

חוזר חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר



משרד הבריאות

י"ט באדר התשפ"ו

8 במרץ 2026

מס': 1/2026

סימוכין: 127979426

אל: מנהלי בתי החולים
מנהלי האגפים הרפואיים - קופות החולים

הנדון: הרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2026
סימוכין: חוזר המנהל הכללי מס' 02.26 מיום 8 במרץ 2026

בהמשך לחוזר המנהל הכללי שבסימוכין בנושא הרחבת הסל לשנת 2026, להלן הנחיות לגבי
השירותים שהוכללו בסל.

הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידיעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

בברכה,

פרופ' אסנת לוקסנבורג

ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר

העתק : שר הבריאות
המנהל הכללי
המשנה למנהל הכללי
הנהלה מורחבת
קרפ"ר – צ.ה.ל
קרפ"ר – שרות בתי הסוהר
קרפ"ר – משטרת ישראל
רכז הבריאות , אגף תקציבים – משרד האוצר
יו"ר ההסתדרות הרפואית בישראל
יו"ר הסתדרות האחיות
יו"ר מועצה מדעית – ההסתדרות הרפואית
מנכ"ל החברה לניהול סיכונים ברפואה
בית הספרים הלאומי והאוניברסיטאי
ארכיון המדינה
מנכ"ל חברת ענבל

חוזרים ונהלים מפורסמים באתר האינטרנט של משרד הבריאות בכתובת
www.health.gov.il

א. אבחון גנטי טרום השרשתי –

1. הטיפול יינתן למטופלים שמתקיים לגביהם אחד ממצבים אלה:
 - א. נשאות של מחלות גנטיות או הפרעה כרומוסומלית במטופלים בהפריה חוץ-גופית עקב ליקויי פוריות;
 - ב. הפלות חוזרות על רקע הפרעות כרומוסומליות;
 - ג. נשים או זוגות בסיכון גבוה להולדת ילד עם מומים כרומוסומליים חמורים במיוחד או זוגות עם נשאות של מוטציות, הגורמות למחלות גנטיות חמורות במיוחד, שלגביהם מתקיים אחד מאלה:
 1. שני תנאים אלה:
 - א. קיימת בדיקת מעבדה המאבחנת נשאות למחלה, והמחלה ניתנת לאיתור בעובר;
 - ב. קיים סיכון של 25% עד 50% למחלה מונוגנית חמורה במיוחד כגון תלסמיה מייגור, לייפת כיסיתית, תסמונת X השביר, טיי-זקס וכדומה;
 2. באחד מבני הזוג קיים שינוי כרומוסומלי מאוזן כגון טרנסלוקציה, אשר מעלה את הסיכון לעובר עם שינוי כרומוסומלי חמור;
 - ד. הזכאות לטיפול לפי פסקה זו, תוגבל לשני הריונות בלבד, שהסתיימו בלידה; לעניין פסקה זו, "מחלה גנטית חמורה במיוחד" – מחלה הגורמת לתמותה בגיל צעיר או לתחלואה וסבל רב בלא אפשרות ריפוי.
 - ה. נשאות של מוטציות בגנים הגורמים לחירשות גנטית לא תסמונתית.
 - ה. נשאות של מוטציות בגנים המעלים סיכון לחלות בסרטן שלגביהם מתקיים אחד מאלה:
 1. לפחות אחד מבני הזוג נשא של המוטציה בגן BRCA1, BRCA2;
 2. לפחות אחד מבני הזוג אובחן עם תסמונת לינץ' (HNPCC), בבדיקה שבוצעה עקב מחלה באדם עצמו או בעקבות מחלה בקרוב משפחה.
2. הזכאות לטיפול לפי פסקה זו, תוגבל לשני הריונות בלבד, שהסתיימו בלידה.
2. זכאות לטיפול תיקבע בהתאם להמלצת יועץ גנטי.

ב. סקר באמצעות טומוגרפיה ממוחשבת של החזה במינון קרינה נמוך (LDCT) לגילוי מוקדם של סרטן

ריאה באוכלוסייה בסיכון מוגבר

1. הבדיקה תבוצע בגברים ונשים בגיל 60 עד 74 שנים (כולל) העונים על כל אלה:
 - א. רקע של עישון 20 שנות קופסא ומעלה
 - ב. מעשנים בפועל, או שהפסיקו לעשן בטווח של עד 15 שנים.
 2. הזכאות לבדיקת הסקר תתקיים כל עוד הנבדקים עומדים בתנאי הזכאות. במקרים של בדיקת סקר תקינה (ציון Lung-RADS קטגוריה 1), בדיקת הסקר תבוצע בתדירות פעם בשנתיים.
- במקרים בהם בבדיקת הסקר נמצא ממצא ריאתי, בדיקת הסקר הבאה תבוצע באופן חד פעמי לאחר שנה מסיום הבריור ושליטת אבחנה של ממאירות.
- הנחיות לגבי ביצוע בדיקת הסקר, הגדרות הממצאים בבדיקה והבריור בהתאם לממצאים יפורטו בחוזר ייעודי.

ג. דנרבציה לעורקי הכליה

עבור חולה עם יתר לחץ דם עמיד על אף מיצוי טיפול תרופתי ב-5 סוגי תרופות בו זמנית (לפחות 6 רכישות בשנה האחרונה) שאחת מהן משתנת, עם לחץ דם ממוצע מעל 160/90 מ"מ כספית בשעות הערות בניטור 24 שעות, שבוצע תחת טיפול זה, כשלחולה ערך eGFR מעל 40. ההמלצה לטיפול תינתן ע"י מומחה בנפרולוגיה או רופא מומחה במרפאת יל"ד, ולאחר הערכה ע"י צוות רב תחומי. החולה יהיה זכאי לטיפול פעם אחת במשך חייו.

ב. הנחיות קליניות לשימוש בתרופות שהוכללו בסל

1. הוראות לשימוש בתרופה (Cibinqo) ABROCITINIB

התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול ב-Atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה (בהתאם לסקלת IGA דרגה 3 או 4) בחולים שמחלתם לא נשלטת או עבורם קיימת הוריית נגד לאחר טיפול מקומי וקו טיפול סיסטמי אחד לפחות (לעניין זה טיפול סיסטמי יחשב כאחד מאלה - Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate), שנמשכו כל אחד לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Dupilumab או Upadacitinib או Baricitinib או Lebrikizumab. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab או Lebrikizumab ובאחת משלוש התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib, Baricitinib. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה ברפואת עור ומין או מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

2. הוראות לשימוש בתרופה (Calquence) ACALABRUTINIB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. בשילוב עם Bendamustine ו-Rituximab לטיפול בלימפומה מסוג Mantle cell, בחולה בגיר שטרם קיבל טיפול למחלתו ואינו מתאים להשתלת תאי גזע אוטולוגית (HSCT).

במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK.

הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו.

2. לימפומה מסוג Mantle cell בעבור חולים שמחלתם חזרה (relapsed) לאחר טיפול קודם אחד לפחות.

התרופה לא תינתן בשילוב עם Bortezomib.

במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK.

הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו.

3. כמונותרפיה או בשילוב עם Obinutuzumab, לטיפול בלוקמיה מסוג CLL בחולה שטרם קיבל טיפול למחלתו או בחולה שמחלתו חזרה (relapsed) או הייתה עמידה (refractory) לטיפול קודם שכלל משטר טיפול מסוג BR או FCR או Obinutuzumab או Chlormabucil עם נוגדן anti CD20 או Venetoclax. לעניין עמידות לטיפול קודם - החולה לא יידרש להוכיח עמידות ליותר מאשר קו טיפול אחד, כמפורט לעיל.
- הישנות תוגדר כעליית לימפוציטים (הכפלה בשנה) ו/או הופעת קשרי לימפה חדשים או הגדלה ניכרת של הקיימים ו/או הגדלה ניכרת של הטחול או מעבר לשלב 3 או 4 של המחלה (אנמיה ו/או תרומבוציטופניה).
- במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK, למעט חולים אשר טופלו בשילוב של Ibrutinib יחד עם Venetoclax או בשילוב של Acalabrutinib יחד עם Venetoclax בטיפול קצוב בזמן בקו ראשון אשר יהיו זכאים לקו טיפול נוסף במעב BTK כמונותרפיה.
- במהלך מחלתו חולה יהיה זכאי למשלב אחד של Venetoclax עם מעכב BTK בקו הראשון.
- הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו, למעט חולים אשר טופלו בשילוב של Ibrutinib יחד עם Venetoclax או בשילוב של Acalabrutinib יחד עם Venetoclax בטיפול קצוב בזמן בקו ראשון אשר יהיו זכאים לקו טיפול נוסף במעכב BTK כמונותרפיה.
- התרופה לא תינתן בשילוב עם Venetoclax, למעט כטיפול משולב עם או ללא Obinutuzumab בחולה שטרם קיבל טיפול למחלתו. במקרה זה משך הטיפול המשולב לא יעלה על 14 מחזורי טיפול.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה

3. הוראות לשימוש בתרופה (Praluent) ALIROCUMAB

- א. התרופה תינתן למניעה שניונית של אירועים קרדיוסקולריים בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה שחוו בעבר אוטם שריר הלב או שבץ מוחי איסכמי לא אמבולי וערכי ה-LDL שלהם מעל 90 מ"ג/דצ"ל, למרות טיפול מרבי בסטטינים בשילוב עם Ezetimibe, למשך חודשיים לפחות.
- ב. תחילת הטיפול בתרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בליפידים או רופא מומחה בנוירולוגיה.

4. הוראות לשימוש בתרופה (Rybrevant) AMIVANTAMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. בשילוב עם כימותרפיה מבוססת פלטינום לטיפול בחולה בגיר עם סרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב מתקדם מקומי או גרורתי, עם מוטציה מסוג EGFR exon 20 insertion, כקו טיפול ראשון והלאה.
- הטיפול לא יינתן בשילוב עם מעכבי טירוזין קינאז.

2. בשילוב עם Lazertinib לטיפול בחולה בגיר עם סרטן ריאה מסוג NSCLC, בשלב מתקדם מקומי או גרורתי, עם מוטציה מסוג EGFR exon 19 deletion או EGFR exon 21 L858R substitution, כקו טיפול ראשון. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לאחת מאופציות הטיפול הבאות – Osimertinib או שילוב Amivantamab עם Lazertinib. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת ממשפחת ה-TKIs. לעניין זה סרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא תוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב בר הסרה בניתוח.
- ב. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל ב-Amivantamab למחלתו.
- ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

5. הוראות לשימוש בתרופה ATEZOLIZUMAB (Tecentriq)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. כמונתרפיה לטיפול בסרטן מתקדם מקומי או גרורתי של דרכי השתן בחולה העונה על אחד מאלה:
 - א. מחלתו התקדמה לאחר שקיבל טיפול כימותרפי קודם במשטר שכלל תרכובת פלטינום למחלתו הגרורתית;
 - ב. מחלתו התקדמה בתוך 12 חודשים מטיפול כימותרפי במשטר שכלל תרכובת פלטינום במסגרת משלימה (adjuvant) או nooadjuvant.
 במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
 2. מונותרפיה בסרטן מתקדם מקומי או גרורתי של דרכי השתן כקו טיפול ראשון בחולה העונה על אחד מאלה:
 - א. אינו מתאים לטיפול במשלב כימותרפי המכיל Cisplatin ומבטא PDL1 לפי PD-L1 stained tumor infiltrating cells [IC] covering > 5%.
 לעניין זה חולה שאינו מתאים לטיפול במשלב כימותרפי המכיל Cisplatin יוגדר כעונה על אחד מאלה:
 1. סטטוס תפקודי לפי WHO או ECOG מעל 2 או לפי Karnofsky performance status בערך בין 60% ל-70%.
 2. פינוי קראטינין (נמדד או מחושב) נמוך מ-60 מ"ל/דקה
 3. אובדן שמיעה אודיומטריה בערך גבוה מ-2 לפי CTCAE;
 4. נוירופתיה פריפריאלית בערך גבוה מ-2 לפי CTCAE;
 5. אי ספיקה לבבית בדרגה III לפי ה-NYHA.
- ב. אינו מתאים לטיפול במשלב כימותרפיה המכיל תרכובת פלטינום כלשהי, ללא תלות ברמת ביטוי PDL1.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

3. מונותרפיה כטיפול משלים לאחר ניתוח וטיפול כימותרפי מבוסס פלטינום, בסרטן ריאה מסוג NSCLC שלבי מחלה II עד IIIa, המבטא PDL1 ברמה של 50% ומעלה בתאי הגידול, ושאינו מבטא מוטציות מסוג EGFR או ALK. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors. בשלב מחלה נתיח יהיה החולה זכאי לטיפול טרום ניתוחי ב-Nivolumab או לטיפול משלים לאחר ניתוח ב-Atezolizumab או Pembrolizumab. לעניין זה סרטן ריאה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ריאה בשלב בר הסרה בניתוח.
4. כמונותרפיה בסרטן ריאה גרורתי מסוג Non small cell lung cancer (NSCLC) בחולים שמחלתם התקדמה לאחר קו טיפול כימותרפי קודם מבוסס פלטינום. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
5. כמונותרפיה או בשילוב עם כימותרפיה ו-Bevacizumab בקו טיפול ראשון בסרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC בחולים המבטאים חלבון PDL1 ברמה של 50% ומעלה, שאינם מבטאים מוטציות מסוג EGFR, ALK, ROS1. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
6. בשילוב עם כימותרפיה ו-Bevacizumab בקו טיפול ראשון בסרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC בחולים עם רמות חלבון PDL1 ברמה נמוכה מ-50% (כולל חולים שאינם מבטאים PDL1), שאינם מבטאים מוטציות מסוג EGFR, ALK, ROS1. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
7. בשילוב עם כימותרפיה בחולה סרטן שד מתקדם מקומי לא נתיח או גרורתי מסוג triple negative (TNBC) המבטא PDL1 בערך של 1% ומעלה, אשר טרם קיבל טיפול כימותרפי למחלתו המתקדמת או הגרורתית. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
8. בשילוב עם Bevacizumab, לטיפול בסרטן הפטוצלולארי לא נתיח או גרורתי, בחולים שטרם קיבלו טיפול סיסטמי למחלתם. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לאחת מהתרופות הבאות – Atezolizumab + Bevacizumab, Lenvatinib, Sorafenib, Durvalumab + Tremelimumab, Nivolumab + Ipilimumab. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors (לעניין זה שילוב Durvalumab עם Tremelimumab או שילוב Nivolumab + Ipilimumab יחשבו כתרופה אחת).

9. כמונתרפיה, לטיפול במבוגרים ובילדים בני שנתיים ומעלה עם סרקומה מסוג

Alveolar soft part sarcoma (ASPS) לא נתיחה או גרורתית.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באורולוגיה המטפל באורולוגיה אונקולוגית.

6. הוראות לשימוש בתרופה **BARICITINIB (Olumiant)**

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

א. ארתריטיס ראומטואידית (Rheumatoid arthritis) כאשר התגובה לתכשירים ממשפחת ה-DMARDs איננה מספקת, ובהתקיים כל אלה:

1. קיימת עדות לדלקת פרקים (RA-Rheumatoid Arthritis) פעילה המתבטאת בשלושה מתוך אלה:

א. מחלה דלקתית (כולל כאב ונפיחות) בארבעה פרקים ויותר;

ב. שקיעת דם או CRP החורגים מהנורמה באופן משמעותי (בהתאם לגיל החולה);

ג. שינויים אופייניים ל-RA בצילומי רנטגן של הפרקים הנגועים;

ד. פגיעה תפקודית המוגדרת כהגבלה משמעותית בתפקודו היומיומי של החולה ובפעילותו בעבודה.

2. לאחר מיצוי הטיפול בתרופות השייכות למשפחת ה-NSAIDs ובתרופות השייכות למשפחת ה-DMARDs.

לעניין זה יוגדר מיצוי הטיפול כהעדר תגובה קלינית לאחר טיפול קו ראשון בתרופות אנטי דלקתיות ממשפחת ה-NSAIDs וטיפול קו שני ב-3 תרופות לפחות ממשפחת ה-DMARDs שאחת מהן מתוטרקסאט, במשך 3 חודשים רצופים לפחות. הטיפול יינתן באישור רופא מומחה בראומטולוגיה.

ב. טיפול בחולים בגירים עם אלופציה אראטה חמורה.

לעניין זה תוגדר אלופציה אראטה חמורה כאחד מאלה:

1. איבוד שיער בהיקף של 50% ומעלה משטח הקרקפת (SALT 50).

2. איבוד שיער בהיקף של 21-49% משיער הקרקפת, ובהתקיים מעורבות ברורה של איבוד שיער בגבות או בריסים.

התחלת הטיפול תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין.

ג. מונותרפיה לטיפול ב-Atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה (בהתאם לסקלת

IGA דרגה 3 או 4) בחולים בני 12-18 שנים שמחלתם לא נשלטת או עבורם קיימת הוריית נגד לאחר טיפול מקומי וקו טיפול סיסטמי אחד לפחות (לעניין זה טיפול סיסטמי יחשב כאחד מאלה - Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate), שנמשכו כל אחד לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Abrocitinib או Upadacitinib או Dupilumab או Lebrikizumab.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab או Lebrikizumab, ובאחת משלוש התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib, Baricitinib.

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין או רופא מומחה
באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

7. הוראות לשימוש בתרופה (Blenrep) BELANTAMAB MAFODOTIN

- א. בשילוב עם Pomalidomide ו-Dexamethasone או בשילוב עם Bortezomib ו-
Dexamethasone, התרופה תינתן לטיפול במיאלומה נפוצה חוזרת או רפרקטורית, לאחר
לפחות שלושה קווי טיפולים קודמים שכללו תכשיר אימונומודולטורי, מעכב פרוטאזום ונוגדן
כנגד CD38.
- ב. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול בשני קווי טיפול נפרדים (לא בשילוב), כאשר
בכל קו טיפול יינתן תכשיר אחד מבין התכשירים - Belantamab mafodotin, Elranatamab,
Selinexor, Talquetamab, Teclistamab.
- ג. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

8. הוראות לשימוש בתרופה (Fasenra) BENRALIZUMAB

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

- א. אסתמה אאוזינופילית חמורה בחולים בני 12 שנים ומעלה העונים על כל אלה:
 1. אסתמה בדרגת חומרה קשה (על פי הנחיות GINA) שאובחנה ע"י מומחה ברפואת ריאות
או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית, המוגדרת לפי שימוש קבוע ב-ICS במינון
גבוה (על פי הנחיות GINA) יחד עם תרופה שנייה, בדרך כלל LABA.
 2. עונים על אחד מאלה:
 - א. אאוזינופיליה בדם ברמה של 300 תאים פר מיקרוליטר ומעלה בשתי בדיקות דם
מהשנתיים האחרונות, אשר עונים על לפחות אחד מאלה:
 1. שתי החמרות או יותר אשר לפחות אחת מהן הצריכה פניה למיון או אשפוז
בשנה האחרונה עקב אסתמה לא מאוזנת.
 2. שלוש החמרות או יותר בשנה האחרונה שזקקו לטיפול בסטרואידים
סיסטמיים במשך לפחות שלושה ימים.
 3. חולי אסתמה הזקוקים לטיפול קבוע בקורטיקוסטרואידים במתן פומי למשך
לפחות 50% מהזמן במטרה לשלוט במחלה.
 - ב. אאוזינופיליה בדם ברמה של 400 תאים פר מיקרוליטר ומטה, בשתי בדיקות דם
מהשנתיים האחרונות, המטופלים באופן קבוע בקורטיקוסטרואידים במתן פומי
(מינון קבוע תואם 5 מ"ג ומעלה פרדניזון ליום או שימוש בקורטיקוסטרואידים
במינון של מעל 5 מ"ג ומעלה פרדניזון ליום למשך לפחות ששה חודשים בשנה
(לתקופה רציפה או לא רציפה שקדמה לתחילת הטיפול)) במטרה לשלוט במחלה.
- הטיפול לא יינתן בשילוב עם Dupilumab או בשילוב עם Omalizumab.
- הטיפול בתרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה
באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.
- ב. Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA) רפרקטורית או עם התלקחויות
חוזרות בחולים בגירים העונים על כל אלה:
 1. עונה על כל אלה:

- א. מאובחן באסטמה המצוי במעקב מומחה ברפואת ריאות או מומחה באימונולוגיה קלינית או מומחה באלרגיה, שהוא בעל תפקודי נשיפה המדגימים חסימה הפיכה עפ"י הקריטריונים.
- ב. אאוזינופיליה מתמדת (לפחות בדיקה אחת מעל 1500 תאים או מעל 10% מספירת התאים הלבנים).
2. עונה על שניים מהבאים:
- א. וסקוליטיס עם אאוזינופילים בדופן כלי הדם בביופסיה מאיבר כלשהו;
- ב. גלומרולונפריטיס בביופסיית כליה או משקע שתן המתאים לגלומרולונפריטיס (גלילי RBC) ו/או אירוע מוכח של פריקרדיטיס (ע"פ קליניקה, מדדי דלקת, אק"ג ואקו לב) / מיוקרדיטיס (כנ"ל, לרבות טרופונין חיובי) או MI (עם הוכחה של דלקת בכלי הדם הכליליים);
- ג. דימום אלוואולרי או הצללות מפוזרות בריאות (לא כולל תסנינים ריאתיים למעט תסנינים מפוזרים שהודגמו על ידי 3 בדיקות הדמיה עוקבות וללא עדות למחלה זיהומית בה בעת);
- ד. בדיקת p-ANCA חיובית;
- ה. נירופתיה מסוג mononeuritis multiplex או simplex;
- ו. סינוסיטיס כרונית עם פוליפים נזלים.
3. לאחר כישלון בטיפול בגלוקוקורטיקואידים (במינון מעל 7.5 מ"ג) למשך שלושה חודשים לפחות.
- לעניין זו תוגדר מחלה רפרקטורית ככישלון להגיע להפוגה של המחלה לאחר טיפול מקובל למשך שלושה חודשים לפחות בזמן הורדת מינון הסטרואידים למנה של מתחת ל-7.5 מ"ג ליום.
- התלקחות תוגדר כצורך להעלות את מינון הסטרואידים הסיסטמיים, צורך להתחיל או לעלות מינון של טיפול אימונוסופרסיבי אחר, אשפוז עקב התלקחות של המחלה בשנתיים האחרונות.
4. הטיפול בתרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית או רופא מומחה בראומטולוגיה.

9. הוראות לשימוש בתרופה **BLINATUMOMAB (Blincyto)**

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים אלה:
1. חולים בגירים הלוקים בלוקמיה מסוג B cell Philadelphia chromosome-negative (precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) Relapsed / Refractory) עמידה או חוזרת (/ Relapsed).
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן - Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin, למעט בחולה אשר לא השיג תגובה מינימלית לאחר ניסיון טיפולי של מחזור טיפול אחד באחת מהתרופות האמורות.
2. כמונותרפיה, בחולים בגירים הלוקים בלוקמיה מסוג Philadelphia chromosome- (positive CD19 positive B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) Relapsed / Refractory), שמיצו טיפול בלפחות שני מעכבי tyrosine kinase ושלא קיימת עבורם אפשרות טיפולית אחרת.

- משך הטיפול להתוויה זו לא יעלה על חמישה מחזורי טיפול.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן
 Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin - למעט בחולה אשר לא השיג תגובה מינימלית לאחר ניסיון טיפולי של מחזור טיפול אחד באחת מהתרופות האמורות.
3. כמונתרפיה במבוגרים עם Philadelphia chromosome-negative CD19+ B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) בהפוגה ראשונה או שניה עם מחלה שארית מינימלית (MRD – minimal residual disease) בערך של 0.1% ומעלה.
4. כמונתרפיה, במבוגרים מאובחנים חדשים עם Philadelphia chromosome-negative CD19+ B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) בשלב הקונסולידציה של כימותרפיה רב שלבית. משך הטיפול להתוויה זו לא יעלה על ארבעה מחזורי טיפול.
5. ילדים בני שנה ומעלה הלוקים בלוקמיה מסוג Philadelphia chromosome-negative CD19+ B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) (Relapsed / Refractory). לעניין זה מחלה חוזרת תוגדר בחולה שקיבל שני קווי טיפול קודמים או שעבר השתלה אלוגנאית של תאי גזע המטופואטיים. הטיפול לא יינתן כטיפול אחזקה.
6. כמונתרפיה בילדים בני חודש ומעלה מאובחנים חדשים עם Philadelphia chromosome-negative CD19+ B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL), בשלב הקונסולידציה של כימותרפיה רב שלבית, המוגדרים בסיכון בינוני או גבוה. לעניין זה יוגדר מטופל עם סיכון בינוני או גבוה, על סמך הפרוטוקול הארצי לטיפול בלוקמיה בילדים (INS ALL PROTOCOL) המתאים לפרוטוקול האירופאי של ה-BFM ובהתאם לתגובה לטיפול המקובל וסיווג המטופל כ- non-Standard Risk (non SR), על בסיס מסמכים רשמיים של הקבוצה הישראלית ללוקמיה הכוללים הערכת מחלה שארית מינימלית (MRD) וסיכון ציטוגנטי. לעניין זה, יוגדר סיכון סטנדרטי לפי כל אלה:
- א. ללא מעורבות של מערכת העצבים המרכזית (CNS1, CNS2a/b) וללא מעורבות של האשכים;
- ב. ללא עדות לאחד מהמצאים הגנטיים הבאים:
1. סידור מחדש (Rearrangement) של הגן KMT2A;
 2. היפודיפלואידיות (Hypodiploidy);
 3. איחוי הגנים TCF3::HLF;
 4. איחוי הגנים TCF3::PBX1;
 5. iAMP21;
 6. IKZF1^{plus}.
- ג. מחלה שארית מינימלית (MRD) במח העצם ברמה הקטנה מ-10% בבדיקת FCM ביום ה-15

- ד. מחלה שארית מינימלית (MRD) שלילית עבור כל הסמנים שנבדקו בבדיקת PCR בנקודת זמן TP 1 (יום 33 לטיפול) עם לפחות סמן אחד בעל רגישות כמותית של 10^{-4} .
- ה. לפחות אחד מהקריטריונים הבאים:
1. איחוי הגנים ETV6::RUNX1
 2. היפרדיפלואידיות +54 (54–67 כרומוזומים או DNA Index בין 1.16 ל-1.42)
 3. גיל נמוך מ-10 שנים ו-MRD (מחלה שארית מינימלית) במח העצם ברמה הקטנה מ-0.1% בבדיקת FCM ביום ה-15.
משך הטיפול להתוויה זו לא יעלה על שני מחזורי טיפול.
7. מחזור יחיד כחלק מטיפול קונסולידציה, בילדים חולי לוקמיה מסוג Philadelphia chromosome negative CD19 positive B-precursor ALL בסיכון גבוה, בחזרת מחלה ראשונה.
לעניין זה הישנות בסיכון גבוה תוגדר כהישנות המתרחשת בתוך פחות מ-6 חודשים מסיום הטיפול הראשוני.
- ב. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

10. הוראות לשימוש בתרופה (Adcetris) BRENTUXIMAB VEDOTIN:

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. טיפול בלימפומה מסוג HL (Hodgkin's lymphoma) כקו טיפול מתקדם, לאחר כישלון של השתלת מח עצם אוטולוגית או כישלון של שני קווי טיפול כימותרפיים לפחות בחולים שאינם מועמדים להשתלת מח עצם אוטולוגית.
 2. טיפול קונסולידציה בלימפומה מסוג HL (Hodgkin's lymphoma) בחולה שעבר השתלת מח עצם אוטולוגית ומצוי בסיכון גבוה לחזרה או להתקדמות מחלה.
סיכון גבוה לעניין זה יוגדר בחולה העונה על אחד מאלה:
• חזרה מהירה (תוך פחות מ-12 חודשים) של המחלה לאחר הטיפול הראשוני;
• עמידות לטיפול הראשוני;
• עמידות לטיפול ה-Salvage לפני השתלת מח העצם.
 3. טיפול בלימפומה מסוג Hodgkin's כקו טיפול ראשון עבור חולים עם מחלה מתקדמת (שלב 3-4) בשילוב כימותרפיה, העונים על אחד מאלה:
א. חולה בן 18 שנים ומעלה שלא מלאו לו 60 שנה והוא עם IPS בערך 0 ומעלה;
ב. חולה בן 60 שנה ומעלה;
ג. חולה אשר בתפקודי הריאה לפני תחילת הטיפול נמצאה הפרעה הכוללת אחד מאלה:
1. $DLCO < 70\%$;
2. $FVC < 70\%$;
3. מחלת ריאות כרונית;
4. צורך בחמצן קבוע.

4. טיפול בלימפומה סיסטמית מסוג ALCL (systemic anaplastic large cell Lymphoma) כקו טיפול ראשון בשילוב עם כימותרפיה או כקו טיפול מתקדם, לאחר כישלון של קו טיפול כימותרפי אחד לפחות.
5. בשילוב עם כימותרפיה טיפול בלימפומות מסוג Peripheral T-cell lymphomas עם ביטוי של CD30 בשיעור של 5% ומעלה, כקו טיפול ראשון.
6. טיפול בלימפומה מסוג CD30 positive cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) לאחר קו טיפול סיסטמי אחד או יותר.
- בחולים עם מיקוזיס פונגואידס (Mycosis fungoides) יתווה לשלב מתקדם (Ib ומעלה).
- מתן התרופה יעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או מומחה בהמטולוגיה או מומחה ברפואת עור ומין המטפל בדרמטולוגיה אונקולוגית.
- ב. הטיפול בתכשיר יינתן לחולה שטרם טופל ב-Brentuximab למחלה זו, למעט אם החולה קיבל את הטיפול בתכשיר בלימפומה מסוג Hodgkin's כקו טיפול ראשון למחלה מתקדמת (שלב 3-4) בשילוב כימותרפיה, כמפורט בסעיף א (3).
- ג. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או מומחה בהמטולוגיה.

11. הוראות לשימוש בתרופה BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (Tecartus):

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. לימפומה מסוג Mantle cell, חוזרת או רפרקטורית, לפי Cheson criteria, לאחר שני קווי טיפול סיסטמיים ומעלה, כולל מעכב BTK.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחת מאלה – Brexucabtagene autoleucel, Lisocabtagene maraleucel.
2. לוקמיה מסוג B-cell Acute lymphoblastic leukemia חוזרת או רפרקטורית, בחולה בגיר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחת מאלה – Brexucabtagene autoleucel, Tisagenlecleucel.
- ב. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או מומחה בהמטולוגיה.

12. הוראות לשימוש בתרופה BUROSUMAB (Crysvita)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. X-linked hypophosphataemia בעונים על אחד מאלה:
- א. חולים עם עדות רדיוגרפית למחלת עצם ולוחיות גדילה פעילות. לעניין זה הטיפול יינתן עבור ילדים מגיל שנה ועד לאיחוי לוחיות הגדילה.
- ב. חולים ללא לוחיות גדילה פעילות העונים על אחד מאלה:
1. רמת זרחן נמוכה מ-2 מ"ג/דצ"ל;
 2. שברים ופסאודו שברים ספונטניים;
 3. רמת alkaline phosphatase מוגברת;
 4. כאב עצמות חמור;
 5. טיפול מקדים (חצי שנה) לפני ניתוח אורטופדי.

2. בחולה בן שנתיים ומעלה לטיפול בהיפופוספטמיה הקשורה ל-FGF23 באוסטאומלציה מושרית-גידול (Tumor induced osteomalacia - TIO), משנית לגידולים מזנכימליים הגורמים להפרשת זרחן בשתן (phosphaturic mesenchymal tumors), כאשר לא ניתן לבצע כריתה מרפאת של הגידול או שלא ניתן לאתר אותו.
- הטיפול יינתן להיפופוספטמיה תסמינית, למרות טיפול בזרחן וויטמין D פעיל.
- ב. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה באנדוקרינולוגיה או מומחה בנפרולוגיה או במחלות מטבוליות של העצם.

13. הוראות לשימוש בתרופה CABOZANTINIB (Cabometyx)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. סרטן כליה מתקדם או גרורתי (גם כקו טיפול ראשון);
 2. כמונותרפיה, לטיפול בסרטן של התירוואיד מסוג DTC (Differentiated thyroid carcinoma), בשלב מתקדם מקומי או גרורתי, בחולה עם מחלה עמידה או שאיננו מועמד לטיפול ביווד רדיואקטיבי, ושמחלתו התקדמה במהלך או לאחר טיפול סיסטמי קודם.
 3. כמונותרפיה, לטיפול בחולה בגיר עם גידול נירואנדוקריני ממויין היטב (well differentiated) שאינו נתיח או שהינו גרורתי, הממוקם בבלב (pNET), אשר חווה התקדמות של מחלתו לאחר לפחות טיפול סיסטמי אחד קודם שאיננו אנלוג לסומטוסטטין.
- בחולים עם סטטוס SSTR שלילי הטיפול יינתן כקו שני, בחולים עם סטטוס SSTR חיובי, הטיפול יינתן כקו רביעי.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באורולוגיה המטפל באורולוגיה אונקולוגית או רופא מומחה באנדוקרינולוגיה או רופא מומחה ברפואת אף אוזן גרון.

14. הוראות לשימוש בתרופה CARIPRAZINE (Reagila)

- א. הטיפול בתרופה האמורה יינתן במקרים האלה:
1. למבוטח בגיר שהוא חולה סכיזופרניה, אשר עונה על אחד מהתנאים האלה:
 - א. פיתח תופעות לוואי לטיפול קודם ב-Aripiprazole;
 - ב. הגיב חלקית לטיפול בתרופה אנטי פסיכוטית שניתנה לו כקו טיפול קודם, והוא מועמד לטיפול בתכשיר אנטי פסיכוטי מסוג D2 partial agonist;
 לא יינתנו לחולה בו בזמן שתי תרופות או יותר ממשפחת התרופות האנטיפסיכוטיות האטיפיות.
 2. אפיזודות חריפות של מאניה או אפיזודות מעורבות (mixed) במטופלים מבוגרים עם הפרעה דו קוטבית סוג I אשר חוו יעילות חלקית ו/או תופעות לוואי בטיפול בתכשיר אחר.
 3. לעניין זה תוגדר יעילות חלקית כירידה בסולם YMRS של פחות מ 4 נקודות.
 3. אפיזודות של דיכאון במטופלים מבוגרים עם הפרעה דו קוטבית I אשר חוו יעילות חלקית ו/או תופעות לוואי בטיפול בתכשיר אחר.

לעניין זה תוגדר יעילות חלקית כירידה בסולם HDRS-17 או MADRS של פחות מ-20%.

4. טיפול אוגמנטציה בדיכאון מסוג (MDD) major depressive disorder.
- ב. התחלת הטיפול בתרופה תהיה על פי הוראתו של רופא מומחה בפסיכיאטריה או בפסיכיאטריה של הילד והמתבגר, לפי העניין.

15. הוראות לשימוש בתרופה (Erbix) CETUXIMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
 1. בשילוב עם הקרנות לטיפול בסרטן ראש צוואר מתקדם מקומי מסוג תאים קשקשיים (Squamous cell carcinoma of the head and neck - SCCHN).
 2. בשילוב עם כימותרפיה או כתכשיר יחיד לטיפול בסרטן גרורתי ו/או חוזר של הראש והצוואר מסוג תאים קשקשיים (Squamous cell carcinoma of the head and neck - SCCHN).
 3. בשילוב עם כימותרפיה לטיפול בסרטן מעי גס גרורתי כקו טיפול ראשון או כקו טיפול מתקדם (שני והלאה), עבור חולים עם גידולים ללא מוטציה ב-KRAS.
 4. בשילוב עם Encorafenib וכימותרפיה, לטיפול בסרטן מעי גס או רקטום בשלב גרורתי, בחולה המבטא מוטציה מסוג BRAF V600E, כקו טיפול ראשון.
- ב. קיבל החולה טיפול באחת מהתרופות Cetuximab או Panitumumab, לא יקבל טיפול בתרופה האחרת, למחלה זו.
- ג. הטיפול בתכשיר יינתן לחולה שטרם טופל ב-Cetuximab למחלה זו, למעט בחולה בסרטן מעי גס או רקטום גרורתי, המטופל בשילוב של Cetuximab עם Encorafenib עם או ללא כימותרפיה, ומבטא מוטציה מסוג BRAF V600E.
- ד. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל את השילוב Encorafenib + Cetuximab פעם אחת למחלתו.
- ה. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

16. הוראות לשימוש בתרופה (Tafinlar) DABRAFENIB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
 1. מלנומה מתקדמת (גרורתית או שאיננה נתיחה) בחולה המבטא מוטציה ב-BRAF.
 2. בשילוב עם Trametinib כטיפול משלים (Adjuvant) במלנומה בשלב III לאחר הסרה מלאה של הגידול בחולה המבטא מוטציה ב-BRAF. משך הטיפול בתכשיר להתווייה זו לא יעלה על שנה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן Encorafenib, Dabrafenib, Vemurafenib – לעניין זה מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניחות.
 3. בשילוב עם Trametinib כטיפול בסרטן תירואיד מסוג BRAF mutated ATC, מתקדם מקומי או גרורתי, בחולה שמיצה את אופציות הטיפול הקיימות.

4. בשילוב עם Trametinib כטיפול בסרטן ריאה מתקדם מסוג BRAF V600 mutated .NSCLC
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מבין השילובים המפורטים להלן –
Encorafenib + Binimetinib, Dabrafenib + Trametinib.
5. בשילוב עם Trametinib כטיפול בגליומה בדרגה נמוכה (low grade glioma) לא נתיחה
או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או
כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
6. בשילוב עם Trametinib כטיפול בגליומה בדרגה נמוכה (Low grade glioma) בילדים בני
שנה ומעלה עם מוטציה מסוג BRAF V600E, כקו טיפול ראשון והלאה.
7. בשילוב עם Trametinib כטיפול בגליומה בדרגה גבוהה (high grade glioma) לא נתיחה
או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או
כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
8. בשילוב עם Trametinib כטיפול באמלובלסטומה עם מוטציה מסוג BRAF V600E,
לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
9. בשילוב עם Trametinib כטיפול בסרטן של דרכי המרה (Biliary tract cancer) לא נתיחה
או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או
כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
10. בשילוב עם Trametinib כטיפול בסרטן תירואיד פפילרי (Papillary thyroid cancer) לא
נתיחה או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם
או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
11. בשילוב עם Trametinib כטיפול באדנוקרצינומה של המעי הדק (Adenocarcinoma of the small intestine)
לא נתיחה או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר
התקדמות מחלה בטיפול קודם או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
12. בשילוב עם Trametinib כטיפול בסרטן שחלה בדרגה נמוכה (Low grade ovarian cancer)
לא נתיחה או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה
בטיפול קודם או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה, או רופא מומחה
באנדוקרינולוגיה או ברפואת אף אוזן גרון.

17. הוראות לשימוש בתרופה (Darzalex) DARATUMUMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה :
1. מיאלומה נפוצה כקו טיפול ראשון :
- א. בשילוב עם Thalidomide, Bortezomib ו-Dexamethasone עבור מטופלים
המועמדים להשתלת תאי גזע.
הטיפול במשלב זה לא יינתן כטיפול אחזקה לאחר השתלת תאי גזע.
- ב. בשילוב עם Lenlidomide, Bortezomib ו-Dexamethasone עבור מטופלים
המועמדים להשתלת תאי גזע.
הטיפול במשלב זה לא יינתן כטיפול אחזקה לאחר השתלת תאי גזע.

- ג. בשילוב עם Bortezomib, Melphalan ו-Prednisone עבור מטופלים שאינם מועמדים להשתלת תאי גזע.
- ד. בשילוב עם Lenalidomide ו-Dexamethasone עבור מטופלים שאינם מועמדים להשתלת תאי גזע.
2. מיאלומה נפוצה כקו טיפול שני:
- א. בשילוב עם Lenalidomide ו-Dexamethasone בחולה שמחלתו התקדמה לאחר טיפול קודם במשלב שכלל Thalidomide או Bortezomib ולא כלל Lenalidomide.
- ב. בשילוב עם Bortezomib ו-Dexamethasone בחולה שמחלתו התקדמה לאחר טיפול קודם במשלב שכלל Lenalidomide.
3. כמוונתרפיה בקו טיפול רביעי והלאה לטיפול במיאלומה נפוצה בחולה שמחלתו עמידה או נשנית לאחר מיצוי טיפול בתרופות ממשפחת מעכבי פרוטאזום ותרופות ממשפחת התכשירים האימונומודולטוריים.
- ב. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל ב-Daratumumab למחלתו.
- ג. החולה יהיה זכאי במהלך מחלתו לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן - Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib.
- אולם אם טופל בקווים מוקדמים של המחלה באחת מהתרופות הבאות - Carfilzomib, Elotuzumab, Ixazomib – ולא טופל ב-Daratumumab, לא יהיה בכך כדי למנוע מהחולה קבלת הטיפול ב-Daratumumab בקו רביעי בהתאם לסעיף (3) דלעיל.
- ד. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או מומחה בהמטולוגיה.

18. הוראות לשימוש בתרופה (Korsuva) DIFELIKEFALIN

- א. התרופה תינתן לטיפול בגרד חמור כתוצאה ממחלת כליות כרונית, בחולה בגיר המטופל בהמודיאליזה במשך 3 חודשים לפחות, לאחר מיצוי טיפול קודם בתכשיר במתן טופיקלי ובאנטיהיסטמינים במתן פומי.
- ב. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של מומחה בנפרולוגיה ויתר לחץ דם.

19. הוראות לשימוש בתרופה (Jemperli) DOSTARLIMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. בשילוב עם כימותרפיה ולאחר מכן כמוונתרפיה, לטיפול קו ראשון בסרטן של רירית הרחם בשלב מתקדם ראשוני לא נתיח או חוזר, וכן במקרים של שארית מחלה לאחר ניתוח, בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) או pMMR (mismatch repair proficient) שהיא (repair deficient) או בחולה שהיא (mismatch repair proficient) pMMR. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שלוש שנים.
2. כמוונתרפיה לטיפול בסרטן רירית רחם גרורתי בחולה שהיא MSI-H microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתה התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- ב. במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

20. הוראות לשימוש בתרופה (Trulicity) DULAGLUTIDE

התרופה תינתן לטיפול בחולי סוכרת סוג 2 העונים על אחד מאלה:

א. ערך $HbA1c$ 7.5% ומעלה עם BMI בערך 28 ומעלה, לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בשתי תרופות פומיות, לכל הפחות, ואשר לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס.

ב. ערך $HbA1c$ 7.5% ומעלה עם BMI בערך 25 ומעלה, החולים באחד מהבאים – מחלת לב כלילית, מחלה סרברוסקולרית, מחלת כליה כרונית, מחלת כלי דם פריפרית – Peripheral vascular disease (PVD), לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בתרופה פומית אחת, לכל הפחות, ואשר לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס.

ב. ערך $HbA1c$ בין 6.5-7.5%, עם BMI בערך 25 ומעלה, החולים באחד מהבאים – מחלת לב כלילית, מחלה סרברוסקולרית, מחלת כליה כרונית, מחלת כלי דם פריפרית – Peripheral vascular disease (PVD), לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בשתי תרופות פומיות לכל הפחות, ואשר לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס.

21. הוראות לשימוש בתרופה (Dupixent) DUPILUMAB

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

א. מונותרפיה לטיפול ב-Atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה (בהתאם לסקלת IGA דרגה 3 או 4) בחולים בני 12 שנים ומעלה שמחלתם לא נשלטת או עבורם קיימת הוריית נגד לאחר טיפול מקומי וקו טיפול סיסטמי אחד לפחות (לעניין זה טיפול סיסטמי יחשב כאחד מאלה - Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate), שנמשכו כל אחד לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Abrocitinib או Upadacitinib או Baricitinib או Lebrikizumab.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab או Lebrikizumab, ובאחת משלוש התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib, Baricitinib – מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ב. מונותרפיה לטיפול ב-Atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה (בהתאם לסקלת IGA דרגה 3 או 4) בחולים בני 6 חודשים ומעלה שלא מלאו להם 12 שנים שמחלתם לא נשלטת או עבורם קיימת הוריית נגד לאחר טיפול מקומי שנמשך לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Abrocitinib או Upadacitinib או Baricitinib או Lebrikizumab.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab או Lebrikizumab, ובאחת משלוש התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib, Baricitinib –

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין או רופא מומחה
באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ג. מונותרפיה לטיפול בחולה בגיר עם Prurigo nodularis בדרגת חומרה בינונית עד קשה
(בהתאם לסקלת IGA דרגה 3 או 4), שמחלתו לא נשלטת או קיימת עבורו הוריית נגד, לאחר
טיפול מקומי וקו טיפול סיסטמי אחד לפחות.

לעניין זה טיפול סיסטמי יחשב כאחד מאלה - Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate,
שנמשכו כל אחד לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של
החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך
טיפול.

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין או רופא מומחה
באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ד. אסטמה בדרגת חומרה קשה בחולים בני 12 שנים ומעלה העונים על אחד מאלה:

1. חולים עם אאוזינופיליה בדם ברמה של 150 תאים פר מיקרוליטר ומעלה בשתי בדיקות
דם מהשנתיים האחרונות, אשר עונים על לפחות אחד מאלה:
 - א. שתי החמרות או יותר אשר לפחות אחת מהן הצריכה פניה למיון או אשפוז בשנה
האחרונה עקב אסתמה לא מאוזנת.
 - ב. שלוש החמרות או יותר בשנה האחרונה שנוקדו לטיפול בסטרואידים סיסטמיים
במשך לפחות שלושה ימים.
 - ג. חולי אסתמה הזקוקים לטיפול קבוע בקורטיקוסטרואידים במתן פומי למשך
לפחות 50% מהזמן במטרה לשלוט במחלה.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם אחת מהתרופות האלה – Benralizumab, Mepolizumab,
Reslizumab

2. חולים עם אאוזינופיליה בדם ברמה של 400 תאים פר מיקרוליטר ומטה, בשתי בדיקות
דם מהשנתיים האחרונות, העונים על כל אלה:

- א. לוקים באסתמה בדרגת חומרה קשה (על פי הנחיות GINA) שאובחנה ע"י רופא
מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית, המוגדרת
לפי שימוש קבוע בקורטיקוסטרואידים בשאיפה (ICS) במינון גבוה (על פי הנחיות
GINA) בשילוב עם תרופה נוספת, בדרך כלל LABA.
- ב. מטופלים באופן קבוע בקורטיקוסטרואידים במתן פומי (מינון קבוע תואם 5 מ"ג
ומעלה פרדניזון ליום או שימוש בקורטיקוסטרואידים במינון של מעל 5 מ"ג ומעלה
פרדניזון ליום למשך לפחות שישה חודשים בשנה (לתקופה רציפה או לא רציפה
שקדמה לתחילת הטיפול)) במטרה לשלוט במחלה.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם אחת מהתרופות האלה – Benralizumab, Mepolizumab,
Reslizumab

3. אסטמה בדרגת חומרה קשה לאחר כישלון טיפולי בתרופות ממשפחת חוסמי IL-5.

לעניין זה כישלון טיפולי יוגדר כאחד מאלה:

1. אי-יכולת להוריד מינון סטרואידים פומיים לפחות מ-5 מ"ג פרדניזון ביום, או ירידה
של פחות מ-50% מהמינון ההתחלתי לאחר שנה של טיפול.
2. שתי התלקחויות בשנה (הדורשות מתן או העלאת מינון סטרואידים פומיים במשך 3
ימים) למרות הטיפול הביולוגי קיים.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם אחת מהתרופות האלה – Benralizumab,

Mepolizumab, Reslizumab

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה
באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ה. אסטמה אאוזינופילית בדרגת חומרה קשה (על פי הנחיות GINA) בילדים בגיל 6-12 שנים
העונים על כל אלה :

1. מחלה שאובחנה ע"י רופא מומחה ברפואת ריאות ילדים או רופא מומחה באלרגיה
ואימונולוגיה קלינית ;

2. שימוש קבוע למשך 6 חודשים לפחות בקורטיקוסטרואידים בשאיפה (ICS) במינון גבוה
(על פי הנחיות GINA) בשילוב עם תרופה נוספת במטרה לשלוט על המחלה ;

3. עדות לדלקת אאוזינופילית על ידי רמת אאוזינופילים בדם של 150 תאים פר מיקרוליטר
ומעלה או FeNO בערך של 25 ppb ומעלה, שניהם בשתי בדיקות דם מהשנתיים
האחרונות, העונים על לפחות אחד מאלה :

א. שימוש בשני מחזורי טיפול של סטרואידים סיסטמיים בשנה האחרונה ;

ב. התלקחות אסטמה שדרשה אשפוז בשנה האחרונה ;

ג. טיפול ב-Omalizumab שנמשך 3 חודשים ומעלה ולא השיג את יעדי הטיפול.

ד. הטיפול לא יינתן בשילוב עם תרופות ממשפחת מעכבי IL5.

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה
בריאות ילדים או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ו. טיפול בחולים בני שנה ומעלה עם דלקת ושת אאוזינופילית (eosinophilic esophagitis)

(EoE) כקו טיפול מתקדם לאחר מיצוי טיפול בתרופות ממשפחת PPIs וקורטיקוסטרואידים
(למשך 3 חודשים לפחות במינון מקסימלי לאינדוקציה, או במינון אחזקה מרבי לאחר השראת
הפוגה) במתן מקומי במערכת העיכול.

אבחנת המחלה ומיצוי טיפול ייקבעו על סמך היסטולוגיה בביופסיה מבדיקת גסטרוסקופיה.

התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה או רופא
מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

22. הוראות לשימוש בתרופה DURVALUMAB (Imfinzi)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה :

1. כמונותרפיה לטיפול בסרטן מתקדם מקומי או גרורתי של דרכי השתן בחולה עם PDL1
גבוה ($TC > 25\%$) והעונה על אחד מאלה :

א. מחלתו התקדמה לאחר שקיבל טיפול כימותרפי קודם במשטר שכלל תרכובת
פלטינום למחלתו הגרורתית ;

ב. מחלתו התקדמה בתוך 12 חודשים מטיפול כימותרפי במשטר שכלל תרכובת
פלטינום במסגרת משלימה (adjuvant) או nooadjuvant.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

2. בשילוב עם כימותרפיה בשלב הניאו אודגיובנטי וכמונותרפיה לאחר ניתוח, לטיפול לפני

ואחרי ניתוח בחולה בגיר עם סרטן שלפוחית השתן בשלב חודר שריר (MIBC), שלב

קליני T2 עד T4a ללא גרורות (M0, N0), בחולה המתאים לטיפול בכימותרפיה מבוססת ציספלטין ומתוכנן לעבור ציסטקטומיה רדיקלית.
משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על 12 מחזורי טיפול.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

3. כמונתרפיה בסרטן ריאה מסוג NSCLC שלב III לא נתיח, בחולים שמחלתם לא התקדמה לאחר טיפול משולב בכימותרפיה מבוססת פלטינום והקרנות.
משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לאחת משתי התרופות – Osimertinib, Durvalumab.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

לעניין זה סרטן ריאה מסוג NSCLC שלב III לא נתיח לא מוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב IV.

4. טיפול בסרטן ריאה מסוג תאים קטנים (SCLC) בשלב מוגבל (Limited stage), בחולים שמחלתם לא התקדמה לאחר טיפול משולב בכימותרפיה מבוססת פלטינום ורדיותרפיה.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנתיים.

5. בשילוב עם Tremelimumab במחזור הראשון לטיפול, לטיפול בסרטן הפטוצלולארי לא נתיח או גרורתי, בחולים שטרם קיבלו טיפול סיסטמי למחלתם.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לאחת מהתרופות הבאות – Atezolizumab + Bevacizumab, Lenvatinib, Sorafenib, Durvalumab + Tremelimumab, Nivolumab + Ipilimumab.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors (לעניין זה שילוב Durvalumab עם Tremelimumab או שילוב Nivolumab + Ipilimumab יחשבו כתרופה אחת).

6. בשילוב עם כימותרפיה וכמונתרפיה, לטיפול לפני ואחרי ניתוח בחולה בגיר עם אדנוקרצינומה של הקיבה או של המפגש ושט-קיבה (GEJ) בשלב מתקדם מקומי נתיח (שלב II, III או IVA).

משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על 14 מחזורי טיפול.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באורולוגיה המטפל באורולוגיה אונקולוגית.

23. הוראות לשימוש בתרופה EFGARTIGIMOD (Vyvgart)

- א. התרופה תינתן לטיפול בחולי מיאסטניה גרביס כללית עם נוגדנים חיוביים כנגד הרצפטור לאצטילכולין, שמיצו טיפול בתכשירים מכל אחת מהמשפחות הבאות:
1. מעכבי אצטילכולין אסטרז ;
 2. קורטיקוסטרואידים במשך לפחות 3 חודשים ;
 3. טיפול אימונוסופרסיבי במשך לפחות 6 חודשים ;
 4. טיפול באימונוגלובולינים במשך לפחות 3 חודשים ;
 5. Rituximab במשך לפחות 3 חודשים.
- ב. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Ravulizumab או Nipocalimab.
- ג. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בנוירולוגיה.

24. הוראות לשימוש בתרופה ENCORAFENIB (Braftovi)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים הבאים:
1. בשילוב עם Binimetinib לטיפול במלנומה מתקדמת (גרורתית או שאיננה נתיחה) בחולה המבטא מוטציה ב-BRAF.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן - Encorafenib, Dabrafenib, Vemurafenib - לעניין זה מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח.
 2. בשילוב עם Cetuximab לטיפול בסרטן מעי גס או רקטום בשלב גרורתי, בחולה המבטא מוטציה מסוג BRAF V600E, אשר קיבל טיפול קודם למחלתו.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל את השילוב Encorafenib + Cetuximab פעם אחת למחלתו.
 3. בשילוב עם Cetuximab וכימותרפיה, לטיפול בסרטן מעי גס או רקטום בשלב גרורתי, בחולה המבטא מוטציה מסוג BRAF V600E, כקו טיפול ראשון.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל את השילוב Encorafenib + Cetuximab פעם אחת למחלתו.
 4. בשילוב עם Binimetinib כטיפול בסרטן ריאה מתקדם מסוג BRAF V600E mutated NSCLC.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מבין השילובים המפורטים להלן – Encorafenib + Binimetinib, Dabrafenib + Trametinib.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

25. הוראות לשימוש בתרופה EVOLOCUMAB (Repatha)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. טיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולה הסובל מ- Homozygous familial hypercholesterolemia לאחר מיצוי טיפול של סטטינים עם Ezetimibe.
 2. מניעה שניונית של אירועים קרדיווסקולריים בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית ידועה שחוו בעבר אוטם שריר הלב או שבץ מוחי איסכמי לא אמבולי וערכי ה-LDL שלהם מעל

90 מ"ג/דצ"ל, למרות טיפול מרבי בסטטינים בשילוב עם Ezetimibe, למשך חודשיים לפחות.

ב. תחילת הטיפול בתרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בליפידים או רופא מומחה בנוירולוגיה.

26. הוראות לשימוש בתרופה (Kerendia) FINERENONE

התרופה תינתן לטיפול במחלת כליה כרונית הקשורה בסוכרת סוג 2 (שלב 3 ו-4) עם יחס אלבומין / קראטינין בשתן של 300 מ"ג/גרם ומעלה ו-eGFR בין 25 ל-90 מ"ל/דקה או יחס אלבומין / קראטינין בשתן בין 100-300 מ"ג/גרם ומעלה ו-eGFR בין 25 ל-60 מ"ל/דקה, בחולים העונים על אחד מאלה:

א. בחולים המטופלים במעכבי SGLT2 ולא השיגו את ערכי המטרה (פרוטאינוריה מעל 300) בתוך ארבעה שבועות.

ב. בחולים שלא יכולים לקבל טיפול ב-SGLT2.

לעניין זה חולים שלא יכולים לקבל טיפול ב-SGLT2 יוגדרו כאחד מאלה - מטופלים הנושאים צנתר (קתטר) שתן קבוע, bladder outlet obstruction, מטופלים שחוו אירוע של קטואצידוזיס, זיהומים גניטליים חמורים או חוזרים למרות טיפול מניעתי, מטופלים עם מחלת כלי דם פריפרית חמורה הנמצאים בסיכון לכריתה.

27. הוראות לשימוש בתרופה (Fruzaqla) FRUQUINTINIB

- א. כמונותרפיה, התרופה תינתן לטיפול בסרטן מעי גס או רקטום גרורתי, בחולה אשר טופל בשני קווי טיפול קודמים שכללו כימותרפיה מבוססת Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, מעכב VEGF, ועבור חולים שהם RAS wt - גם מעכב EGFR.
- ב. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחת מאפשרויות הטיפול האלה – Fruquintinib, מתן משולב של Trifluridine+Tipiracil (CD) עם Bevacizumab.
- ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

28. הוראות לשימוש בתרופה (Givlaari) GIVOSIRAN

- א. התרופה תינתן לטיפול בפורפיריה כבדית חריפה (AHP) בחולה מתבגר בן 12 שנה ומעלה או מבוגר, העונה על כל אלה:
- נושא אבחנה של אחת הפורפיריות העצביות החריפות הבאות:
 - Acute intermittent porphyria
 - Varigate Porphyria
 - Hereditary Coproporphyrria
 - תיעוד לערך מוגבר בשתן של delta-aminolevulinic acid [ALA] או porphobilinogen [PBG] בשנה אחרונה.
 - מחלה סימפטומטית משמעותית פעילה המתבטאת בלפחות 4 התקפים בשנה האחרונה (כאשר תועדה עלייה ברמות PBG לפחות באחד מהם), או בשני התקפים בתוך חצי שנה כאשר המטופל נותר עם פגיעה נוירולוגית משמעותית.

לעניין זה התקף יוגדר כתסמינים הנמשכים 24 שעות ומעלה ומצריכים אשפוז או פניה

לטיפול רפואי, הכוללים שניים מהביטויים הבאים:

- א. כאבים עזים הדורשים טיפול ופוגעים בתפקוד יומיומי בסיסי;
- ב. בחילות, הקאות או עצירות;
- ג. יתר לחץ דם או טכיקרדיה;
- ד. היפונטרמיה;
- ה. תסמינים נוירולוגיים פריפריים;
- ו. אצירת שתן או בריחת שתן;
- ז. תסמינים נוירולוגיים מרכזיים.

- ב. הטיפול בתרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד או גנטיקה רפואית או מומחה העובד במרפאת פורפיריה.

29. הוראות לשימוש בתרופה (Columvi) GLOFITAMAB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונותרפיה למבוגרים החולים בלימפומה חוזרת או עמידה (רפרקטורית) מסוג Diffuse large B cell lymphoma, לאחר שני קווי טיפול ומעלה. משך הטיפול בתכשיר לא יעלה על 12 מחזורי טיפול. במהלך מחלתו יהיה חולה זכאי לטיפול באחד מהבאים – Epcoritamab, Glofitamab. 2. בשילוב עם כימותרפיה לטיפול במבוגרים החולים בלימפומה חוזרת או עמידה (רפרקטורית) מסוג Diffuse large B cell lymphoma, שאינם מועמדים להשתלת תאי גזע עצמית (ASCT). משך הטיפול בתכשיר לא יעלה על 12 מחזורי טיפול. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל ב-Glofitamab למחלתו. ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

30. הוראות לשימוש בתרופה (Imbruvica) IBRUTINIB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. בשילוב עם כימואימונתרפיה מסוג R-CHOP ולסירוגין עם R-DHAP ולאחר מכן כמונותרפיה למשך טיפול שלא יעלה על שנתיים, לטיפול בלימפומה מסוג Mantle cell, בחולה בגיר שטרם קיבל טיפול למחלתו והוא מתאים להשתלת תאי גזע אוטולוגית (HSCT). במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו. 2. התרופה תינתן לטיפול בלימפומה מסוג Mantle cell בעבור חולים שמחלתם חזרה (relapsed) לאחר טיפול קודם אחד לפחות. התרופה לא תינתן בשילוב עם Bortezomib. במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו.

הטיפול בתכשיר יינתן לחולה שטרם טופל ב-Ibrutinib למחלתו.

3. לטיפול בלוקמיה מסוג CLL בחולה שטרם קיבל טיפול למחלתו או בחולה שמחלתו חזרה (relapsed) או הייתה עמידה (refractory) לטיפול קודם שכלל משטר טיפול מסוג BR או FCR או Obinutuzumab או Chlormabucil עם נוגדן anti CD20 או Venetoclax.
- לעניין עמידות לטיפול קודם - החולה לא יידרש להוכיח עמידות ליותר מאשר קו טיפול אחד, כמפורט לעיל.
- הישנות תוגדר כעליית לימפוציטים (הכפלה בשנה) ו/או הופעת קשרי לימפה חדשים או הגדלה ניכרת של הקיימים ו/או הגדלה ניכרת של הטחול או מעבר לשלב 3 או 4 של המחלה (אנמיה ו/או תרומבוציטופניה).
- התרופה לא תינתן בשילוב עם Venetoclax, למעט כטיפול משולב בחולה שטרם קיבל טיפול למחלתו. במקרה זה משך הטיפול המשולב לא יעלה על 15 מחזורי טיפול (שלושה כמונותרפיה עם Ibrutinib ו-12 בשילוב של Venetoclax עם Ibrutinib).
- במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK, למעט חולים אשר טופלו בשילוב של Ibrutinib יחד עם Venetoclax או בשילוב של Acalabrutinib יחד עם Venetoclax, בטיפול קצוב בזמן בקו ראשון אשר יהיו זכאים לקו טיפול נוסף במעכב BTK כמונותרפיה.
- במהלך מחלתו חולה יהיה זכאי למשלב אחד של Venetoclax עם מעכב BTK בקו הראשון.
- הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו, למעט חולים אשר טופלו בשילוב של Ibrutinib יחד עם Venetoclax בטיפול קצוב בזמן בקו ראשון אשר יהיו זכאים לקו טיפול נוסף במעכב BTK כמונותרפיה.
4. לטיפול ב-Marginal zone lymphoma בחולה הזקוק לטיפול סיסטמי ואשר קיבל לפחות שני קווי טיפול קודמים, אשר אחד מהם היה מבוסס anti-CD20.
5. מונותרפיה לטיפול ב-Waldenstrom's macroglobulinemia בחולה שמחלתו התקדמה לאחר קו טיפול אחד לפחות.
- במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי BTK. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל במעכב BTK למחלתו.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

31. הוראות לשימוש בתרופה INCLISIRAN (Leqvio)

- א. התרופה תינתן לטיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית ידועה שחו בעבר אוטם שריר הלב או שבץ מוחי איסכמי לא אמבולי וערכי ה-LDL שלהם מעל 90 מ"ג/דצ"ל, למרות טיפול מרבי בסטטינים בשילוב עם Ezetimibe, למשך חודשיים לפחות.
- ב. תחילת הטיפול בתרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בליפידים או רופא מומחה בנוירולוגיה.

32. הוראות לשימוש בתרופה (Ebglyss) LEBRIKIZUMAB

- התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול ב-Atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה (בהתאם לסקלת IGA דרגה 3 או 4) בחולים שמחלתם לא נשלטת או עבורם קיימת הוריית נגד לאחר טיפול מקומי וקו טיפול סיסטמי אחד לפחות (לעניין זה טיפול סיסטמי יחשב כאחד מאלה - Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate), שנמשכו כל אחד לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול.
- הטיפול לא יינתן בשילוב עם Dupilumab או Upadacitinib או Baricitinib או Abrocitinib. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab או Lebrikizumab, ובאחת משלוש התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib, Baricitinib.
- מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה ברפואת עור ומין או מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

33. הוראות לשימוש בתרופה (Breyanzi) LISOCABTAGENE MARALEUCCEL

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. מבוגרים החולים בלימפומה מסוג DLBCL (Diffuse large B cell lymphoma) שחזרה בתוך 12 חודשים מתום כימואימונותרפיה שניתנה בקו טיפול ראשון, או עמידה לכימואימונותרפיה שניתנה בקו טיפול ראשון. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מאלה – Axicabtagene ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel.
2. מבוגרים החולים בלימפומה חוזרת או עמידה (רפרקטורית) מסוג DLBCL (Diffuse large B cell lymphoma), לאחר שני קווי טיפול ומעלה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מאלה – Axicabtagene ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel.
3. מבוגרים החולים בלימפומה חוזרת או עמידה (רפרקטורית) מסוג PMBCL (Primary mediastinal B-cell lymphoma), לאחר שני קווי טיפול ומעלה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מאלה – Axicabtagene ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel.
4. מבוגרים החולים בלימפומה מסוג HGBL (High grade B cell lymphoma) שחזרה בתוך 12 חודשים מתום כימואימונותרפיה שניתנה בקו טיפול ראשון, או עמידה לכימואימונותרפיה שניתנה בקו טיפול ראשון.

- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מאלה – Axicabtagene ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel.
5. מבוגרים החולים בלימפומה פוליקולרית חוזרת או רפרקטורית לאחר שלושה קווי טיפול קודמים ומעלה.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מאלה – Axicabtagene ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel.
6. לימפומה מסוג Mantle cell, חוזרת או רפרקטורית, לפי Cheson criteria, לאחר שני קווי טיפול סיסטמיים ומעלה, כולל מעכב BTK.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחת מאלה – Brexucabtagene autoleucel, Lisocabtagene maraleucel.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה בהמטולוגיה.

34. הוראות לשימוש בתרופה LUTETIUM (177-Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN (Pluvicto)

- א. כמוונתרפיה, לטיפול במטופל בגיר עם סרטן ערמונית גרורתני עמיד לסירוס, חיובי ל-PSMA לאחר מיצוי טיפול קודם במעכב קולטן לאנדורגון וכימותרפיה מבוססת טאקסאנים, עבור חולים עם SUV (standardized uptake value) בערך 10 ומעלה.
- ב. משך הטיפול לא יעלה על 6 מחזורי טיפול.
- ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

35. הוראות לשימוש בתרופה (Nucala) MEPOLIZUMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. אסתמה אאוזינופילית חמורה בחולים בני 12 שנים ומעלה העונים על כל אלה:
 - א. אסתמה בדרגת חומרה קשה (על פי הנחיות GINA) שאובחנה ע"י רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית, המוגדרת לפי שימוש קבוע ב-ICS במינון גבוה (על פי הנחיות GINA) יחד עם תרופה שנייה, בדרך כלל LABA.
 - ב. עונים על אחד מאלה:
 1. אאוזינופיליה בדם ברמה של 150 תאים פר מיקרוליטר ומעלה בשתי בדיקות דם מהשנתיים האחרונות, אשר עונים על לפחות אחד מאלה:
 - א. שתי החמרות או יותר אשר לפחות אחת מהן הצריכה פניה למיון או אשפוז בשנה האחרונה עקב אסתמה לא מאוזנת.
 - ב. שלוש החמרות או יותר בשנה האחרונה שנזקקו לטיפול בסטרואידים סיסטמיים במשך לפחות שלושה ימים.
 - ג. חולי אסתמה הזקוקים לטיפול קבוע בקורטיקוסטרואידים במתן פומי למשך לפחות 50% מהזמן במטרה לשלוט במחלה.
 2. אאוזינופיליה בדם ברמה של 400 תאים פר מיקרוליטר ומטה, בשתי בדיקות דם מהשנתיים האחרונות המטופלים באופן קבוע בקורטיקוסטרואידים במתן פומי (מינון קבוע תואם 5 מ"ג ומעלה פרדניזון ליום או שימוש בקורטיקוסטרואידים במינון של מעל 5 מ"ג ומעלה פרדניזון ליום למשך

לפחות ששה חודשים בשנה (לתקופה רציפה או לא רציפה שקדמה לתחילת הטיפול) במטרה לשלוט במחלה.

2. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Dupilumab או בשילוב עם Omalizumab.

3. הטיפול בתרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ב. Eosinophilic granulomatosis with polyangitis (EGPA) רפרקטורית או עם התלקחויות

חוזרות בחולים בגירים העונים על כל אלה:

א. עונה על כל אלה:

1. מאובחן באסתמה המצוי במעקב רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא מומחה

באימונולוגיה קלינית או רופא מומחה באלרגיה, שהוא בעל תפקודי נשיפה

המדגימים חסימה הפיכה עפ"י הקריטריונים.

2. אאוזינופיליה מתמדת (לפחות בדיקה אחת מעל 1,500 תאים או מעל 10% מספירת

התאים הלבנים).

ב. עונה על שניים מהבאים:

1. וסקוליטיס עם אאוזינופילים בדופן כלי הדם בביופסיה מאיבר כלשהו;

2. גלומרולונפריטיס בביופסיה כליה או משקע שתן המתאים לגלומרולונפריטיס

(גלילי RBC) ו/או אירוע מוכח של פריקדיטיס (ע"פ קליניקה, מדדי דלקת, אק"ג

ואקו לב) / מיוקרדיטיס (כנ"ל, לרבות טרופונין חיובי) או MI (עם הוכחה של דלקת

בכלי הדם הכליליים);

3. דימום אלוואולרי או הצללות מפוזרות בריאות (לא כולל תסנינים ריאתיים למעט

תסנינים מפוזרים שהודגמו על ידי 3 בדיקות הדמיה עוקבות וללא עדות למחלה

זיהומית בה בעת);

4. בדיקת p-ANCA חיובית;

5. נירופתיה מסוג mononeuritis multiplex או simplex;

6. סינוסיטיס כרונית עם פוליפים נזלים.

ג. לאחר כשלון בטיפול בגלוקוקורטיקואידים (במינון מעל 7.5 מ"ג) למשך שלושה חודשים לפחות.

לעניין זו תוגדר מחלה רפרקטורית ככישלון להגיע להפוגה של המחלה לאחר טיפול

מקובל למשך שלושה חודשים לפחות בזמן הורדת מינון הסטרואידים למנה של מתחת

ל-7.5 מ"ג ליום.

התלקחות תוגדר כצורך להעלות את מינון הסטרואידים הסיסטמיים, צורך להתחיל או

לעלות מינון של טיפול אימונוסופרסיבי אחר, אשפוז עקב התלקחות של המחלה בשנתיים

האחרונות.

ד. הטיפול בתרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות או רופא

מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית או רופא מומחה בראומטולוגיה.

ג. טיפול בתסמונת היפראאוזינופילית (HES) Hypereosinophilic syndrome

1. הטיפול יינתן לחולים העונים על כל אלה:

א. לפחות 6 חודשים מאבחון התסמונת.

ב. תסמונת לא מבוקרת, ללא סיבה משנית לא המטולוגית.

ג. אאוזינופיליה בדם ברמה של 1,500 תאים/מיקרוליטר ומעלה בשתי בדיקות דם

מהשנתיים האחרונות בהפרש של חודש לפחות בין בדיקה לבדיקה.

- ד. עדות לפגיעה, עקב רמות אאוזינופילים גבוהות, באיבר או ברקמה, אשר תוארו ב-HES, כגון לב, עור, ריאות, מערכת העיכול ומערכת העצבים.
- במקרה של מחלה ריאתית שיכולה להתאים לאסטמה תיירש עדות לפגיעה במערכת נוספת כגון עור, לב, מערכת העיכול או מערכת העצבים.
- ה. לאחר כישלון להשגת הפוגה של המחלה או התלקחות המחלה לאחר טיפול מקובל בסטרואידים למשך שלושה חודשים לפחות בזמן הורדת מינון הסטרואידים למנה של מתחת ל-7.5 מ"ג ליום.

לעניין זה תוגדר התלקחות כאחד מאלה:

- א. צורך להעלות מינון סטרואידים סיסטמיים
 - ב. צורך להתחיל או להעלות מינון של טיפול אימונוסופרסיבי אחר
 - ג. אשפוז עקב התלקחות של המחלה בשנתיים האחרונות.
- סעיף זה לא יחול על חולים עם HES ומחלה מטבולית, בהם שימוש בסטרואידים סיסטמיים במינון גבוה עשוי להיות מסוכן, ועל כן אין להתנות טיפול במפולזומאב לאחר הוכחת כישלון בטיפול בסטרואידים.
2. הטיפול בתרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית או בראומטולוגיה או בהמטולוגיה.

36. הוראות לשימוש בתרופה (Imaavy) NIPOCALIMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול בחולי מיאסטניה גרביס כללית עם נוגדנים חיוביים כנגד הרצפטור לאצטילכולין או כנגד anti muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), שמיצו טיפול בתכשירים מכל אחת מהמשפחות הבאות:
1. מעכבי אצטילכולין אסטרז;
 2. קורטיקוסטרואידים במשך לפחות 3 חודשים;
 3. טיפול אימונוסופרסיבי במשך לפחות 6 חודשים;
 4. טיפול באימונוגלובולינים במשך לפחות 3 חודשים;
 5. Rituximab במשך לפחות 3 חודשים.
- ב. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Efgartigimod או Ravulizumab.
- ג. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בנוירולוגיה.

37. הוראות לשימוש בתרופה (Opdivo) NIVOLUMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. טיפול משלים במלנומה שלבים IIB, IIC, III לאחר הסרה כירורגית מלאה. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors. לעניין זה מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי)
 2. מלנומה עם מעורבות של בלוטות הלימפה או בשלב גרורתי בחולים שעברו הסרה מלאה של הגידול. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.

- הטיפול בתרופה לא יינתן בשילוב עם תרופות ממשפחת מעכבי BRAF או מעכבי MEK או תרופות ממשפחת נוגדי PD-1.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors או שילוב של מעכב BRAF עם מעכב MEK. לעניין זה מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי).
3. כמונתרפיה או בשילוב עם Ipilimumab לטיפול במלנומה מתקדמת (לא נתיח או גרורתי).
- הטיפול בתרופה לא יינתן בשילוב עם תרופות ממשפחת מעכבי BRAF או מעכבי MEK או תרופות ממשפחת נוגדי PD-1.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors, למעט בחולי מלנומה מתקדמת (גרורתית או שאינה נתיחה), בהתאם לסעיף (א) (4) להלן.
- לעניין זה מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח.
4. בשילוב עם Ipilimumab לטיפול בחולי מלנומה מתקדמת (גרורתית או שאינה נתיחה), אשר מחלתם התקדמה לאחר טיפול קו ראשון כמונתרפיה ב-Nivolumab או Pembrolizumab או Nivolumab + Relatlimab (rechallenge).
5. התרופה תינתן לטיפול בסרטן כליה מתקדם או גרורתי בחולה העונה על אחד מאלה:
- א. כקו טיפול ראשון בשילוב עם Ipilimumab בחולים בדרגת סיכון poor או intermediate.
- ב. כקו טיפול ראשון בשילוב עם Cabozantinib, בחולים בדרגת סיכון poor או intermediate.
- ג. לאחר כשל בטיפול קודם.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
6. בשילוב עם כימותרפיה, טיפול טרום ניתוחי (neo adjuvant) בסרטן ריאה בר הסרה בניתוח (גידול בגדול 4 ס"מ ומעלה או מעורבות בלוטות) מסוג NSCLC. הטיפול יינתן בהתאם לפרוטוקול המקובל שאורכו שלושה מחזורי טיפול.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- בשלב מחלה נתיח יהיה החולה זכאי לטיפול טרום ניתוחי ב-Nivolumab או לטיפול משלים לאחר ניתוח ב-Atezolizumab.
- לעניין זה סרטן ריאה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ריאה בשלב בר הסרה בניתוח.
7. בשילוב עם Ipilimumab וכימותרפיה לטיפול בסרטן ריאה מתקדם או גרורתי מסוג NSCLC כקו טיפול ראשון, בחולים שאינם מבטאים מוטציות מסוג EGFR, ALK, ROS1.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

8. טיפול בסרטן ריאה גרורתית מסוג NSCLC (Non small cell lung cancer) בחולים
שמחלתם התקדמה לאחר קו טיפול כימותרפי קודם מבוסס פלטינום.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

9. בשילוב עם Ipilimumab לטיפול במזותליומה פלאורלית ממאירה (malignant pleural
mesothelioma, MPM) לא נתיחה, כקו טיפול ראשון, עבור חולים עם היסטולוגיה מסוג
non epithelioid, כולל /mixed/other /sarcomatoid.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

10. כמונתרפיה בלימפומה מסוג הודג'קינס (Classical Hodgkin's lymphoma) בחולה
העונה על אחד מאלה:

א. עבר השתלת מח עצם אוטולוגית וקיבל טיפול ב-Brentuximab vedotin

ב. לא היה מועמד להשתלת מח עצם וקיבל לפחות שני משטרי טיפול קודמים למחלתו.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

11. כמונתרפיה, לטיפול משלים בסרטן בדרכי השתן שחדר את שכבת השריר (MIUC),

בחולים בסיכון גבוה לחזרת מחלה לאחר הסרה כירורגית מלאה, המבטאים PDL1
בערך 1% ומעלה.

לעניין זה תוגדר הזכאות בעונים על אחד מאלה:

א. MIUC בשלב ypT2-ypT4a או ypN+ בחולים אשר קיבלו כימותרפיה
ניאואדג'ובנטית מבוססת ציספלטין.

ב. MIUC בשלב pT3-pT4a או pN+ בחולים שלא קיבלו כימותרפיה ניאואדג'ובנטית
מבוססת פלטינום ואינם מתאימים לטיפול משלים עם כימותרפיה מבוססת
ציספלטין.

משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

לעניין זה, סרטן בדרכי השתן (לא נתיח או גרורתית) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן
דרכי שתן בשלב בר הסרה בניתוח.

12. כמונתרפיה לטיפול בסרטן מתקדם מקומי או גרורתית של דרכי השתן בחולה העונה על
אחד מאלה:

א. מחלתו התקדמה לאחר שקיבל טיפול כימותרפי קודם במשטר שכלל תרכובת
פלטינום למחלתו הגרורתית;

ב. מחלתו התקדמה בתוך 12 חודשים מטיפול כימותרפי במשטר שכלל תרכובת
פלטינום במסגרת משלימה (adjuvant) או nooadjuvant.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

13. מונותרפיה בקו טיפול מתקדם בסרטן חוזר או גרורתי של ראש צוואר מסוג תאים קשקשיים (Squamous cell head and neck carcinoma), בחולים שמחלתם התקדמה במהלך או לאחר טיפול כימותרפי שכלל תרכובת פלטינום. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
14. כמונותרפיה, טיפול משלים בסרטן ושט או סרטן באזור המפגש ושט-קיבה (Gastroesophageal junction, GEJ) בחולים עם מחלה שארית פתולוגית לאחר טיפול כימורדיותרפי ניאואדגיובנטי (CRT). משך הטיפול בהתוויה זו לא יעלה על שנה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- לעניין זה סרטן של הושט או סרטן באזור המפגש ושט קיבה (GEJ) (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ושט או סרטן באזור המפגש ושט קיבה (GEJ) בשלב בר הסרה בניתוח.
15. בשילוב עם כימותרפיה, טיפול קו ראשון בסרטן ושט מסוג תאי קשקש (Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) בחולים עם מחלה מתקדמת לא נתיחה או גרורתית המבטאים PDL1 בערך 1% ומעלה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- לעניין זה סרטן לא נתיח או גרורתי לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן בשלב בר הסרה בניתוח.
16. כמונותרפיה או בשילוב עם Ipilimumab בסרטן קולורקטאלי גרורתי בחולה בן 12 שנים ומעלה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) כקו טיפול ראשון או בחולה אשר מיצה טיפול קודם בפלואורופירימידין, אוקסליפלטיין ואירינוטקאן. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
17. בשילוב עם Ipilimumab לטיפול בסרטן הפטוצלולארי לא נתיח או גרורתי, בחולים שטרם קיבלו טיפול סיסטמי למחלתם. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לאחת מהתרופות הבאות – Atezolizumab + Bevacizumab, Lenvatinib, Sorafenib, Durvalumab + Tremelimumab, Nivolumab + Ipilimumab. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors (לעניין זה שילוב Durvalumab עם Tremelimumab או שילוב Nivolumab + Ipilimumab יחשבו כתרופה אחת).
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באורולוגיה המטפל באורולוגיה אונקולוגית.

38. הוראות לשימוש בתרופה (Ocaliva) OBETICHOIC ACID

- א. התרופה תינתן לטיפול ב- primary biliary cholangitis כקו טיפול שני, לאחר מיצוי טיפול ב- Ursodeoxycholic acid (UDCA).
 לעניין זה, מיצוי טיפול יוגדר בחולים בהם, על אף טיפול ב-UDCA, למשך שנה לפחות, נותרו ערכי ה-Alkaline phosphatase מעל 1.5 מהטווח העליון של הנורמה ו/או רמת בילירובין גבוהה מהטווח העליון של הנורמה.
- ב. במקרה של תגובה לא מספקת ל-UDCA, יינתן הטיפול בנוסף ל-UDCA.
- ג. התרופה לא תינתן בשילוב עם Seladelpar.
- ד. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה.

39. הוראות לשימוש בתרופה (Keytruda) PEMBROLIZUMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
- טיפול משלים במלנומה שלבים IIB, IIC, III לאחר הסרה כירורגית מלאה.
 משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.
 במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
 לעניין זה מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי)
 - מלנומה עם מעורבות של בלוטות הלימפה או בשלב גרורתי בחולים שעברו הסרה מלאה של הגידול.
 משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.
 הטיפול בתרופה לא יינתן בשילוב עם תרופות ממשפחת מעכבי BRAF או מעכבי MEK או תרופות ממשפחת נוגדי PD-1.
 במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors או שילוב של מעכב BRAF עם מעכב MEK.
 לעניין זה מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי)
 - מלנומה מתקדמת (לא נתיחה או גרורתית).
 הטיפול בתרופה לא יינתן בשילוב עם IPILIMUMAB או תרופות ממשפחת מעכבי BRAF או מעכבי MEK או תרופות ממשפחת נוגדי PD-1.
 במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors, למעט מתן משולב של Ipilimumab עם Nivolumab לטיפול בחולי מלנומה מתקדמת (גרורתית או שאינה נתיחה), אשר מחלתם התקדמה לאחר טיפול קו ראשון כמונותרפיה ב-Pembrolizumab או Nivolumab או Nivolumab + Relatlimab.
 לעניין זה מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח.
 - כמונותרפיה לטיפול בקרצינומה גרורתית מסוג Merkel cell.
 במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

5. כמונותרפיה כטיפול משלים לאחר ניתוח וטיפול כימותרפי מבוסס פלטינום, בסרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב IB ($T2a \leq 4$ cm), שלב II או שלב IIIA, המבטא PDL1 ברמה של 50% ומעלה בתאי הגידול, ושאינו מבטא מוטציות מסוג EGFR או ALK. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- בשלב מחלה נתיח יהיה החולה זכאי לטיפול טרום ניתוחי ב-Nivolumab או לטיפול משלים לאחר ניתוח ב-Atezolizumab או Pembrolizumab. לעניין זה סרטן ריאה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ריאה בשלב בר הסרה בניתוח.
6. כמונותרפיה או בשילוב עם כימותרפיה בקו טיפול ראשון בסרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC בחולים המבטאים חלבון PDL1 ברמה של 50% ומעלה, שאינם מבטאים מוטציות מסוג EGFR, ALK, ROS1. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
7. בשילוב עם כימותרפיה בקו טיפול ראשון בסרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC בחולים עם רמות חלבון PDL1 ברמה נמוכה מ-50% (כולל חולים שאינם מבטאים PDL1), שאינם מבטאים מוטציות מסוג EGFR, ALK, ROS1.
8. כמונותרפיה בסרטן ריאה גרורתי מסוג Non small cell lung cancer (NSCLC) בחולים שמחלתם התקדמה לאחר קו טיפול כימותרפי קודם מבוסס פלטינום. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
9. בשילוב עם כימותרפיה לטיפול במזותליומה פלאורלית ממאירה (malignant pleural mesothelioma, MPM), לא נתיחה, כקו טיפול ראשון, עבור חולים עם היסטולוגיה מסוג non epithelioid, כולל sarcomatoid /mixed/other. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
10. טיפול טיפול לפני ואחרי ניתוח בחולה בגיר עם סרטן ראש צוואר מסוג תאים קשקשיים (SCCHN), בשלב מתקדם מקומי נתיח (III או IV), המבטא PDL1 בערך של $CPS > 1$. הטיפול יינתן כמונותרפיה לפני ניתוח ובשילוב עם רדיותרפיה עם או ללא ציספלטין ולאחר מכן כתכשיר יחיד, בשלב המשלים שלאחר הניתוח. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על 17 מחזורי טיפול. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
11. לעניין זה סרטן ראש צוואר בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן ראש צוואר בשלב בר הסרה בניתוח.
- מונותרפיה בקו טיפול מתקדם בסרטן חוזר או גרורתי של ראש צוואר מסוג תאים קשקשיים (Squamous cell head and neck carcinoma), בחולים שמחלתם התקדמה במהלך או לאחר טיפול כימותרפי שכלל תרכובת פלטינום.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

לעניין זה סרטן ראש צוואר בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה
כמו סרטן ראש צוואר בשלב בר הסרה בניתוח.

12. מונותרפיה בקו ראשון בסרטן גרורתי או חוזר בלתי נתיח של ראש צוואר מסוג תאים
קשקשיים (Squamous cell head and neck carcinoma) בחולה המבטא PDL1 (לפי
CPS בערך של 1 ומעלה)

13. בשילוב עם פלטינום ופלוואורואציל בקו ראשון בסרטן גרורתי או חוזר בלתי נתיח של
ראש צוואר מסוג תאים קשקשיים (Squamous cell head and neck carcinoma)

14. כמונתרפיה לטיפול בסרטן עור מסוג תאים קשקשיים (squamous cell carcinoma)
מתקדם מקומי, חוזר או גרורתי, בחולה מבוגר שאינו מועמד להסרה כירורגית
קוראטיבית או הקרנות קוראטיביות.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

15. כמונתרפיה בלימפומה מסוג הודג'קינס (Classical Hodgkin's lymphoma) בחולה
העונה על אחד מאלה:

א. מבוגר שעונה על אחד מאלה:

1. עבר השתלת מח עצם אוטולוגית;

2. לא היה מועמד להשתלת מח עצם וקיבל לפחות קו טיפול אחד קודם למחלתו.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Brentuximab vedotin.

ב. ילד שעונה על אחד מאלה:

1. מחלה רפרקטורית;

2. מחלה חוזרת לאחר לפחות שני קווי טיפול קודמים למחלתו.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

16. מונותרפיה לטיפול בסרטן של שלפוחית השתן מסוג NMIBC (Non muscle invasive bladder cancer)
(bladder cancer) שאינו מגיב ל-BCG, בחולים המצויים בסיכון גבוה, עם גידול ממוקם
(CIS), שאינם מתאימים או נמנעים מלעבור ציסטקטומיה.

לעניין זה חולה שאינו מגיב ל-BCG יוגדר כאחד מאלה:

• CIS עיקש או חוזר לבד או עם מחלה מסוג Ta/T1 בתוך 12 חודשים מסיום

טיפול ב-BCG;

• מחלה חוזרת בדרגה גבוהה (high grade) מסוג Ta/T1 בתוך 6 חודשים מסיום

טיפול ב-BCG;

• מחלה בדרגה גבוהה (high grade) בהערכה הראשונה לאחר התחלת הטיפול ב-

BCG;

• הופעת גידול בדרגה גבוהה (high grade) במהלך טיפול אחזקה ב-BCG.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

לעניין זה, סרטן שלפוחית שתן מסוג NMIBC, לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן שלפוחית שתן בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי).

17. בשילוב עם Enfortumab vedotin, לטיפול במטופל בגיר עם סרטן של דרכי השתן, בשלב לא נתיח או גרורתי, כקו טיפול ראשון בלבד.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

18. מונותרפיה בסרטן מתקדם מקומי או גרורתי של דרכי השתן כקו טיפול ראשון בחולה העונה על אחד מאלה:

א. אינו מתאים לטיפול במשלב כימותרפי המכיל Cisplatin ומבטא PDL1 לפי CPS (Combined positive score) בערך של 10 ומעלה.

לעניין זה חולה שאינו מתאים לטיפול במשלב כימותרפי המכיל Cisplatin יוגדר כעונה על אחד מאלה:

1. סטטוס תפקודי לפי WHO או ECOG מעל 2 או לפי Karnofsky

performance status בערך בין 60% ל-70%.

2. פינוי קראטינין (נמדד או מחושב) נמוך מ-60 מ"ל/דקה

3. אובדן שמיעה אודיומטריה בערך גבוה מ-2 לפי CTCAE;

4. נזירופתיה פריפריאלית בערך גבוה מ-2 לפי CTCAE;

5. אי ספיקה לבבית בדרגה III לפי ה-NYHA.

ב. אינו מתאים לטיפול במשלב כימותרפיה המכיל תרכובת פלטינום כלשהי, ללא תלות ברמת ביטוי PDL1.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

19. מונותרפיה לטיפול בסרטן מתקדם מקומי או גרורתי של דרכי השתן בחולה העונה על אחד מאלה:

א. מחלתו התקדמה לאחר שקיבל טיפול כימותרפי קודם במשטר שכלל תרכובת פלטינום למחלתו הגרורתית;

ב. מחלתו התקדמה בתוך 12 חודשים מטיפול כימותרפי במשטר שכלל תרכובת פלטינום במסגרת משלימה (adjuvant) או nooadjuvant.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

20. סרטן כליה בסיכון בינוני-גבוה עד גבוה לחזרת מחלה, כטיפול משלים לאחר נפרקטומיה עם או לא הסרת נגעים גרורתיים.

לעניין זה יוגדר סיכון בינוני-גבוה עד גבוה לחזרת מחלה כאחד מאלה:

pT2, grade 4 or sarcomatoid, N0, M0;

pT3, any grade, N0, M0;

pT4, any grade, N0, M0;

any pT, any grade, N+, M0;

M1 no evidence of disease (NED) after surgery

- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- לעניין זה סרטן כליה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן כליה בשלב בר הסרה בניתוח. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.
21. סרטן כליה מתקדם או גרורתי כקו טיפול ראשון בשילוב עם Axitinib או בשילוב עם Lenvatinib בחולים בדרגת סיכון poor או intermediate.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors, אשר תוכל להינתן במשלב אחד בלבד עם תכשיר מממשפחת מעכבי טירוזין קינאז.
22. בשילוב עם כימורדיותרפיה, לטיפול בסרטן צוואר רחם, שלבים III עד IVa לפי FIGO 2014.
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
23. בשילוב עם כימותרפיה עם או ללא Bevacizumab (טיפול עם Bevacizumab יעשה בהתאם למסגרת ההכללה בסל של Bevacizumab), בסרטן צוואר רחם עיקש (persistent) או חוזר או גרורתי כקו טיפול ראשון והלאה, בחולה המבטאת PDL1 לפי CPS (Combined positive score) בערך של 1 ומעלה.
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
24. מונותרפיה בסרטן צוואר רחם חוזר או גרורתי בחולות שמחלתן התקדמה לאחר או במהלך טיפול כימותרפי והן מבטאות PDL1 לפי CPS (Combined positive score) בערך של 1 ומעלה.
25. בשילוב עם כימותרפיה ולאחר מכן כמונותרפיה, לטיפול קו ראשון בסרטן של רירית הרחם בשלב מתקדם ראשוני לא נתיח או חוזר, בחולה שהיא pMMR (mismatch repair proficient).
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
26. בשילוב עם Lenvatinib לטיפול בסרטן רירית רחם מתקדם או חוזר בחולה שהיא pMMR (mismatch repair proficient), שמחלתה התקדמה במהלך או לאחר קו טיפול אחד או יותר שכלל כימותרפיה מבוססת פלטינום והיא אינה מועמדת לניתוח או הקרנות עם פוטנציאל קוראטיבי.
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
27. מונותרפיה בלימפומה חוזרת או רפרקטורית מסוג Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, בחולים שמחלתם חזרה לאחר לפחות שני קווי טיפול קודמים.

28. בשילוב עם כימותרפיה בשלב הניאו-אדג'ובנטי וכמונתרפיה כטיפול משלים לאחר ניתוח, בסרטן שד מוקדם בסיכון גבוה מסוג triple negative (TNBC) לחולים העונים על אחד מאלה:
- בלוטות חיוביות ללא תלות בסטטוס T;
 - ערך T2 או T3 או T4 ללא תלות בסטטוס הבלוטות.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- לעניין זה סרטן שד בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן שד בשלב בר הסרה בניתוח.
- משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה, לשלב הניאו אדג'ובנטי והמשלים יחד.
29. בשילוב עם כימותרפיה בחולה סרטן שד מתקדם מקומי לא נתיח או גרורתי מסוג triple negative (TNBC) המבטא PDL1 בערך CPS של 10 ומעלה, אשר טרם קיבל טיפול כימותרפי למחלתו המתקדמת או הגרורתית.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
30. בשילוב עם כימותרפיה, כטיפול קו ראשון בסרטן ושט מסוג תאי קשקש (Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) בחולים עם מחלה מתקדמת לא נתיחה או גרורתית המבטאים PDL1 בערך 1% ומעלה.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- לעניין זה סרטן לא נתיח או גרורתי לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן בשלב בר הסרה בניתוח.
31. מונותרפיה לטיפול בסרטן קולורקטאלי לא נתיח או גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שטרם קיבל טיפול למחלתו או אשר מיצה טיפול קודם בפלואורופרימידין, אוקסליפלטיין ואירינוטקאן.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
32. מונותרפיה לטיפול בסרטן ריאה גרורתי מסוג SCLC בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמתקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
33. מונותרפיה לטיפול בסרטן מרה ודרכי מרה גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמתקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.

34. מונותרפיה לטיפול בסרטן ושט גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
35. מונותרפיה לטיפול בסרטן גסטרי או Gastroesophageal junction גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
36. מונותרפיה לטיפול בסרטן לבלב גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
37. מונותרפיה לטיפול בסרטן מעי דק גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
38. מונותרפיה לטיפול בסרטן שד מסוג HER2 חיובי גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שלושה קווי טיפול או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
39. מונותרפיה לטיפול בסרטן שד מסוג Hormone receptor (HR) חיובי גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שלושה קווי טיפול או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
40. מונותרפיה לטיפול בסרטן שד מסוג Triple negative גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
41. בשילוב עם כימותרפיה ולאחר מכן כמונותרפיה, לטיפול קו ראשון בסרטן של רירית הרחם בשלב מתקדם ראשוני לא נתיח או חוזר, וכן במקרים של שארית מחלה לאחר

- ניתוח, בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient).
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
42. מונותרפיה לטיפול בסרטן רירית רחם גרורתי בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתה התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתו תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
43. מונותרפיה לטיפול בסרטן בלוטת תריס גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
44. מונותרפיה לטיפול בסרטן ערמונית גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר ארבעה קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
45. מונותרפיה לטיפול בסרטן מסוג סרקומה גרורתית בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
46. מונותרפיה לטיפול בסרטן מסוג אדנוקרצינומה רטרופריטונאלית גרורתית בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
47. מונותרפיה בסרטן נירואנדוקריני גרורתי poorly differentiated בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
48. מונותרפיה בסרטן נירואנדוקריני גרורתי well differentiated בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שלושה קווי טיפול או יותר.

- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
49. מונותרפיה בסרטן מסוג מזותליומה גרורתית בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
50. מונותרפיה בסרטן מסוג קרצינומה אדרנוקורטיקלית גרורתית בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
51. מונותרפיה בסרטן צוואר רחם גרורתי בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתה התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
52. מונותרפיה בסרטן מסוג שחלה גרורתי רגיש לפלטינום (Platinum sensitive) בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתה התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
53. מונותרפיה בסרטן מסוג שחלה גרורתי עמיד/רפרקטורי לפלטינום (Platinum refractory / resistant) בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתה התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר.
- במהלך מחלתה תהיה החולה זכאית לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
54. מונותרפיה בסרטן מסוג מוח מסוג Glioblastoma multiforme (GBM) בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.
55. מונותרפיה בסרטן גרורתי בבלוטות הרוק בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) כקו טיפול ראשון והלאה.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-
Checkpoint inhibitors.

56. מונותרפיה בסרטן אשכים גרורתי בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
57. מונותרפיה בסרטן גרורתי של האמפולה ע"ש ווטר (Vater) בחולה שהוא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתו התקדמה לאחר שני קווי טיפול או יותר.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באורולוגיה המטפל באורולוגיה או רופא מומחה בגינקולוגיה המטפל באונקולוגיה גינקולוגית.

40. הוראות לשימוש בתרופה (Ultomiris) RAVULIZUMAB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria בחולה העונה על אחד מאלה:
 - א. תלוי בעירווי דם (צריכה של 12 מנות דם או יותר לשנה);
 - ב. חולה הנזקק לעירוי של פחות מ-12 מנות דם לשנה העונה על אחד מאלה:
 1. סבל מאירוע תרומבוטי מסכן חיים הקשור למחלתו;
 2. סובל מפגיעה כלייתית משמעותית (פינוי קראטינין מתחת ל-30 מ"ל/דקה);
 3. במהלך הריון;
2. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בהמטולוגיה.
 - א. חולים עם אירוע ראשון, בהתקיים כל אלה:
 1. החולה סובל ממחלה המתאפיינת באנמיה מיקרואנגיופטית ואי ספיקת כליות. רצוי לתמך את האבחנה בבדיקה גנטית. לעניין זה "אנמיה מיקרואנגיופטית" = אנמיה שמתקיימים בה כל אלה: המוליזה, תרומבוציטופניה, משטח דם עם שברי תאים.
 2. נשללה סיבה אחרת לתסמונת - שלילת HUS ממקור זיהומי, שלילת ADAMT13 (רמות מעל 5%).
 3. לחולה יש רקע משפחתי של aHUS, ואם לחולה אין רקע משפחתי של aHUS, בהתקיים אחד מאלה:
 - א. מחלה קשה קלינית (כגון CVA או אנוריה).
 - ב. מחלה עמידה לפלסמפרזיס (לעניין זה תוגדר עמידות לפלסמפרזיס כהיעדר שיפור לאחר 4 טיפולי פלסמפרזיס במהלך 10 הימים הראשונים למחלה).
 - ב. חולה שמחלתו חזרה (Relapse), בהתקיים כל אלה:
 1. החולה סובל ממחלה המתאפיינת באנמיה מיקרואנגיופטית ואי ספיקת כליות. רצוי לתמך את האבחנה בבדיקה גנטית. לעניין זה "אנמיה מיקרואנגיופטית" -

אנמיה שמתקיימים בה כל אלה : המוליזה, תרומבוציטופניה, משטח דם עם שברי תאים.

2. נשללה סיבה אחרת לתסמונת - שלילת HUS ממקור זיהומי, שלילת ADAMT13 (רמות מעל 5%).

3. לחולה יש רקע משפחתי של aHUS, ואם לחולה אין רקע משפחתי של aHUS, כאשר החולה סובל ממחלה קשה קלינית (כגון CVA או אנוריה).

ג. חולה הסובל מאי ספיקה כליות סופנית ונדרש לדיאליזה כרונית עם הסתמנות אחרת למחלה פעילה מעבר להסתמנות המטולוגית. לעניין זה -

"הסתמנות המטולוגית" עדות מעבדתית לאחד מאלה : המוליזה, תרומבוציטופניה, רמת C3 נמוכה.

*הסתמנות אחרת" - אחד מאלה : עצבית, לבבית, מחלת כלי דם ברורה.

ד. חולה הסובל מאי ספיקת כליות סופנית המועמד להשתלת כליה מבודדת.

ה. חולה לאחר השתלת כליה עקב אי ספיקת כליות סופנית על רקע רפואי אחר, אם לאחר השתלת הכליה יש הופעה של aHUS.

חולה זה יוגדר כסובל מאירוע ראשון ויטופל בתכשיר ובהתאם למסגרת ההכללה שהוגדרה בעבור חולים עם אירוע ראשון כאמור בפסקת משנה א.

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בנפרולוגיה ילדים.

3. טיפול בחולי מיאסטיניה גרביס כללית עם נוגדנים חיוביים כנגד הרצפטור לאצטילכולין, שמיצו טיפול בתכשירים מכל אחת מהמשפחות הבאות :

א. מעכבי אצטילכולין אסטרז ;

ב. קורטיקוסטרואידים במשך לפחות 3 חודשים ;

ג. טיפול אימונוסופרסיבי במשך לפחות 6 חודשים ;

ד. טיפול באימונוגלובולינים במשך לפחות 3 חודשים ;

ה. Rituximab במשך לפחות 3 חודשים.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Efgartigimod או Nipocalimab.

התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של מומחה בנוירולוגיה.

ב. התרופה לא תינתן בשילוב עם Eculizumab.

41. הוראות לשימוש בתרופה (CD) RELUGOLIX + ESTRADIOL + NORETHINDRONE

(Ryeqo)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. טיפול סימפטומטי באנדומטריוזיס בנשים בגיל הפוריות שקיבלו טיפול קודם (תרופתי או כירורגי) למחלתן.

2. טיפול בתסמינים בינוניים עד חמורים של שרירנים ברחם בנשים בגיל הפוריות, עבור נשים הסובלות מדמם מוגבר שגורם לאנמיה (המוגלובין מתחת ל-10 גרם/דצ"ל) שאינה מגיבה לטיפול מיטבי באמצעות ברזל במתן פומי, ורידי או GnRH או אנמיה ממקור לא ברור, ואשר אינן מתאימות לניתוח בשל סיכון ניתוחי מוגבר.
לעניין זה יוגדר סיכון ניתוחי מוגבר כאחד מאלה:

א. מחלות לב וכלי דם, כגון מחלת לב איסכמית פעילה, אי-ספיקת לב בדרגה NYHA

III-IV או יתר לחץ דם שאינו מאוזן;

ב. מחלות ריאה כרוניות משמעותיות, כגון COPD בדרגה בינונית-קשה (FEV1 נמוך

מ-50% מהצפוי), מחלת ריאה אינטרסטיציאלית מתקדמת או יתר לחץ דם ריאתי;

ג. מחלות כליה כרוניות מתקדמות, לרבות eGFR נמוך מ-30 מ"ל/דקה/1.73 מ"ר או מטופלות בדיאליזה;

ד. הפרעות קרישה משמעותיות, כגון תרומבוציטופניה משמעותית, הפרעת קרישה

פעילה או צורך בטיפול אנטיקואגולנטי שאינו ניתן להפסקה סביב הניתוח;

ה. ריבוי ניתוחים קודמים בבטן או באגן;

ו. מיקום או גודל שרירנים שאינם מאפשרים גישה ניתוחית בטוחה, כגון שרירנים

גדולים מ-10 ס"מ, רחם מוגדל משמעותית או שרירנים מרובים.

ב. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגינקולוגיה.

42. הוראות לשימוש בתרופה (Nurtec ODT) RIMEGEPANT

א. התרופה תינתן כטיפול אקוטי (ולא כטיפול מניעתי) במיגרנה עם או בלי אאורה במבוגרים עם

מחלה קרדיוסקולרית אשר מהווה הורית נגד לשימוש בתרופות ממשפחת הטריפטנים (כגון

מחלת לב איסכמית (IHD כולל לאחר MI), טרשת עורקים היקפית (PVD), טרשת של עורקי

הצוואר או המוח (כולל לאחר CVA או TIA), מחלות מסתמיות, אי ספיקת לב, הפרעות קצב

והולכה).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בניירולוגיה.

43. הוראות לשימוש בתרופה (Evenity) ROMOSOZUMAB

התרופה תינתן לטיפול בהתקיים אחד מאלה:

א. קו טיפול ראשון בחולים עם אוסטאופורוזיס אידיופטי או מטופלות פוסטמנפאוזליות המצויים

בסיכון גבוה מאוד לשבר, אשר עברו שבר אחד לפחות בשנתיים האחרונות עם צפיפות עצם

נמוכה מ-2.5 (t score).

ב. חולים עם אוסטאופורוזיס קשה (t score נמוך מ-3.5) או שבר אוסטאופורוטי (שבר באזור

אופייני בשלד שלא נגרם מחבלה קשה) אשר אינם מסוגלים לקבל טיפול אחר (ביספוספונאטים

במתן פומי או תוך ורידי או רלוקסיפן) עקב הוראות נגד או תופעות לוואי;

- ג. קו טיפול ראשון בחולים עם אוסטיאופורוזיס קשה (t score נמוך מ-3.5-) ושני אירועים של שבר אוסטיאופורוטי (שבר באזור אופייני בשלד שלא נגרם מחבלה קשה) בשנתיים האחרונות;
- ד. חולי אוסטיאופורוזיס שבמהלך טיפולים אחרים (כולל ביספוספונאטים במתן פומי או תוך ורידי או רלוקסיפן) חלה הידרדרות משמעותית במצבם*, המוגדרת כאחד מאלה:
1. שבר אוסטיאופורוטי.
 2. הרעה מובהקת במדידות חוזרות של צפיפות העצם, מעבר לטעות המדידה (ירידה, הכוללת את טעות המדידה של המכשיר, של לפחות 5%, בעמוד השדרה או בירך total hip) לאחר שנתיים של מיצוי הטיפולים הקיימים.
- הערה: לאור ההסתייגות של האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה, יש לעשות שימוש במדד זה באופן זהיר ומושכל.
- האמור בפסקאות משנה (1) ו-(2) כפוף לשלילת סיבות נוספות לכישלון הטיפול כגון חסר בויטמין D, עודף ב-PTH וכיו"ב.
- במהלך מחלתו החולה יהיה זכאי לקבל טיפול בשני קורסים טיפוליים בתכשירים אנאבוליים.
- *הערה: יש להדגיש כי עפ"י המלצות האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה: הגדרת הידרדרות משמעותית במצב החולה הינה רק לאחר שנה ומעלה של טיפולים בביספוספונאטים במתן פומי או תוך ורידי או רלוקסיפן.
- הופעת שבר בעת הטיפול ברלוקסיפן אינו מהווה התוויה מיידית למתן Romosozumab וניתן לעבור קודם לטיפול בביספוספונאט תוך ורידי, ורק אם תחול התדרדרות תוך טיפול זה, לעבור לטיפול ב-Romosozumab.

44. הוראות לשימוש בתרופה SELADELPAZ (Livdelzi)

- א. התרופה תינתן לטיפול ב- primary biliary cholangitis כקו טיפול שני, לאחר מיצוי טיפול ב-Ursodeoxycholic acid (UDCA).
- לעניין זה, מיצוי טיפול יוגדר בחולים בהם, על אף טיפול ב-UDCA, למשך שנה לפחות, נותרו ערכי ה-Alkaline phosphatase מעל 1.5 מהטווח העליון של הנורמה ו/או רמת בילירובין גבוהה מהטווח העליון של הנורמה.
- ב. במקרה של תגובה לא מספקת ל-UDCA, יינתן הטיפול בנוסף ל-UDCA.
 - ג. התרופה לא תינתן בשילוב עם Obeticholic acid.
 - ד. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה.

45. הוראות לשימוש בתרופה SEMAGLUTIDE (Ozempic, Rybelsus)

- התרופה תינתן לטיפול בחולי סוכרת סוג 2 העונים על אחד מאלה:
- א. ערך HbA1c 7.5% ומעלה עם BMI בערך 28 ומעלה, לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בשתי תרופות פומיות, לכל הפחות, ואשר לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס.
 - ב. ערך HbA1c 7.5% ומעלה עם BMI בערך 25 ומעלה, החולים באחד מהבאים – מחלת לב כלילית, מחלה סרברוסקולרית, מחלת כליה כרונית, מחלת כלי דם פריפריית – Peripheral vascular disease (PVD), לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בתרופה פומית אחת, לכל הפחות, ואשר לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס.

ב. ערך HbA1c בין 6.5-7.5%, עם BMI בערך 25 ומעלה, החולים באחד מהבאים – מחלת לב כלילית, מחלה סרברוסקולרית, מחלת כליה כרונית, מחלת כלי דם פריפרית – Peripheral vascular disease (PVD), לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בשתי תרופות פומיות לכל הפחות, ואשר לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס.

46. הוראות לשימוש בתרופה TISLELIZUMAB (Tevimbra)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. בשילוב עם כימותרפיה, כקו טיפול ראשון בסרטן ריאה בשלב מתקדם מקומי בחולים שאינם מועמדים להסרה כירורגית או כימו-הקרנה (שלב IIIb), או בשלב גרורתי, מסוג Squamous NSCLC, בחולים שאינם מבטאים מוטציות מסוג EGFR, ALK, ROS1. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
 2. בשילוב עם כימותרפיה, כקו טיפול ראשון בסרטן ריאה מסוג Extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC). במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
 3. בשילוב עם כימותרפיה, כקו טיפול ראשון בסרטן ושט מסוג תאי קשקש (Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) בשלב מחלה מתקדמת לא נתיח או גרורתי בחולה המבטא PDL1 בערך 1% ומעלה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors לעניין זה סרטן לא נתיח או גרורתי לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן בשלב בר הסרה בניתוח.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

47. הוראות לשימוש בתרופה TRAMETINIB (Mekinist)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. בשילוב עם Dabrafenib לטיפול במלנומה מתקדמת (גרורתית או שאיננה נתיחה) בחולה המבטא מוטציה ב-BRAF.
2. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול משלים (Adjuvant) במלנומה בשלב III לאחר הסרה מלאה של הגידול בחולה המבטא מוטציה ב-BRAF. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן – Encorafenib, Dabrafenib, Vemurafenib – לעניין זה מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתי) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח.
3. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בסרטן תירוואיד מסוג BRAF mutated ATC, מתקדם מקומי או גרורתי, בחולה שמיצה את אופציות הטיפול הקיימות.

4. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בסרטן ריאה מתקדם מסוג BRAF V600 mutated .NSCLC
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מבין השילובים המפורטים להלן –
Encorafenib + Binimetinib, Dabrafenib + Trametinib.
5. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בגליומה בדרגה נמוכה (low grade glioma) לא נתיחה
או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או
כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
6. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בגליומה בדרגה נמוכה (Low grade glioma) בילדים בני
שנה ומעלה עם מוטציה מסוג BRAF V600E, כקו טיפול ראשון והלאה.
7. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בגליומה בדרגה גבוהה (high grade glioma) לא נתיחה
או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או
כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
8. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול באמלובלסטומה עם מוטציה מסוג BRAF V600E,
לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
9. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בסרטן של דרכי המרה (Biliary tract cancer) לא נתיחה
או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם או
כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
10. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בסרטן תירואיד פפילרי (Papillary thyroid cancer) לא
נתיחה או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה בטיפול קודם
או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
11. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול באדנוקרצינומה של המעי הדק (Adenocarcinoma of the small intestine)
לא נתיחה או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר
התקדמות מחלה בטיפול קודם או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
12. בשילוב עם Dabrafenib כטיפול בסרטן שחלה בדרגה נמוכה (Low grade ovarian cancer)
לא נתיחה או גרורתית עם מוטציה מסוג BRAF V600E, לאחר התקדמות מחלה
בטיפול קודם או כאשר לא קיימות אופציות טיפוליות חלופיות.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה, או רופא מומחה
באנדוקרינולוגיה או רופא מומחה ברפואת אף אוזן גרון.

48. הוראות לשימוש בתרופה (Enhertu) TRASTUZUMAB DERUXTECAN

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. סרטן שד לא נתיחה או גרורתית, בחולים המבטאים HER2 ביתר, שקיבלו שני טיפולים
קודמים מבוססי HER2 למחלתם, בהתאם לאחד מאלה:
- א. בחולים שמחלתם אובחנה בשלב מוקדם והתקדמה לשלב גרורתית, אשר קיבלו טיפול
כנגד HER2 בשלב המחלה המוקדם, יינתן כקו טיפול שני בלבד, לאחר קו ראשון
מבוסס HER2 שניתן למחלתם הגרורתית.
- ב. בחולים שמחלתם אובחנה בשלב גרורתית, יינתן כקו טיפול שני או שלישי בלבד.

2. כמונתרפיה, טיפול בסרטן שד לא נתיח או גרורתי, שהם חיוביים לקולטנים להורמונים, עם ביטוי HER2 נמוך (IHC 1+ or IHC 2+/ISHneg), לאחר מיצוי טיפול אנדוקריני וקו טיפול כימותרפי אחד שניתן במסגרת גרורתית או בחולים שחוו חזרת מחלה במהלך או בתוך 6 חודשים מסיום כימותרפיה במסגרת משלימה.
 3. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן רירית רחם, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
 4. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן שחלה, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
 5. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן צוואר הרחם, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
 6. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן של המעי הגס או הרקטום, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
 7. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן בדרכי המרה, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
 8. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן ריאה, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
 9. כמונתרפיה, לטיפול בסרטן בדרכי השתן, לא נתיח או גרורתי, בחולים בגירים המבטאים HER2 ביתר (IHC3+), אשר קיבלו טיפול סיסטמי קודם והם מיצו את אופציות הטיפול האפשריות למחלתם.
- ב. הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל ב-Trastuzumab deruxtecan למחלתו.
 - ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

49. הוראות לשימוש בתרופה (Lonsurf) TRIFLURIDINE + TIPIRACIL (CD)

- א. בשילוב עם Bevacizumab, לטיפול בסרטן מעי גס או רקטום גרורתי, בחולה אשר טופל בשני קווי טיפול קודמים שכללו כימותרפיה מבוססת Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, מעכב VEGF, ועבור חולים שהם RAS wt - גם מעכב EGFR.
- ב. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול באחת מאלה – Fruquintinib, Trifluridine+Tipiracil (CD) בשילוב עם Bevacizumab.
- ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

א. טיפול בארתריטיס ראומטואידית (Rheumatoid arthritis) כאשר התגובה לתכשירים ממשפחת ה-DMARDs איננה מספקת, בכפוף לכל אלה:

1. קיימת עדות לדלקת פרקים (RA-Rheumatoid Arthritis) פעילה המתבטאת בשלושה מתוך אלה:
 - א. מחלה דלקתית (כולל כאב ונפיחות) בארבעה פרקים ויותר;
 - ב. שקיעת דם או CRP החורגים מהנורמה באופן משמעותי (בהתאם לגיל החולה);
 - ג. שינויים אופייניים ל-RA בצילומי רנטגן של הפרקים הנגועים;
 - ד. פגיעה תפקודית המוגדרת כהגבלה משמעותית בתפקודו היומיומי של החולה ובפעילותו בעבודה.

2. לאחר מיצוי הטיפול בתרופות השייכות למשפחת ה-NSAIDs ובתרופות השייכות למשפחת ה-DMARDs.

לעניין זה יוגדר מיצוי הטיפול כהעדר תגובה קלינית לאחר טיפול קו ראשון בתרופות אנטי דלקתיות ממשפחת ה-NSAIDs וטיפול קו שני ב-3 תרופות לפחות ממשפחת ה-DMARDs שאחת מהן מתוטרקסאט, במשך 3 חודשים רצופים לפחות.

3. הטיפול יינתן באישור רופא מומחה בראומטולוגיה.

ב. כמוונתרפיה לטיפול ב-Atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה (בהתאם לסקלת IGA דרגה 3 או 4) בחולים שמחלתם לא נשלטת או עבורם קיימת הוריית נגד לאחר טיפול מקומי וקו טיפול סיסטמי אחד לפחות (לעניין זה טיפול סיסטמי יחשב כאחד מאלה - Cyclosporine, Azathioprine, Mycophenolate, Methotrexate), שנמשכו כל אחד לפחות 3 חודשים, למעט במקרים של החמרה משמעותית במצב החולה או במידה והתפתחו תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Dupilumab או Abrocitinib או Baricitinib או Lebrikizumab. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab או Lebrikizumab ובאחת משלוש התרופות - Upadacitinib, Abrocitinib, Baricitinib. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה ברפואת עור ומין או מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.

ג. דלקת מפרקים פסוריאטית פעילה ומתקדמת, כקו טיפול שני והלאה לאחר מיצוי טיפול בתכשיר ממשפחת מעכבי TNF.

ד. אנקילוזינג ספונדיליטיס (Ankylosing spondylitis), כקו טיפול שני והלאה לאחר מיצוי טיפול בתכשיר ממשפחת מעכבי TNF.

ה. טיפול ב-Ulcerative colitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה כקו טיפול שני והלאה לאחר מיצוי טיפול בתכשיר ביולוגי.

ו. טיפול בחולה בגיר עם דלקת עורקים מסוג Giant cell arthritis (GCA) כקו טיפול ביולוגי שני לאחר מיצוי טיפול ב-Tocilizumab. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Tocilizumab.

51. הוראות לשימוש בתרופה VARICELLA ZOSTER GLYCOPROTEIN E+
VARICELLA ZOSTER VIRUS ADJUVANTED WITH AS01B, VACCINE
(Shingrix)

התכשיר יינתן למניעת הרפס זוסטר ונוירלגיה פוסט הרפטית במבוגרים העונים על אחד מאלה:

- א. בני 65 שנים ומעלה;
 - ב. בני 18 שנים ומעלה עם סיכון מוגבר להרפס זוסטר.
- לעניין זה סיכון מוגבר יוגדר בחולה עם דיכוי של מערכת החיסון אשר עונה בנוסף על אחד מאלה:

1. עבר השתלת תאי גזע;
 2. עבר השתלת איבר סולידי;
 3. נשא HIV;
 4. ממאירות סולידיית פעילה לפני ואחרי טיפול כימותרפי;
 5. ממאירות המטולוגית פעילה;
 6. מטופל בתרופה המדכאת את מערכת החיסון. במקרה זה הזכאות תהיה עד חצי שנה מסיום הטיפול.
- לעניין זה תוגדר תרופה המדכאת את מערכת החיסון כאחת מאלה:
- א. סטרואידים בטיפול קבוע במינון יומי העולה על 20 מ"ג ליום;
 - ב. Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) כגון מתוטרקסט, פלקווניל, הידרוקסיכלורקווין, סולפהסלזין, אזאתיופרין ודומיהם;
 - ג. מעכבי TNF-alpha;
 - ד. תרופות ביולוגיות;
 - ה. כימותרפיה;
 - ו. תרופות כנגד תאי B, כגון anti CD20 (ריתוקסימאב ודומיהם);
 - ז. טיפול CAR-T (chimeric antigen receptor T cell);
7. מצב חסר חיסוני אחר, על פי ייעוץ רופא מומחה במחלות זיהומיות או רופא אחר המומחה בתחום.

52. הוראות לשימוש בתרופה (Voranigo) VORASIDENIB

- א. כמונותרפיה, התרופה תינתן לטיפול באסטרואצטיטומה דרגה 2 או אוליגודנדרוגליומה דרגה 2, עם מוטציה מסוג IDH1 או IDH2, במבוגרים ומתבגרים בני 12 שנים ומעלה, לאחר ניתוח - לרבות ביופסיה, כריתה תת־מלאה או כריתה מלאה.
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה.

ג. מנגנון קלאס אפקט ("class effect")

התרופות הבאות יינתנו במנגנון קלאס אפקט:

1. טיפולים ביולוגיים לקוליטיס כיבית

א. Mirikizumab

ב. Risankizumab

2. טיפול בקרדיומיופתיה של עמילואידוזיס (ATTR-CM) מסוג wild-type או וריאנט של טרנסטירטין

א. Acoramidis

ב. Tafamidis

3. טיפול אקוטי במיגרנה למטופלים עם הוריות נגד לטיפול בטריפטנים

א. Rimegepant

ב. Ubrogepant

ככל שיימצא כי ניתן להגדיר קבוצות תרופות נוספות במנגנון קלאס אפקט, מבין התרופות המפורטות בחוזרים אלה, יפורסמו ההחלטות הרלוונטיות בנפרד.