכך מעלה את כמות ה-CFTR הפעיל בשטח פני התא (CFTR corrector). Ivacaftor משרה הגברת מעבר יוני הכלוריד בתעלות על שטח פני התאים (CFTR potentiator). שילוב של שני החומרים הפעילים הנ"ל מביא להגברת הכמות והפעילות של חלבון CFTR על שטח פני התאים והגברת התעבורה של יוני כלוריד⁽¹⁾.

סיסטיק פיברוזיס (CF) היא מחלה גנטית רצסיבית הנוצרת כתוצאה ממוטציות בגן Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). כתוצאה מכך נוצר חוסר תפקוד בחלבון CFTR של הממברנה בתאי האפיתל, אשר מווסת את ההובלה של כלוריד ונתרן. ההשלכות הקליניות של חוסר תפקוד בחלבון CFTR מובילות למחלה רב-מערכתית פרוגרסיבית, המאופיינת בנוק הולך ומתקדם לריאות בגלל הצטברות של ליחה צמיגה בדרכי האוויר, לדלקות וזיהומים חוזרים. ההחמרות

מחקרים ופרסומים

היעילות של Symdeko™ הוכחה במחקרים קליניים: נצפה שיפור משמעותי בתפקודי הריאות אשר הודגם בעליה של 7.8% בערכי FEV14, שיפור משמעותי במדר איכות החיים (CFQ-R) וכן חלה ירידה משמעותית של כ-50% בהחמרות הריאתיות^(3,4). השיפור המשמעותי במדרי המחלה מוביל להארכת תוחלת החיים במעל 8 שנים בחולים אלו^(5,6). הטיפול ב-Symdeko™ אושר על ידי ה-FDA.

מינונים: המינון המומלץ של Symdeko™ הינו טבליה אחת (המכילה 100 Tezacaftor מ"ג + Ivacaftor 150 מ"ג) בבוקר, וטבליה אחת של 150 Ivacaftor מ"ג בערב. סה"כ שתי טבליות ביום⁽¹⁾.

לסיכום, Symdeko™ הינה טיפול פורץ דרך לקבוצת חולי CF בעלי מוטציה שאריתית. התרופה משנה את מהלך המחלה ומשפרת באופן משמעותי את כל המדרים הקליניים, כאשר המשמעות היא הארכת תוחלת החיים לחולים קשים אלו במעל 8 שנים ומאפשרת להם תקווה לעתיד טוב יותר.

ספרות

1. SYMDEKO™ (tezacaftor/ivacaftor) PRESCRIBING INFORMATION (USA)
2. Kerem E, Blau H, et al. Israeli standard of care for cystic fibrosis. 2010
3. Rowe S et al. N Engl J Med. 2017; 23:377(21):2024-2035
4. Flume P et al. Journal of Cystic Fibrosis. 2018; Vol. 17, S64-S65
5. Liou TG et al. Am J Epidemiol; 2001.
6. Vertex data on file

ריאתיות עלולות להביא לירידה דרמטית של תפקודי הריאה ובין היתר להוביל לאשפוזים ממושכים, צורך במתן אנטיביוטית דרך הוריד, עד למצב סופני של כשל בדרכי הנשימה, צורך בהשתלה ומוות מוקדם.

קיימות כ-2,000 מוטציות מזוהות בחלבון ה-CFTR, כאשר מוטציות אלה מחולקות ל-6 קבוצות, בהתאם לכמות החלבון ותפקודו. חולי סיסטיק פיברוזיס עם מוטציה שאריתית בחלבון ה-CFTR, אף הם סובלים ממחלות נשימתיות מתקדמות ומוות בגיל צעיר.

המטרה העיקרית בטיפול הרפואי והפזיולוגי היא לשמר את היכולת הנשימתית ככל שניתן. הטיפול הניתן כיום לחולים בעלי מוטציה זו הינו טיפול תומך שמטפל בסימפטומים אך לא מטפל בבסיס המחלה ואינו עוצר את הידרדרות המחלה, הכולל טיפול בין היתר פיזיותרפיה, אינהלציות, אנזימי עיכול ועוד⁽²⁾.

Symdeko™, הינה תרופה פורצת דרך, המאפשרת בארה"ב לחולי ציסטיק פיברוזיס מעל גיל 12, הנושאים מוטציה שאריתית בגן ה-CFTR או הינם הומוזיגוטים למוטציה F508del. התכשיר מטפל בבסיס המחלה בגישה של רפואה מותאמת אישית. בנוסף לקליידקו ואורקמבי, שתי תרופות המאפשרות לחולי CF בסל הבריאות, נוספה ה-Symdeko™ עבור חולי CF נוספים הנושאים מוטציות מקבוצה אחרת, שאין עבורם מענה טיפולי אחר.

קריסטקסה, (pegloticase) Krystexxa

החברה המשווקת: מדיסון

החברה היצרנית: Horizon Pharma

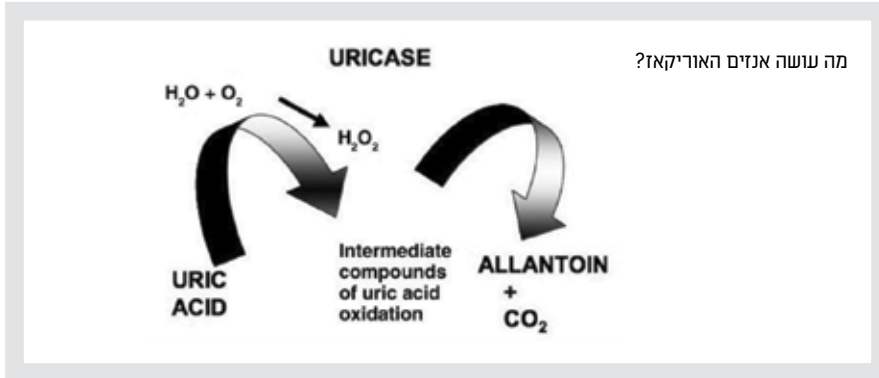
בעילות התרופה: Krystexxa מיועדת לטיפול במבוגרים עם מחלת גאوت כרונית סימפטומטית ורמות גבוהות של חומצה אורית בדם, העמידים לטיפולים קונבנציונליים או שאינם יכולים ליטול אותם⁽¹⁾. הטיפול אושר על ידי ה-FDA כתרופת יתום ומופיע בהמלצות קליניות של איגוד הראומטולוגיה האירופאי⁽²⁾ (EULAR) מ-2016 וכן בהמלצות של האיגוד האמריקאי (ACR) מ-2012.

מנגון התרופה: Krystexxa מכילה את האנזים אורקאז, שעבר תהליך פגילציה. אורקאז הוא אנזים המאיץ את פירוק החומצה האורית לתוצרים מסיסים יותר המפונים על ידי הכליות.

גאוט (Gout), הידועה גם כשיגרון או צינית, היא מחלה שבאה לידי ביטוי בהתקפים של דלקות במפרקים. בעת התקף גאוט מופיעים אודם, נפיחות וכאב עז במפרק. הדלקת נגרמת בעקבות שקיעה של גבישי חומצה אורית במפרק. המחלה מאופיינת בשקיעת קריסטלים של אורט חד נתרני (Monosodium Urate) באיברים שונים. שקיעה זו מביאה לתגובה דלקתית ולעתים אף להרס רקמה. ככל החולים אפשר לראות רמה גבוהה של חומצה אורית בדם בשלב מסוים של מחלתם. שכיחות גאוט באוכלוסייה הכללית היא כ-1.4% בישראל מוערך כי יש כ-120,000 חולי גאוט. חולי גאוט עלולים לסבול מסיבוכים נוספים כגון מחלות קרדיווסקולריות וסוכרת ואף נוטים לאשפוזים רבים יותר עקב מצבם.

המהלך הקליני של המחלה מתאפיין בדרך כלל בהתקף חריף של ארתריטיס, אחריו תבוא תקופה קצרה ללא תופעות קליניות (Interval Gout) ולאחר מכן מחלה המאופיינת בהתקפים חוזרים, ולעתים הרס מפרקים, פגיעה כליתית ומחלה כרונית.

סיבוכים עלולים להופיע בעקבות התקפים חוזרים של גאוט, אם המחלה אינה מטופלת כנדרש. שני הסיבוכים העיקריים הם: טופי (TOPHI) – שקיעת חומצה אורית מתחת לעור באזורים שונים של הגוף ויצירת גושים מתחת לעור (שמכונים טופי). הגושים האלה עלולים לגרום להפרעות שונות בהתאם למיקומם. למשל, אם הם ממוקמים באזור כף הרגל, הם עלולים לגרום לכאב בעת דריכה. גוש באזור



(TJC) ובתפקוד הפיזי ובאיכות החיים בהשוואה לקבוצת הפלסבו.

במחקר המשך⁽⁴⁾ שבו נבחנה הפעילות של התכשיר לטווח ארוך, הטיפול בקריסטקסה לווה ביעילות מתמשכת שהתבטאה גם בירידה בשכיחות התקפי גאוט והיעלמות tophi. באנליזה נוספת⁽⁵⁾ בקרב כ-70% מהמטופלים אשר הגיבו לטיפול התרחש ריפוי מלא של לפחות tophus בודד בזמן ממוצע של 132 ימים, ללא יצירה tophi חדשים או הגדלה של tophi קיימים.

מינונים: המינון המומלץ של Krystexxa (Pegloticase) לחולים מבוגרים הוא 8 מ"ג (של חלבון האורקאז) הניתן בעירוי תוך ורידי כל שבועיים.

הטיפול ב-Krystexxa נותן מענה עבור חולים בודדים לאחר מיצוי הטיפולים הקיימים. עבור חולים אלה, קריסטקסה מהווה תקווה חדשה להקלה ושיפור משמעותי בעומס המחלה.

ספרות

1. KRYPEXXA™ (pegloticase) Full Prescribing Information. Horizon Pharma 7/2015
2. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout (<http://ard.bmj.com/content/early/2016/07/25/annrheumdis-2016-209707.full>)
3. Sundy et al. (2011) Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Treatment. Two Randomized Controlled Trials. JAMA 306:711-720
4. Becker et al. (2013) Long-term safety of Pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. Ann Rheum Dis. 72:1469-1474
5. Mandell et al. (2017) Rapid Tophus Resolution in Chronic Refractory Gout Patients Treated with Pegloticase. Presented as a poster at the ACR Annual Meeting, San Diego, CA

הפנים עלול לגרום להפרעה אסתטית. הטופי יכול לגרום גם לפציעה בעור באזור מאחר שהעור נעשה דק עקב ההצטברות של הקריסטלים וכמוכן עלולים להתפתח זיהומים. טופי יכול גם לגרום להפרעה תפקודית באזורי המפרקים הפגועים עד כדי הרס של המפרק והעצם. סיבוך עיקרי נוסף הוא אבני כליה – חומצה אורית מפונה מהגוף באמצעות הכליות. רמה גבוהה שלה עלולה לגרום לאבנים בכליות.

טיפול תרופתי מקצר את משך ההתקף. במרבית החולים שאינם מטופלים בתכשירים להורדת חומצה אורית, אפשר לראות רמות גבוהות של יותר מ-7 mg של חומצה אורית בדם, אולם רמות תקינות בזמן התקף חריף אינן שוללות אבחנה של Gouty Arthritis שדווח ב-12%-20% מהחולים. הערכת רמת החומצה האורית בדם, שבועיים עד ארבעה שבועות לאחר שחלף ההתקף החריף, מאפשרת לאבחן Gout בצורה טובה ואמינה יותר.

הטיפולים הקיימים לגאוט כיום נתונים מענה לרוב הגדול של המטופלים, אך קיימים חולים בודדים אשר לא מגיבים או שאינם יכולים ליטול את הטיפולים הקונבנציונליים. לחולים אלה אין כיום מענה אחר למעט Krystexxa.

מחקרים ופרסומים

היעילות והבטיחות של קריסטקסה נבחנה במספר מחקרים קליניים. במחקר אשר כלל 225 מטופלים נצפתה ירידה ברמות אורט בפלזמה תוך 24 שעות מהעירוי התוך ורידי הראשון בכל החולים שקיבלו קריסטקסה. התגובה לטיפול היתה באופן מובהק גבוהה יותר מזרוע הפלסבו⁽³⁾. כמו כן, בזרוע שטופלה חל שיפור משמעותי ברגישויות המפרקים



(Safinamide) Xadago

החברה המשווקת: מדיסון פארמה ישראל בע"מ

כעילות התרופה: Safinamide מיועדת לטיפול במבוגרים עם מחלת פרקינסון בשלב בינוני עד מתקדם כטיפול נוסף על לבורופה (לבר או בשילוב עם תרופות אחרות).

מנגנון התרופה: Safinamide בעלת מנגנון פעולה כפול: מצד אחד היא המעכבת באופן סלקטיבי והפיך את האנזים מונואמיין אוקסידאז מסוג B (MAO-B) המפרק את הנוירוטרנסמיטור דופאמין, ובכך מגדילה את כמות דופאמין (הגברת פעילות דופאמינגית). מצד שני, היא מקטינה את שחרור הנוירוטרנסמיטור גלוטאמט על ידי עיכוב של תעלות נתרן (הקטנת פעילות גלוטאמטרגית).⁽⁴⁻⁵⁾

מינונים: מתן פומי של 50 מ"ג פעם ביום. ניתן להעלות את המינון ל-100 מ"ג פעם ביום על בסיס הנתונים הקליניים של החולה.

מחקרים ופרסומים

היעילות והבטיחות של Safinamide (כנוסף ללבורופה, לבר או בשילוב עם תרופות נוספות) בקרב חולי פרקינסון בדרגה בינונית-חמורה הסובלים מתנודות מוטוריות נבדקו במס' מחקרים קליניים כגון מחקר ה-SETTLE, מחקר 016

ומחקר 018 (מחקר המשך של 016). התוצא הראשי שנבדק הינו השינוי ב"ON time" (משך הזמן בו החולה אינו חווה סימפטומים מוטוריים ואינו טובל מדיסקינזיה) מתחילת המחקר.⁽¹⁻³⁾ המחקרים ה"ל SETTLE" (016/018) הדגימו את היעילות של Safinamide במינונים של 50 מ"ג ו-100 מ"ג, בהשוואה לפלסבו, מבחינת התוצא הראשי.⁽¹⁻³⁾

מחקר 016, אשר נמשך 6 חודשים, הדגים את היעילות של Safinamide, לאורך כל תקופת המחקר. בנוסף לכך, Safinamide, במיוחד במינון של 100 מ"ג, הוכח כיותר יעיל לעומת פלאסבו גם לאורך מחקר המשך (מחקר 018) לאחר 24 חודשים של טיפול כולל. במינון 100 מ"ג, השיפור הקליני היה מלווה בשיפור ארוך טווח בתפקוד המוטורי, פעילויות יומיומיות, סימפטומים של רכאון, הסטטוס הקליני של החולה ואיכות חיים. מחקר זה מוכיח את היעילות הקלינית של Safinamide כטיפול משולב יחד עם לבורופה (לבר או בשילוב עם טיפול אנטי-פרקינסוני אחר) לעומת לבורופה בלבד.⁽¹⁻²⁾

מחקר ה-SETTLE שנמשך 6 חודשים ביק את היעילות והבטיחות של Safinamide כטיפול מוסף על לבורופה (וטיפולים דופאמינרגיים אחרים), על הגדלת הזמן היומי בו מצוי החולה ללא סימפטומים מוטוריים (השינוי ב"Rating Scale Dyskinesia במהלך ה"ON time"). במחקר

זה הוכחה יעילותו בהפחתת הסיבוכים המוטוריים בחולי פרקינסון בדומה למעכבי MAO-B אחרים. אך בשונה ממעכבי MAO-B אחרים העלולים לגרום להחמרה משמעותית בדיסקינזיה בעייתית טיפול עם Xadago נמצא עם סיכון נמוך להחמרת דיסקינזיה שכוו. השפעות אלה עשויות להיות קשורות למנגנון הפעולה הכפול של Safinamide.⁽⁶⁾

תופעות לוואי: פרופיל בטיחותי מצוין ודומה לפלצבו במחקרים הקליניים ובמעקב פוסט-מרקטינג. תופעות הלוואי הנפוצות של התרופה כוללות אינסומניה, בחילה, דיסקינזיות, ישנוניות, סחרחורת, כאבי ראש, קטרקט ונפילות.

*התרופה נמצאת בהליכי רישום בישראל.

ספרות

1. Efficacy and Safety of Safinamide (50 and 100mg/Day) versus Placebo, in Patients with Mid-late Stage Parkinson's Disease. NCT01187966. Mov Disord. 2014 Feb;29(2):229-37
2. Two-Year, Randomized, Controlled Study of Safinamide as Add-on to Levodopa in Mid to Late Parkinson's Disease NCT01286935. Mov Disord. 2014 Sep;29(10):1273-80
3. SETTLE study- Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients with Parkinson Disease and Motor Fluctuations NCT00627640. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):216-224
4. J Pharmacol Exp Ther 364:198-206
5. Parkinsonism Relat Disord, 2013;19:508-214



(Etelcalcetide) Parsabiv

החברה המשווקת: מדיסון פארמה בע"מ (בעל הרישום בישראל: אמג'ן יורופ בי.וי)

פעילות התרופה: Parsabiv הוגש לרישום בישראל ביוני 2017 לטיפול בהיפרפאראתיירוואידיזם שניוני במבוגרים עם מחלת כליה כרונית (CKD) המטופלים בריאליזה⁽¹⁾.

מנגנון התרופה: Parsabiv הוא פפטיד סינתטי עם פעילות קלצימימטית (מחקה פעילות סידן). Parsabiv נקשר ומפעיל קולטנים הרגישים לסידן (CaSR) על פני תאי chief של בלוטת יותרת התריס.

הפעלת הקולטנים גורמת לירידה בהפרשת הורמון פאראתיירוואיד (PTH) וכתוצאה מכך לירידה ברמות סידן וזרחן בסרום⁽¹⁾.

מינונים: המינון ההתחלתי הינו 5 מ"ג במתן IV- בולוס בתום הריאליזה 3 פעמים בשבוע. התאמת מינון נעשית בתדירות של לא פחות מפעם ב-4 שבועות בהתאם לרמה של PTH או רמה של סידן. ניתן לעלות או לרדת במינון ב-2.5 או 5 מ"ג. טווח המינונים הינו 2.5 עד 15 מ"ג שלוש פעמים בשבוע⁽¹⁾.

מחקרים ופרסומים

בשנת 2017 תוצאות של שלושה מחקרים עיקריים מפאזה III פורסמו ב-JAMA. שני מחקרים

רנדומליים מול פלצבו ומחקר רנדומלי השוואתי מול Cinacalcet (תרופה קלצימימטית פומית). המחקרים כללו סה"כ 1706 מטופלים.

תוצאות מחקרים מול פלצבו הראו אחוז גבוה יותר של מטופלים עם Parsabiv שהגיעו לירידה של $< 30\%$.

ב-PTH: מחקר A – $(74.0\% \text{ vs } 8.3\%; P<.001)$, ומחקר B – $(75.3\% \text{ vs } 9.6\%; P<.001)$ ⁽²⁾. נוסף לכך, יותר מטופלים שקיבלו Parsabiv הגיעו לרמה של $\text{PTH} < 300 \text{ pg/ml}$ בהשוואה לפלצבו: מחקר A – $(49.6\% \text{ vs } 5.1\%; P<.001)$ ומחקר B – $(53.3\% \text{ vs } 4.6\%; P<.001)$.

מחקר רנדומלי השוואתי מול Cinacalcet (Mimpara) הראה ש Parsabiv מפחית רמה של $\text{PTH} > 30\%$.

ב-68.2% מטופלים לעומת 57.7% בקבוצת Cinacalcet P for; P for superiority .004) (non-inferiority, $<.001$).

52.4% מטופלים בקבוצה של Parsabiv הגיעו לירידה $< 50\%$ ב-PTH לעומת 40.2% מהמטופלים בקבוצה של Cinacalcet⁽³⁾ ($P = .001$). תוצאות המחקר מראות שכ-30% יותר מטופלים יגיעו לירידה של $< 50\%$ ב-PTH עם Parsabiv בהשוואה ל-Cinacalcet.

תופעת הלוואי הנפוצה ביותר שנצפתה במחקר השוואתי מול Cinacalcet היתה ירידה ברמה של סידן: 68.9% ממטופלים בקבוצת Parsabiv לעומת 59.8% מטופלים בקבוצת Cinacalcet. תופעות לוואי שכיחות נוספות של טיפול ב Parsabiv הינן תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות כגון: בחילות, הקאות ושילשולים. שיעור תופעות אלה דומה לשיעור הנצפה עם Cinacalcet.

ב-2016 Parsabiv אושר לשימוש באירופה על ידי EMA⁽¹⁾ והיום התרופה זמינה ב-20 מדינות ברחבי אירופה. ב-2017 FDA אישור שימוש ב-Parsabiv בארה"ב⁽⁴⁾. נכון ל-2018 התרופה נמצאת בתהליכי רישום במשרד הבריאות בישראל.

ספרות

1. Prescribing information Parsabiv <http://www.ema.europa.eu>
2. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism Two Randomized Clinical Trials. JAMA. 2017;317(2):146–155. doi:10.1001/jama.2016.19456
3. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(2):156–164. doi:10.1001/jama.2016.19468
4. <https://www.fda.gov/Drugs>



(Apixaban) Eliquis®

שם החברה המשוקת:

Pfizer Pharmaceuticals Israel Ltd

המחלות שבהן מטפלת התרופה

והתוויות*:

- טיפול למניעת שבץ מוחי ותסחיף סיסטמי בחולים מבוגרים עם פרפור פרוזודורים ללא מחלה מסתמית (Atrial Fibrillation Non Valvular) וגורם סיכון אחד לפחות⁽¹⁾.
- טיפול בקרישי דם בורידים הרגליים (DVT) ובכלי הדם של הריאות (PE) ולמניעת הישנות של קרישי דם בכלי דם אלו בחולים מבוגרים⁽¹⁾.
- למניעת פקקת ורידית בחולים מבוגרים לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק ירך או ברכ⁽¹⁾.

בהתאם לחוזר מנכ"ל 2018 של משרד הבריאות, Eliquis® כלולה בין היתר בסל התרופות להתוויות הבאות⁽²⁾:

- מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור פרוזודורים שאיננו על רקע מסתמי על פי אחד או יותר מהקריטריונים הבאים:

הכבר ומערכת העיכול ורק 27% מהתרופה מפונה דרך הכליה⁽¹⁾.

אליקוויס הוא נוגד הקרישה היחיד שבמינון אחד נמצא: גם יעיל יותר מקומדין בהפחתה משמעותית בסיכון לשבץ מוח ותסחיפים סיסטמיים וגם בטוח יותר מקומדין עם ירידה משמעותית ברימומים המג'וריים⁽³⁾. כמו כן אליקוויס הוא נוגד הקרישה היחיד שמשווק בישראל שמפחית תמותה מכל סיבה שהיא בהשוואה לקומדין באופן משמעותי סטטיסטי⁽⁴⁻⁶⁾.

ספרות

- ELIQUIS prescribing information as was updated according to the Israeli MoH, September 2018.
- Israel NHB update, January 2018
- Schulman S et al. Thrombosis and Haemostasis 2014 Apr 1; 111(4):575-582.
- Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.
- Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-891.
- Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361: 1139-1151 PP-ELI-ISR-0332

- 1.1 חולים עם ערך CHADS2 2 ומעלה.
- 1.2 חולים המטופלים ב-warfarin והוו CVA או TIA עם ביטוי קליני (שטופל או אובחן בבית חולים) במהלך השנה האחרונה.
- 1.3 חולים המטופלים ב-Warfarin ושתועד אצלם INR גבוה מ-5 לפחות פעמיים במהלך השנה האחרונה באירועים נפרדים.
2. טיפול ומניעה שניונית של פקקת הורידים העמוקים (DVT - Deep vein thrombosis) או תסחיף ריאתי (PE - Pulmonary embolism).
3. מניעת תרומבואמוליום לאחר ניתוח להחלפת מפרק הירך או להחלפת מפרק הברך.

מנגנון התרופה: אליקוויס/אפיקסבן הוא נוגד קרישה ישיר המעכב באופן סלקטיבי והפיך את פקטור Xa במערכת הקרישה, הניתן כטיפול פומי פעמיים ביום וללא צורך בניטור. את התכשיר ניתן ליטול עם מים, עם או בלי מזון⁽¹⁾. לאליקוויס פינני רב מערכתי: עיקר הפינני מתרחש דרך

התחלת הטיפול ב-Eliquis® על פי האינדיקציות השונות⁽¹⁾*

המינון המומלץ: 5 מ"ג פעמיים ביום. הפחתת מינון ל-2.5 מ"ג פעמיים ביום נדרשת במקרים הבאים: כאשר למטופל יש לפחות 2 מתוך 3 קריטריוני ה-ABC הבאים:	מניעת שבץ מוחי ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור פרוזודורים לא מסתמי (NVAF) וגורם סיכון אחד לפחות.
<ul style="list-style-type: none"> Age ≥ 80 years Body weight ≤ 60 kg Creatinine level in the serum ≥ 1.5 mg/dl או בפינוי קריאטינין 15-29 מ"ל בדקה	
המינון המומלץ: 10 מ"ג פעמיים ביום ל-7 הימים הראשונים. מהיום ה-8 הטיפול המומלץ הוא 5 מ"ג פעמיים ביום למשך 3-6 חודשים.**	טיפול בקרישי דם בורידים הרגליים (DVT) ובכלי הדם של הריאות (PE)
המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום בטיפול המשכי לאחר השלמת 6 חודשי טיפול באליקוויס 5 מ"ג פעמיים ביום או בנוגד קרישה אחר.***	למניעת הישנות קרישי דם בורידים הרגליים (DVT) ובכלי דם של הריאות (PE)
המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 32-38 ימים. המינון המומלץ: 2.5 מ"ג פעמיים ביום למשך 10-14 ימים.	למניעת אירועים של פקקת ורידית: <ul style="list-style-type: none"> לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הירך לאחר ניתוח יזום להחלפת מפרק הברך

*בהתאם למאושר ע"י משרד הבריאות הישראלי, בחולים מבוגרים (מעל גיל 18 שנים). **בחולים עם גורם סיכון ארעי, משך הטיפול הינו לפחות 3 חודשים. *** ההחלטה על משך הטיפול הינה אינדיבידואלית, לאחר הערכה של תועלת הטיפול לעומת הסיכון לדמם.

רפואת נשים

דואביב, DUAVIVE®

החברה המשווקת: פיזור פרמצבטיקה בע"מ
התוויות⁽¹⁾:

- Treatment of the following conditions in women with a uterus:
- Treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause
- Prevention of postmenopausal osteoporosis

חומרים פעילים⁽¹⁾:

Bazedoxifene Acetate; – 20 mg
Conjugated Estrogens – 0.45 mg

צורת מתן: Modified Release Tablets

מנגנון: DUAVIVE® היא התרופה הראשונה מסוגה אשר מצוותת תערובת אסטרוגנים לבזודוקסיפן⁽²⁾. שתי מולקולות אלו פועלות על ידי קישור לרצפטורים אלפא ובתא (שכמותם משתנה בין רקמה לרקמה) של אסטרוגן והפעלתם. תערובת האסטרוגנים מורכבת ממספר אסטרוגנים שהם

עלתה באופן מובהק סטטיסטי בקרב מטופלות שטופלו ב-BZA/CE ככל המינונים שנבדקו בהשוואה לפלסבו וברוב המינונים שנבדקו בהשוואה ל-Raloxifene בעמוד השררה.

לדואביב פרופיל בטיחות הדומה לפלסבו בנוגע לתופעות הלוואי הבאות: דימומים וגינאליים, רגישות בשד, כאבים בשד, עלייה בצפיפות השר⁽⁵⁻³⁾.

אגוניסטים לרצפטורים של האסטרוגן. בודוקסיפן הינו אגוניסט/אנטגוניסט לאסטרוגן, פעילותו משתנה בין הרקמות – לעתים הוא אגוניסט ולעתים אנטגוניסט (כמו ברחם). הציוות של שתי המולקולות הנ"ל יוצר אפקט מורכב המשתנה בהתאם לרקמת המטרה. הבזודוקסיפן מקטין את הסיכון להיפרפלזיה של הרחם העלולה להיווצר בשל השימוש באסטרוגן⁽¹⁾.

משטר מינון: Once daily, without regard to meals (Please see full information in the PI)

מחקרים: מחקרי ה-SMART בדקו את יעילות DUAVIVE לעומת פלסבו ו-Raloxifene במינונים שונים במשך 3-24 חודשים. תוצאות המחקרים הראו כי מינון CE 0.625 mg / BZA 20 mg ומינון CE 0.45 mg / BZA 20 mg הפחיתו חומרת גלי החום בקרב הנשים ושיפרו ניוון ואיגילי בהשוואה לפלסבו.

צפיפות העצם שנבדקה בעמוד השררה ובירך

ספרות

1. Duavive prescribing information as was updated according to the guidelines of the Ministry of Health on February 2018
2. https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/Ycran_ListIN.asp?Letter=G03CC07&Sr_Type=ATC&p=1&safa=h
3. Pinkerton JV, et al. Menopause, 2009; 16: 1116-1124
4. Pinkerton, JV, J.A. Harvey, R. Lindsay, K. Pan, A.A. Chines, S. Mirkin, and D.F. Archer, Effects of bazedoxifene/ conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(2): p. E189-98
5. Pinkerton JV, et al. Obstet Gynecol. 2013;121:959-68

INDICATIONS AND USAGE: indicated in women with a uterus for: Treatment of Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated with Menopause and for Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. Important Limitations of Use: Use DUAVIVE for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman.

Postmenopausal women should be re-evaluated periodically as clinically appropriate to determine if treatment is still necessary. When prescribing solely for the prevention of postmenopausal osteoporosis, therapy should only be considered for women at significant risk of osteoporosis and non-estrogen medication should be carefully considered. **CONTRAINDICATIONS:** Undiagnosed abnormal uterine bleeding, Known, suspected, or past history of breast cancer, Known or suspected estrogen-dependent neoplasia, Active deep venous thrombosis, pulmonary embolism, or history of these conditions, Active arterial thromboembolic disease (for example, stroke, myocardial infarction) or history of these conditions, Hypersensitivity (for example, anaphylaxis, angioedema) to estrogens, bazedoxifene, or any ingredients, Known hepatic impairment or disease, Known protein C, protein S, or antithrombin deficiency or other known thrombophilic disorders, Pregnancy, women who may become pregnant, and nursing mothers.

DUAVIVE may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus **WARNINGS AND PRECAUTIONS:** Drugs Containing Progestins, Estrogens or Estrogen Agonist/Antagonists, Cardiovascular Disorders, Malignant Neoplasms, Probable Dementia, Gallbladder Disease, Visual Abnormalities, Elevated Blood Pressure, Hypertriglyceridemia, Hepatic Impairment and Past History of Cholestatic Jaundice, Hypothyroidism, Fluid Retention, Hypocalcemia, Hereditary Angioedema, Exacerbation of Other Conditions, Premenopausal Women, Laboratory Tests, Drug-Laboratory Test Interactions, Important information regarding some of the ingredients of the medicine. Women taking DUAVIVE should not take additional estrogens. There is an increased risk of endometrial cancer in a woman with a uterus who uses unopposed estrogens. DUAVIVE has been shown to reduce the risk of endometrial hyperplasia, which may be a precursor to endometrial cancer. Adequate diagnostic measures, including directed or random endometrial sampling when indicated, should be undertaken to rule out malignancy in postmenopausal women with undiagnosed persistent or recurring abnormal genital bleeding. Estrogen therapy should not be used for the prevention of cardiovascular disease or dementia. The Women's Health Initiative (WHI) estrogen-alone substudy reported increased risks of stroke and deep vein thrombosis (DVT) in postmenopausal women (50 to 79 years of age) during 7.1 years of treatment with daily oral conjugated estrogens (0.625 mg)-alone, relative to placebo. The WHI Memory Study (WHIMS) estrogen-alone ancillary study of WHI reported an increased risk of probable dementia in postmenopausal women 65 years of age and older during 5.2 years of treatment with daily conjugated estrogens (0.625 mg)-alone, relative to placebo. It is unknown whether this finding applies to younger postmenopausal women. In the absence of comparable data, these risks should be assumed to be similar for other doses of conjugated estrogens and other dosage forms of estrogens. Estrogens should be prescribed at the lowest effective doses and for the shortest duration consistent with treatment goals and risks for the individual woman **ADVERSE REACTIONS:** Nausea, Diarrhea, Dyspepsia, Abdominal pain upper, Muscle spasms, Neck pain, Dizziness, Oropharyngeal pain. *For further details please refer to the full PI as was updated according to the guidelines of the Ministry of Health on February 2018.