

חוזר חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר



משרד הבריאות

חוזר מס': 2/2024

ירושלים, ד' אדר ב תשפ"ד

14 מרץ 2024

85575124

אל: מנהלי בתי החולים

מנהלי האגפים הרפואיים - קופות החולים

הנדון: הרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2024

סימוכין : חוזר המנהל הכללי מס' 02.24 מיום 14 במרץ 2024

בהמשך לחוזר המנהל הכללי שבסימוכין בנושא הרחבת הסל לשנת 2024, להלן הנחיות לגבי השירותים שהוכללו בסל.

הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידיעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

בברכה,

ד"ר 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 - שירות 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. הנחיות קליניות לשימוש בטכנולוגיות שהוכללו בסל

1. תיקון דלף במסתם הטריקוספידלי

תיקון דלף קשה ותסמיני של המסתם הטריקוספידלי בהצמדת עלי המסתם בגישה מלעורית, בחולים עם אי ספיקת לב, למרות מיצוי הטיפול התרופתי, בעלי מבנה אנטומי מתאים של המסתם ואשר אינם מתאימים לניתוח על פי הערכת צוות לב (Heart team). הטכנולוגיה תינתן למטופלים מבוגרים עם דלף טריקוספידלי קשה ותסמיני, הסובלים מאי ספיקת לב, למרות טיפול תרופתי מיטבי במשך לפחות חודשיים והמצויים בסיכון גבוה לניתוח כתוצאה מגורמי סיכון או מגיל מבוגר על פי הערכת צוות לב (Heart Team) בבית החולים ובאישור קופת החולים, עם מבנה אנטומי מתאים של המסתם המתאים לתיקון באמצעות Transcatheter Edge-to-Edge Repair ולאחר הערכה באמצעות אקורדיוגרפיה וצנתור לב ימני. הטיפול לא יינתן בנוכחות מחלה משמעותית של המסתם המיטרלי, יתר לחץ דם ריאתי סיסטולי קשה, תפקוד ירוד של חדר שמאל, ירידה קשה בתפקוד חדר ימין ואי ספיקת כליות המצריכה דיאליזה.

לעניין זה יוגדרו:

1. אי ספיקת לב בדרגה 2 ומעלה לפי הגדרות ה-NYHA (New York Heart Association).
2. הטיפול התרופתי לאי ספיקת לב יינתן בהתאם להנחיות האיגודים הרפואיים במשך חודשיים לפחות.
3. יתר לחץ דם ריאתי סיסטולי קשה - מעל 70 מ"מ כספית.
4. תפקוד ירוד של חדר שמאל - LVEF נמוך מ-20%.

2. מערכת היברידית-אוטומטית, לניטור סוכר רציף והזלפת אינסולין מותאמת אישית במעגל סגור

1. הטכנולוגיה תינתן לחולי סוכרת סוג 1 העונים על אחד מאלה:
 - א. ילדים עד גיל 18 הזכאים למשאבת אינסולין.בחולים אשר התחילו שימוש בטכנולוגיה זו בגיל הילדות, הזכאות תימשך גם לאחר הגיעם לגיל 18.
 - ב. מבוגרים בני 18 עד 40 שנים (כולל) המשתמשים באינסולין קצר טווח לפחות 6 חודשים וזכאים למשאבת אינסולין וניטור סוכר רציף.
 2. הטכנולוגיה תינתן בהמלצת רופא מומחה בסוכרת או מרפאת סוכרת.
 3. מסגרת ההכללה כוללת זכאות למכשיר ולמתכלים.
- על חולים בני 18 שנים ומעלה תחול השתתפות עצמית עבור כל אריזה חודשית, שתפורסם בחוזר האגף לפיקוח על קופות החולים ושב"ן 'עדכון תשלומים בעד שירותי בריאות ותרופות לשנה השוטפת'.

1. הוראות לשימוש בתרופה (Verzenio) ABEMACICLIB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. בשילוב עם מעכבי ארומטאז כטיפול אנדוקריני בנשים פוסט מנופאוזליות החולות בסרטן שד מתקדם או גרורתי מסוג HR חיובי, שטרם קיבלו טיפול אנדוקריני למחלתן המתקדמת.
2. בשילוב עם Fulvestrant כטיפול אנדוקריני בנשים פוסט מנופאוזליות החולות בסרטן שד מתקדם או גרורתי מסוג HR חיובי, שקיבלו טיפול אנדוקריני קודם.
3. בשילוב עם טיפול אנדוקריני כטיפול משלים בחולים בגירים עם סרטן שד מוקדם מסוג HR חיובי, HER2 שלילי, עם קשריות לימפה חיוביות, המוגדרים בסיכון גבוה לחזרת המחלה.

לעניין זה יוגדר סיכון גבוה לחזרת מחלה כאחד מאלה:

א. לפחות ארבע קשריות לימפה חיוביות;

ב. בין אחת לשלוש קשריות לימפה חיוביות ולפחות אחד מאלה:

1. גודל גידול של 5 ס"מ ומעלה;

2. דרגה היסטולוגית 3;

3. Ki-67 proliferation index בערך של 20% ומעלה.

משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנתיים.

הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופלה במעכב CDK 4/6 למחלתה.

לעניין זה סרטן שד בשלב מוקדם לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן שד בשלב מתקדם או גרורתי.

ב. במהלך מחלתה החולה תהיה זכאית לטיפול בתרופה אחת בלבד ממשפחת מעכבי CDK 4/6.

לעניין זה סרטן שד בשלב מוקדם לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן שד בשלב מתקדם או גרורתי.

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

2. הוראות לשימוש בתרופה (Calquence) ACALABRUTINIB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. 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.

2. כמונטרפיה 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 בטיפול קצוב בזמן בקו ראשון אשר יהיו זכאים לקו טיפול נוסף במעכב BTK כמונותרפיה. 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.

התרופה לא תינתן בשילוב עם Venetoclax.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

3. הוראות לשימוש בתרופה (Abraxane) PACLITAXEL, ALBUMIN BOUND

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. התרופה תינתן לטיפול בשילוב עם Atezolizumab 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.

2. בשילוב עם Gemcitabine, לטיפול בקו ראשון בסרטן גרורתי של הבלב מסוג אדנוקרצינומה.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה.

4. הוראות לשימוש בתרופה (Tecentriq) ATEZOLIZUMAB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונותרפיה 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 noeadjuvant.

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

9. כמונתרפיה, לטיפול במבוגרים ובילדים בני שנתיים ומעלה עם סרקומה מסוג Alveolar soft part sarcoma (ASPS) לא נתיח או גרורתי.

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

5. הוראות לשימוש בתרופה AVACOPAN (Tavneos)

א. בשילוב עם טיפול סטנדרטי בסטרואידים ביחד עם Rituximab ו/או Cyclophosphamide, התרופה תינתן לטיפול ב-ANCA associated vasculitis (granulomatosis with polyangitis) (GPA), microscopic polyangitis (MPA) חמורה ופעילה עם מחלה קשה מסכנת חיים או איבר, בחולים עם פגיעה בתפקוד הכליתי המתבטאת ב-eGFR בערך של 30 מ"ל/דקה/1.73 מ"ר ומטה.

לעניין זה מחלה קשה מסכנת חיים או איבר תוגדר כאחד מאלה:

1. גלומרולונפריטיס פעילה;
 2. דימום ריאתי;
 3. וסקוליטיס מוחי;
 4. נזירופתיה פירפריאלית או קרניאלית מתקדמת;
 5. פסאודומוטור אורביטלי;
 6. סקלריטיס;
 7. דימום במערכת העיכול על רקע וסקוליטיס;
 8. מחלות לב על רקע וסקוליטיס (כגון פריקרדיטיס ומיוקרדיטיס).
- ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בראומטולוגיה או רופא מומחה בנפרולוגיה.

6. הוראות לשימוש בתרופה BARICITINIB (Olumiant)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. ארתריטיס ראומטואידית (Rheumatoid arthritis) כאשר התגובה לתכשירים ממשפחת

ה-DMARDs איננה מספקת, ובהתקיים כל אלה:

א. קיימת עדות לדלקת פרקים (RA-Rheumatoid Arthritis) פעילה המתבטאת

בשלושה מתוך אלה:

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

2. שקיעת דם או CRP החורגים מהנורמה באופן משמעותי (בהתאם לגיל

החולה);

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

4. פגיעה תפקודית המוגדרת כהגבלה משמעותית בתפקודו היומיומי של החולה

ובפעילותו בעבודה.

ב. 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.

2. טיפול בחולים בגירים עם אלופציה אראטה חמורה.

לעניין זה תוגדר אלופציה אראטה חמורה כאיבוד שיער בהיקף של 50% ומעלה משטח

הקרקפת (SALT 50).

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

7. הוראות לשימוש בתרופה BELUMOSUDIL (Rezurock)

א. התרופה תינתן לטיפול בחולים בני 12 שנים ומעלה עם מחלת שתל נגד מאחסן כרונית

(cGVHD) לאחר כישלון של שני קווי טיפול סיסטמיים והלאה, לרבות מיצוי טיפול ב-

Ruxolitinib.

ב. התרופה לא תינתן בשילוב עם תרופות ממשפחת PPI.

ג. התחלת הטיפול תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בהמטולוגיה או רופא מומחה העובד

ביחידת השתלות.

8. הוראות לשימוש בתרופה BIMEKIZUMAB (Bimzelx)

א. התרופה תינתן לטיפול בפסוריאזיס בהתקיים כל אלה:

1. החולה סובל מאחד מאלה:

א. מחלה ממושטת מעל ל-50% של שטח גוף או PASI מעל 50;

ב. נגעים באזורי גוף רגישים - אזורים אלו יכללו פנים, צוואר, קיפולי עור, כפות ידיים,

כפות רגליים, אזור הגניטליה והישבן.

2. החולה קיבל שני טיפולים סיסטמיים לפחות ללא שיפור של 50% לפחות ב-PASI לאחר סיום הטיפול בהשוואה לתחילת הטיפול.
- בהתייחס לחולה העונה על פסקה (א)(1)(ב) החולה קיבל שני טיפולים סיסטמיים לפחות בלא שיפור משמעותי לאחר סיום הטיפול בהשוואה לתחילת הטיפול;
- ב. התרופה תינתן על פי מרשם של רופא מומחה בדרמטולוגיה.

9. הוראות לשימוש בתרופה BRENTUXIMAB VEDOTIN (Adcetris)

- 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, בחולים העונים על אחד מאלה:
 - א. חולה בן 18 שנים ומעלה שלא מלאו לו 60 שנה והוא עם IPS בערך 3 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) ייתווה לשלב מתקדם (IIb ומעלה).
- מתן התרופה יעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה או רופא 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 רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

10. 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 התירואיד מסוג (Differentiated thyroid carcinoma), בשלב מתקדם מקומי או גרורתי, בחולה עם מחלה עמידה או שאיננו מועמד לטיפול ביד רדיואקטיבי, ושמחלתו התקדמה במהלך או לאחר טיפול סיסטמי קודם.
- 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.

11. הוראות לשימוש בתרופה CAPLACIZUMAB (Cablivi)

- א. התרופה תינתן לטיפול במבוגרים וילדים בני 12 שנים ומעלה, עם אירוע של acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP).
- ב. הטיפול יינתן בשילוב עם plasma exchange וטיפול אימונוסופרסיבי.
- ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בהמטולוגיה או המטולוגיה ילדים.

12. הוראות לשימוש בתרופה CLADRIBINE (Mavenclad)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. כמונותרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active SPMS) או Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום. הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.
 2. כמונותרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני (SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם $EDSS \geq 6$).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירו אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

13. הוראות לשימוש בתרופה COBIMETINIB (Cotellic)

א. התרופה תינתן במקרים האלה:

1. בשילוב עם Vemurafenib לטיפול במלנומה מתקדמת (גרורתית או שאיננה נתיחה)

המבטאים מוטציה ב-BRAF.

במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן

- Binimetinib, Cobimetinib, Trametinib.

לעניין זה מלנומה בשלב מתקדם (לא נתיח או גרורתית) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח.

2. כמונתרפיה, לטיפול בחולים מבוגרים עם ממאירויות היסטיוציטיות (Histiocytic

neoplasms)

ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

14. הוראות לשימוש בתרופה DABRAFENIB (Tafinlar)

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 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 גרורתית) לא תוגדר כאותה מחלה כמו מלנומה בשלב בר הסרה בניתוח.

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.

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 נתיח או גרורתי 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 נתיח או גרורתי 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 נתיח או גרורתי 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 נתיח או גרורתי 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.

15. הוראות לשימוש בתרופה (Vumerity) DIROXIMEL FUMARATE

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
 1. כמונותרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active SPMS) או (Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום. הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.
 2. כמונותרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניונית (SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית (MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם $EDSS \geq 6$).
- ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירולוג אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

16. 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.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab, ובאחת משתי התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib.
- 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.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול ב-Dupilumab, ובאחת משתי התרופות – Upadacitinib, Abrocitinib.
- מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין או רופא מומחה באלרגיה ואימונולוגיה קלינית.
- ג. אסטמה בדרגת חומרה קשה בחולים בני 12 שנים ומעלה העונים על אחד מאלה:
1. חולים עם אאוזינופיליה בדם ברמה של 300-150 או 400 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 שנוקקו 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.

ד. 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 300-150 או 400 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.

ה. טיפול בחולים בני 12 שנים ומעלה עם דלקת ושט 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.

17. הוראות לשימוש בתרופה (Imfinzi) DURVALUMAB

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 noeadjuvant.

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

Checkpoint inhibitors

2. כמונותרפיה 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 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.

3. 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.

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

Checkpoint inhibitors (לעניין זה שילוב Durvalumab עם Tremelimumab יחשב

תרופה אחת).

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

באורולוגיה המטפל באורולוגיה אונקולוגית.

18. הוראות לשימוש בתרופה (Vyvgart) EFGARTIGIMOD

א. התרופה תינתן לטיפול 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.

ב. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Ravulizumab או Eculizumab.

ג. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בנוירולוגיה.

19. הוראות לשימוש בתרופה EPCORITAMAB (Tepkinly)

- א. התרופה תינתן כמונוטרפיה למבוגרים החולים בלימפומה חוזרת או עמידה (רפרקטורית) מסוג Diffuse large B cell lymphoma, לאחר שני קווי טיפול ומעלה.
- ב. במהלך מחלתו יהיה חולה זכאי לטיפול באחד מהבאים – Epcoritamab, Glofitamab
- ג. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

20. הוראות לשימוש בתרופה EVINACUMAB (Evkeeza)

- א. התרופה תינתן לטיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולה הסובל מ- familial homozygous hypercholesterolemia לאחר מיצוי טיפול בסטטינים, Ezetimibe ומעכבי PCSK9 במינון מרבי למשך 3 חודשים.
- ב. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Lomitapide.

21. הוראות לשימוש בתרופה FENFLURAMINE (Fintepla)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. חולים בתסמונת Dravet, בני שנתיים ומעלה ובהתקיים כל אלה:
 - א. אבחנה קלינית של תסמונת Dravet ע"י רופא מומחה בנוירולוגיה או נוירולוגיה ילדים, בחולה העונה על כל אלה:
 1. פרכוסים עם או בלי חום שהתחילו בשנה הראשונה לחיים.
 2. פרכוסים קשים בחום.
 3. פרכוסים לא נשלטים מסוגים שונים שלא במחלת חום - כללים, מוכללים משנית, אבסנסים, מיוקלונים.
 4. התפתחות מוקדמת תקינה, ולאחר גיל שנתיים האטה או עצירה התפתחותית או ASD (Autism spectrum disorder).
- ב. לאחר מיצוי לפחות ארבעה קווי טיפול אנטי אפילפטיים קודמים.
- לעניין זה יחשבו כטיפולים קודמים תרופות אנטי אפילפטיות, דיאטה קטוגנית, קוצב וגאלי VNS, וקנביס רפואי.
- ג. אחד מהבאים:
1. אירוע אחד לפחות של פרכוס כללי או מוכלל משנית בחודש.
 2. אירוע של סטטוס אפילפטיקוס או פרכוס ארוך הדורש מתן בנוודיאזפינים בתדירות של אחת ל-3 חודשים.
- ד. הטיפול בתכשיר לא יינתן בשילוב עם Epidiolex (CD) (CF).
2. חולים בתסמונת Lennox-Gastaut, בני שנתיים ומעלה ובהתקיים כל אלה:
- א. אבחנה קלינית של תסמונת Lennox-Gastaut ע"י רופא מומחה בנוירולוגיה או רופא מומחה בנוירולוגיה ילדים, בחולה העונה על כל אלה:
1. פרכוסים קשים לשליטה מהסוגים הבאים – אטוני, כללי, מוכלל משנית, אבסנסי אטיפי, מיוקלוני, טוני לילי.

2. EEG עם רקע אנצפלופתי ופעילות אפילפטית זיז וגל איטי כללית ו/או פעילות

מהירה ריתמית פרוקסיזמלית.

3. פיגור התפתחותי או נסיגה התפתחותית או ASD (Autism spectrum disorder).

(disorder).

ב. לאחר מיצוי לפחות ארבעה קווי טיפול אנטי אפילפטיים קודמים.

לעניין זה יחשבו כטיפולים קודמים תרופות אנטי אפילפטיות, דיאטה קטוגנית,

קוצב וגאלי VNS, וקנביס רפואי.

ג. לפחות 4 פרכוסים בחודש מאחד או יותר מהסוגים הבאים – אטוני, כללי, מוכלל

משנית, טוני לילי.

ד. הטיפול בתכשיר לא יינתן בשילוב עם (CF) (CD) Epidiolex.

22. הוראות לשימוש בתרופה FINGOLIMOD (Gilenya, Finolim, Fingolimod generic)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונותרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים

על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active

SPMS) או (Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום.

הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים

בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.

2. כמונותרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני

(SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה

פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות

חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי

ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית (MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה

בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה

אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם

$EDSS \geq 6$).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירו אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או

נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד

במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

23. הוראות לשימוש בתרופה GILTERITINIB (Xospata)

א. התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול בלוקמיה מסוג Acute myeloid leukemia (AML),

חוזרת או רפרקטורית עם מוטציה מסוג FLT3.

ב. חולים אשר עברו השתלה של תאי גזע המטופואטיים יהיו זכאים להמשך הטיפול גם לאחר

ההשתלה.

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

בהמטולוגיה.

24. הוראות לשימוש בתרופה GLOFITAMAB (Columvi)

- א. התרופה תינתן כמונוטרפיה למבוגרים החולים בלימפומה חוזרת או עמידה (רפרקטורית) מסוג Diffuse large B cell lymphoma, לאחר שני קווי טיפול ומעלה.
- ב. משך הטיפול בתכשיר לא יעלה על 12 מחזורי טיפול.
- ג. במהלך מחלתו יהיה חולה זכאי לטיפול באחד מהבאים – Epcoritamab, Glofitamab.
- ד. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

25. הוראות לשימוש בתרופה IBRUTINIB (Imbruvica)

- א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. 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.
 2. 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 כמונוטרפיה עם Venetoclax 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 בטיפול קצוב בזמן בקו ראשון אשר יהיו זכאים לקו טיפול נוסף במעכב BTK כמונוטרפיה.
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 כמונוטרפיה.
 3. לטיפול ב-Marginal zone lymphoma בחולה הזקוק לטיפול סיסטמי ואשר קיבל לפחות שני קווי טיפול קודמים, אשר אחד מהם היה מבוסס anti-CD20.
 4. מונוטרפיה 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 רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

26. הוראות לשימוש בתרופות, **INDACATEROL + GLYCOPYRRONIUM**,

Ultibro) OLODATEROL + TIOTROPIUM, VILANTEROL + UMECLIDINIUM

(breezhaler, Spiolto respimat, Anoro ellipta

התרופה האמורה תינתן לטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD – Chronic Obstructive

Pulmonary Disease) **לאחר אישור אבחנה ע"י בדיקת ספירומטריה.**

27. הוראות לשימוש בתרופות **INTERFERON BETA 1A (Avonex, Rebif),**

INTERFERON BETA 1B (Betaferon)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה :

1. כמונתרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים

על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active

SPMS) או Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום.

הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים

בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.

2. כמונתרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני

(SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה

פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות

חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי

ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה

בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה

אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם

$EDSS \geq 6$).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירי אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או

נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד

במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

28. הוראות לשימוש בתרופה **LENVATINIB (Lenvima)**

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה :

א. טיפול בחולים בגירים הסובלים מסרטן מתקדם מקומי או גרורתי של בלוטת התריס מסוג

DTC (Differentiated (papillary / follicular / Hurthle cell) thyroid carcinoma) עמיד

ליוז רדיואקטיבי.

מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באף

אוזן גרון או רופא מומחה באנדוקרינולוגיה.

- ב. סרטן כליה מתקדם או גרורתי, לאחר כשל בטיפול קודם.
מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה באורולוגיה המטפל באורולוגיה אונקולוגית
- ג. סרטן הפטוצלולרי מתקדם או לא נתיח בחולים שטרם קיבלו טיפול סיסטמי למחלתם.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לטיפול בתרופה אחת בלבד מהתרופות המפורטות להלן –
Lenvatinib, Sorafenib
מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה.
- ד. בשילוב עם Pembrolizumab לטיפול בסרטן 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.
מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בגינקולוגיה המטפל באונקולוגיה גינקולוגית.

29. הוראות לשימוש בתרופה LISDEXAMFETAMINE (Vyvanse, Lisdexamfetamine)

(generics)

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה :

- א. הפרעת קשב וריכוז (ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) בילדים כקו טיפול מתקדם לאחר מיצוי טיפול ב-Methylphenidate.
מיצוי טיפול יוגדר כתגובה לא מספקת לטיפול בקו הראשון על פי הערכה קלינית שתבצע על פי מדד ADHD RS IV (כישלון טיפולי יוגדר כציון מעל 28)
Jain et al, Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2011; 5: 35
או תופעות לוואי קשות בטיפול בקו הראשון - על פי שיקול דעתו של הרופא.
במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת מהתרופות הבאות – Atomoxetine,
Dextroamphetamine saccharate + Amphetamine aspartate + monohydrate
dextroamphetamine sulfate + Amphetamine sulfate, Lisdexamfetamine
הטיפול לא יינתן בשילוב עם Dextroamphetamine saccharate + Amphetamine aspartate + monohydrate dextroamphetamine sulfate + Amphetamine sulfate
התחלת הטיפול בתרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בנוירולוגיה ילדים או רופא מומחה בפסיכיאטריה ילדים.
- ב. הפרעת קשב וריכוז במבוגרים עד גיל 28 שנים.
- ג. מבוגרים עם הפרעת אכילה בולמוסית (Binge eating disorder), בדרגה בינונית עד קשה, אשר מיצו טיפול פסיכולוגי התנהגותי וטיפול תרופתי, כגון תרופות ממשפחת ה-SSRIs.
התחלת הטיפול בתרופה תיעשה על פי המלצת רופא מומחה בפסיכיאטריה.

30. הוראות לשימוש בתרופה (Lojuxta) LOMITAPIDE

- א. התרופה תינתן לטיפול בהיפרכולסטרולמיה בחולה הסובל מ- familial homozygous hypercholesterolemia לאחר מיצוי טיפול בסטטינים, Ezetimibe ומעכבי PCSK9 במינון מרבי למשך 3 חודשים.
- ב. הטיפול לא יינתן בשילוב עם Evinacumab.

31. הוראות לשימוש בתרופה (Livmarli) MARALIXIBAT

- א. התרופה האמורה תינתן לטיפול בגרד קשה כתוצאה מתסמונת אלאגיל (ALGS) (Alagille syndrome) בחולים בני שנה ומעלה עם מחלת כבד וגרד קשה אשר לא הגיבו לשלושה קווי טיפול קודמים שכללו אנטיהיסטמינים, Rifampicin ו-Ursodeoxycholic Acid (לעניין זה חוסר תגובה תוגדר לאחר טיפול במשך חודשיים כ"א במינון מרבי).
- ב. הטיפול בתכשיר לא יינתן לאחר השתלת כבד.
- ג. הטיפול בתכשיר לא יינתן בשילוב עם Odevixibat.
- ג. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה או רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה ילדים.

32. הוראות לשימוש בתרופה (Livtency) MARIBAVIR

- א. התרופה תינתן לטיפול במבוגרים וילדים בני 12 שנים ומעלה עם זיהום או מחלה על רקע CMV (Cytomegalovirus), אשר פיתחו עמידות לטיפול קודם (עם או ללא עמידות גנוטיפית) (לעניין זה עמידות לטיפול קודם תוגדר כעמידות שהתפתחה לטיפול באחד מאלה – Cidofovir, Foscarnet, Valganciclovir), לאחר השתלת איברים סולידיים (SOT) או השתלת מח עצם (SCT/HSCT).
- ב. הטיפול בתכשיר יעשה לפי מרשם של רופא מומחה במחלות זיהומיות או רופא מומחה בהמטולוגיה או רופא מומחה העובד ביחידת השתלות.

33. 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 300-150 או 400 תאים פר מיקרוליטר ומעלה בשתי בדיקות דם מהשנתיים האחרונות, אשר עונים על לפחות אחד מאלה:
- א. שתי החמורות או יותר אשר לפחות אחת מהן הצריכה פניה למיון או אשפוז בשנה האחרונה עקב אסתמה לא מאוזנת.

- ב. שלוש החמרות או יותר בשנה האחרונה שנוקו 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 פריקדטיס (ע"פ קליניקה, מדדי דלקת, אק"ג
ואקו לב) / מיוקרדטיס (כנ"ל, לרבות טרופונין חיובי) או MI (עם הוכחה של דלקת
בכלי הדם הכליליים) ;
 3. דימום אלואולרי 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. נזירופתיה 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.

34. הוראות לשימוש בתרופה (Rydapt) MIDOSTAURIN

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. לוקמיה מסוג AML (Acute myeloid leukemia) בחולה בגיר עם מוטציה מסוג FLT3, שטרם קיבל טיפול למחלתו.

הטיפול יינתן בשילוב עם כימותרפיה סטנדרטית בשלבי האינדוקציה והקונסולידציה וכמונותרפיה בשלב האחזקה.

2. חולה בגיר עם מסטוציטוזיס סיסטמית מתקדמת (advanced systemic mastocytosis). התכשיר לא יינתן בשילוב עם Avapritinib.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

35. הוראות לשימוש בתרופה (Lunsumio) MOSUNETUZUMAB

א. התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול במבוגרים החולים בלימפומה פוליקולרית חוזרת או רפרקטורית לאחר שני קווי טיפול קודמים ומעלה.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בהמטולוגיה.

36. הוראות לשימוש בתרופה (Tysabri) NATALIZUMAB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונותרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים

על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active

SPMS) או Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום.

הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.

2. כמונותרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני

(SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה

פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי

ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה

בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה

אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם

$EDSS \geq 6$).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירו אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

37. הוראות לשימוש בתרופה NIVOLUMAB (Opdivo)

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 גרורתית).
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 גרורתי 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 sarcomatoid /mixed/other.

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 גרורתי) לא יוגדר כאותה מחלה כמו סרטן דרכי שתן בשלב בר הסרה בניתוח.
12. 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 noeadjuvant.
- 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. כמונתרפיה, טיפול משלים בסרטן ושט או סרטן באזור המפגש ושט-קיבה (Gastroesophageal junction, GEJ) בחולים עם מחלה שארית פתולוגית לאחר טיפול כימורדיותרפי ניאואדג'ובנטי (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 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) אשר מיצה טיפול קודם בפלואורופירימידין, אוקסליפלטין ואירינוטקאן. 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.

38. הוראות לשימוש בתרופה (Ocrevus) OCRELIZUMAB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונותרפיה לטיפול בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי ראשוני (Primary progressive) שהיו ללא התקפים או עם התקף אחד לכל היותר בתחילת מחלתם, שהם עם EDSS בערך 7.0 ומטה ועדות למחלה פעילה (החמרה בשנה האחרונה, או פעילות חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI).
2. כמונותרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active SPMS) או Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום.
3. כמונותרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני (SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם $EDSS \geq 6$).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירולוג אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

39. הוראות לשימוש בתרופה (Bilvay) ODEVIXIBAT

- א. התרופה האמורה תינתן לטיפול בגרד קשה כתוצאה מכולסטאזיס אינטרא-הפאטי מתקדם (PFIC) (progressive familial intrahepatic cholestasis) בחולים בני 6 חודשים ומעלה עם מחלת כבד וגרד קשה שלא הגיבו לשלושה קווי טיפול הכוללים אנטיהיסטמינים, Rifampicin ו-Ursodeoxycholic Acid (לעניין זה חוסר תגובה תוגדר לאחר טיפול במשך חודשיים כ"א במינון מירבי).
- ב. הטיפול בתכשיר לא יינתן לאחר השתלת כבד.
- ג. הטיפול בתכשיר לא יינתן בשילוב עם Maralixibat

ג. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה או רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה ילדים.

40. הוראות לשימוש בתרופה (Kesimpta) OFATUMUMAB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונתרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active SPMS) או Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום. הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.
2. כמונתרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני (SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם $EDSS \geq 6$).
- ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירולוג אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

41. הוראות לשימוש בתרופה (Lynparza) OLAPARIB

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. טיפול אחזקה בחולה בגירה הסובלת מסרטן מתקדם מסוג שחלה אפיתליאלי או סרטן חצוצרות או סרטן פריטוניאלי ראשוני מסוג BRCA mutated, לאחר השגת תגובה מלאה או חלקית לכימותרפיה מבוססת פלטינום בקו הטיפול הראשון.
2. בשילוב עם Bevacizumab, כטיפול אחזקה בחולה בגירה הסובלת מסרטן מתקדם מסוג שחלה אפיתליאלי או סרטן חצוצרות או סרטן פריטוניאלי ראשוני מסוג HRD+ (homologous recombination deficiency (HRD) positive status) ללא מוטציה ב-BRCA, לאחר השגת תגובה מלאה או חלקית לכימותרפיה מבוססת פלטינום בקו הטיפול הראשון.
3. משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנתיים.
4. מונותרפיה כטיפול אחזקה בחולה בגירה הסובלת מסרטן שחלה (כולל חצוצרות או פריטוניאלי ראשוני) חוזר רגיש לפלטינום מסוג BRCA (breast cancer susceptibility gene) mutated (בחולות עם מוטציה מסוג germline או מוטציה סומטית של הגידול.
4. טיפול בסרטן שד מוקדם בחולה עם מוטציה מולדת מסוג BRCA, שהינו HER2 שלילי, המצוי בסיכון גבוה.

לעניין זה יוגדר סיכון גבוה כאחד מאלה :

א. חולה שקיבלו טיפול ניאו אדג'ובנטי :

1. Triple negative - כל חולה עם שארית מחלה (non pCR)

2. HR positive - חולה עם שארית מחלה ומדד CPS + EG בערך 3 ומעלה

ב. חולה שקיבל טיפול משלים :

1. Triple negative - גידול ≤ 2 ס"מ ($>pT2$) או בלוטות לימפה מעורבות ($>pN1$)

2. HR positive – לפחות ארבע בלוטות לימפה מעורבות

הטיפול יינתן כטיפול משלים, לאחר טיפול כימותרפי שניתן כטיפול ניאו אדג'ובנטי או כטיפול משלים לאחר ניתוח.

משך הטיפול בתכשיר להתוויה זו לא יעלה על שנה.

במסגרת הטיפול המשלים יהיה החולה זכאי לטיפול באחד מאלה – Olaparib או Pembrolizumab.

5. טיפול בסרטן שד גרורתי בחולה עם מוטציה מסוג germline BRCA שלא מבטא HER2, ושטרם קיבל טיפול כימותרפי למחלתו הגרורתית.

6. טיפול בסרטן ערמונית גרורתי עמיד לסירוס (mCRPC), בחולים עם מוטציה מולדת או סומטית מסוג BRCA1 או BRCA2 או BRCA1/2, אשר מחלתם התקדמה לאחר טיפול קודם ב-Enzalutamide או Abiraterone.

ב. מתן התרופה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בגינקולוגיה המטפל באונקולוגיה גינקולוגית.

42. הוראות לשימוש בתרופה (Isturisa) OSILODROSTAT

א. התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול בתסמונת קושינג אנדוגנית בחולים מבוגרים אשר מיצו

טיפול כירורגי וטיפול תרופתי בשני תכשירים קודמים לפחות (כגון Metyrapone

Ketoconazole), ולא הגיעו לאיזון ביוכימי לפי קריטריון מעבדתי מקובל, או מיצו טיפול על רקע הורייט נגד או אי סבילות.

לעניין זה מיצוי Ketoconazole יוגדר כאחד מאלה :

1. היעדר נירמול רמות קורטיזול באיסוף שתן תחת מינון יומי מקסימלי נסבל (לפחות 600-800 מ"ג).

2. אי סבילות לטיפול או תופעות לוואי משמעותיות שאינן מאפשרות המשך טיפול (כגון

רעילות כבדית, היפוגונאדיזם בגברים, תופעות לוואי GI משמעותיות).

3. הוריות נגד.

לעניין זה מיצוי Metyrapone יוגדר כאחד מאלה :

1. היעדר נירמול רמות קורטיזול באיסוף שתן תחת מינון יומי מקסימלי נסבל (לפחות 1.5 גר').

2. אי סבילות לטיפול או תופעות לוואי שאינן מאפשרות המשך טיפול (כגון היפוקלמיה, יתר לחץ דם, היפראנדרוגניזם בנשים, וכד').

3. הוריות נגד.

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

43. הוראות לשימוש בתרופה PEMBROLIZUMAB (Keytruda)

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. 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.
4. 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 ($T2a < 4\text{ cm}$), 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. כמונתרפיה 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. כמונתרפיה 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. 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.
10. 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).
11. בשילוב עם פלטינום ופלואורואוראציל בקו ראשון בסרטן גרורתי או חוזר בלתי נתיח של ראש צוואר מסוג תאים קשקשיים (Squamous cell head and neck carcinoma).
12. 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.
13. 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.
14. מונותרפיה לטיפול בסרטן של שלפוחית השתן מסוג NMIBC (Non muscle invasive 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 :
- א. CIS עיקש או חוזר לבד או עם מחלה מסוג Ta/T1 בתוך 12 חודשים מסיום טיפול ב-BCG.
 - ב. מחלה חוזרת בדרגה גבוהה (high grade) מסוג Ta/T1 בתוך 6 חודשים מסיום טיפול ב-BCG.
 - ג. מחלה בדרגה גבוהה (high grade) בהערכה הראשונה לאחר התחלת הטיפול ב-BCG.
 - ד. 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).
15. 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 noeadjuvant.
- במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
16. 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
 2. performance status בערך בין 60% ל-70%.
 - פינוי קראטינין (נמדד או מחושב) נמוך מ-60 מ"ל/דקה

3. אובדן שמיעה אודיומטריה בערך גבוה מ-2 לפי CTCAE ;
 4. נזירות 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. מונותרפיה בלימפומה חוזרת או רפרקטורית מסוג Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, בחולים שמחלתם חזרה לאחר לפחות שני קווי טיפול קודמים.

23. בשילוב עם כימותרפיה בשלב הניאז-אדג'ובנטי וכמונותרפיה כטיפול משלים לאחר

ניתוח, בסרטן שד מוקדם בסיכון גבוה מסוג triple negative (TNBC) לחולים העונים על אחד מאלה:

א. בלוטות חיוביות ללא תלות בסטטוס T ;

ב. 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 הניאז אדג'ובנטי והמשלים יחד.

24. 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.

25. מונותרפיה לטיפול בסרטן קולורקטאלי לא נתיח או גרורתי בחולה שהוא MSI-H

high (microsatellite instability) או dMMR (mismatch repair deficient) שטרם קיבל טיפול למחלתו או אשר מיצה טיפול קודם בפלואורופירימידין, אוקסליפלטין ואירינוטקאן.

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

26. מונותרפיה לטיפול בסרטן ריאה גרורתי מסוג SCLC בחולה שהוא MSI-H

high (microsatellite instability) 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.

27. מונותרפיה לטיפול בסרטן מרה ודרכי מרה גרורתי בחולה שהוא MSI-H

high (microsatellite instability) 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. מונותרפיה לטיפול בסרטן שד מסוג HR (Hormone receptor) 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.
34. 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.

35. מונותרפיה לטיפול בסרטן רחם גרורתי בחולה שהיא MSI-H (microsatellite instability high) או dMMR (mismatch repair deficient) שמחלתה התקדמה לאחר קו טיפול אחד או יותר. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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 אונקולוגית או רופא מומחה בגינקולוגיה המטפל באונקולוגיה גינקולוגית.
44. הוראות לשימוש בתרופה PEMIGATINIB (Pemazyre)
א. התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול בכולנגיקרצינומה, מתקדמת מקומית לא נתיחה או גרורתית, בחולים עם FGFR2 (fibroblast growth factor receptor) fusion or rearrangement, לאחר קו טיפול אחד לפחות.
ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה.
45. הוראות לשימוש בתרופה RAVULIZUMAB (Ultomiris)
א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:
1. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria בחולה העונה על אחד מאלה:
א. תלוי בעירוי 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;
מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה בהמטולוגיה.
2. atypical hemolytic uremic syndrome ובהתקיים אחד מאלה:
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 ספיקת 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.

התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של מומחה בנפרולוגיה.

ב. התרופה לא תינתן בשילוב עם Eculizumab.

46. הוראות לשימוש בתרופה RITLECTINIB (Litfulo)

א. התרופה תינתן טיפול בחולים בגירים וילדים בני 12 שנים ומעלה עם אלופציה אראטה חמורה. לעניין זה תוגדר אלופציה אראטה חמורה כאיבוד שיער בהיקף של 50% ומעלה משטח הקרקפת (SALT 50).

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

47. הוראות לשימוש בתרופה SACITUZUMAB GOVITECAN (Trodelvy)

א. התרופה תינתן כמונותרפיה לטיפול בסרטן שד לא נתיח או גרורתי, מסוג TNBC (Triple negative breast cancer), שקיבלו שני טיפולים סיסטמיים קודמים, שלפחות אחד מהם ניתן למחלה בשלב מתקדם.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה.

48. הוראות לשימוש בתרופה SECUKINUMAB (Cosentyx)

התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

א. פסוריאזיס בהתקיים כל אלה:

1. החולה סובל מאחד מאלה:

א. מחלה ממושטת מעל ל-50% של שטח גוף או PASI מעל 50;

ב. נגעים באזורי גוף רגישים - אזורים אלו יכללו פנים, צוואר, קיפולי עור, כפות ידיים, כפות רגליים, אזור הגניטליה והישבן.

2. החולה קיבל שני טיפולים סיסטמיים לפחות ללא שיפור של 50% לפחות ב-PASI לאחר סיום הטיפול בהשוואה לתחילת הטיפול.

בהתייחס לחולה העונה על פסקה (א)(1) (ב) החולה קיבל שני טיפולים סיסטמיים לפחות בלא שיפור משמעותי לאחר סיום הטיפול בהשוואה לתחילת הטיפול;

3. התרופה תינתן על פי מרשם של רופא מומחה בדרמטולוגיה.

ב. דלקת מפרקים פסוריאטית פעילה ומתקדמת כאשר התגובה לתכשירים ממשפחת ה-DMARDs איננה מספקת;

ג. אנקילוזינג ספונדיליטיס קשה אם החולה לא הגיב לטיפול קונבנציונלי; במקרה של הוריאנט דמוי אנקילוזינג ספונדיליטיס הקשור בפסוריאזיס, תהיה ההוריה כמו באנקילוזינג ספונדיליטיס ראשונית.

ד. ארתריטיס אידיופטית בילדים (JIA) כגון דלקת מפרקים פסוריאטית בילדים (Juvenile psoriatic arthritis) או Enthesitis related arthritis. התרופה תינתן כקו טיפול שני והלאה לאחר מיצוי טיפול בתכשיר ממשפחת מעכבי TNF.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Tofacitinib או תכשירים ביולוגיים אחרים.

התחלת הטיפול בתכשיר תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה בראומטולוגיה או רופא מומחה בראומטולוגיה ילדים.

49. הוראות לשימוש בתרופה SEMAGLUTIDE (Ozempic, Rybelsus)

התרופה תינתן לטיפול בחולי סוכרת סוג 2 העונים על כל אלה:

א. ערך HbA_{1c} 7.5% ומעלה העונים על אחד מאלה:

1. עם BMI בערך 28 ומעלה;

2. עם BMI בערך 25 ומעלה, החולים באחד מהבאים – מחלת לב כלילית, מחלה

סרברוסקולרית, מחלת כליה כרונית, מחלת כלי דם פריפרית (PVD - Peripheral vascular disease).

ב. לא סבלו בעבר מפנקראטיטיס;

ג. לאחר מיצוי הטיפול התרופתי בשתי תרופות פומיות, לכל הפחות.

50. הוראות לשימוש בתרופה SIPONIMOD (Mayzent)

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. כמונוטרפיה בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה (על פי הקריטריונים העדכניים

על שם McDonald) עם מחלה פעילה כולל מחלה פרוגרסיבית שניונית פעילה (active

SPMS) או Clinically Isolated Syndrome (CIS), בהתאם לתנאי הרישום.

הטיפול לא יינתן לחולים עם מחלה פרוגרסיבית ראשונית (PPMS) שאינם מטופלים

בתרופות ייעודיות לטרשת נפוצה.

2. כמונוטרפיה, בחולים עם אבחנה וודאית של טרשת נפוצה במהלך פרוגרסיבי שניוני

(SPMS) עם היסטוריה של RRMS, שהם עם EDSS בערך 7.5 ומטה ועדות למחלה

פעילה (לעניין זה מחלה פעילה תוגדר כאחד מאלה - החמרה בשנה האחרונה, פעילות

חדשה המוגדרת לפי נגעים חדשים, הרחבה של נגעים קיימים או נגעים קולטים חומרי

ניגוד בשנה האחרונה בהדמיית MRI), והחמרה קלינית מתועדת או התקדמות רציפה

בנכות במשך 6 חודשים (שתוגדר לעניין זה כאחד מאלה - התקדמות של מעל לנקודה

אחת אצל מטופלים עם $EDSS \leq 5.5$, או התקדמות של חצי נקודה אצל מטופלים עם

$EDSS \geq 6$).

ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של נוירו אימונולוג שעבר השתלמות עמיתים, או

נוירולוג ילדים שעבר השתלמות עמיתים בטרשת נפוצה, או רופא מומחה בנוירולוגיה העובד

במרפאת טרשת נפוצה או מרפאה נוירואימונולוגית ייעודית.

51. הוראות לשימוש בתרופה SPESOLIMAB (Spevigo)

א. התרופה תינתן לטיפול במבוגרים עם התלקחות של פסוריאזיס פוסטולרית כללית (GPP),

המחייבת טיפול במסגרת אשפוזית.

לעניין זה תוגדר GPP בהתאם להנחיות ERASPEN - בנוכחות פוסטולות סטריליות הנראות

בעין שלא על עור כפות הידיים והרגליים, ללא תלות בנוכחות דלקת סיסטמית, ללא תלות

בנוכחות Psoriasis vulgaris חוזרת (relapsing) או כרונית (מעל 3 חודשים).

ב. הטיפול בתרופה ייעשה בהתאם למרשם של רופא מומחה ברפואת עור ומין.

52. הוראות לשימוש בתרופה (Enjaymo) SUTIMLIMAB

- א. התרופה תינתן לטיפול בהמוליזה בחולי Cold agglutinin disease ראשונית עם רמת המוגלובין בערך של 10 מ"ג/דצ"ל ומטה בהתקיים אחד מאלה:
1. שלושה חדשים לאחר טיפול ב-Rituximab;
 2. שישה חודשים לאחר טיפול משולב של Rituximab עם כימותרפיה;
 3. חולים שלא יכולים לקבל Rituximab (לעניין זה יוגדרו כחולים עם אחד מאלה - הוריות נגד לטיפול ב-Rituximab, רגישות יתר לטיפול ב-Rituximab, חולים עם אי ספיקת לב קשה).
- ב. התחלת הטיפול בתרופה תיעשה בהתאם למרשם של רופא מומחה בהמטולוגיה.

53. הוראות לשימוש בתרופה (Spiriva respimat) TIOTROPIUM

- התרופה האמורה תינתן לטיפול במקרים האלה:
- א. מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease), לאחר אישור אבחנה ע"י בדיקת ספירומטריה.
- התרופה לא תינתן בשילוב עם Indacaterol. סעיף זה לא יחול על חולים עם FEV1 שווה או נמוך מ-60%.
- ב. טיפול אחזקה בחולים בני 6 שנים ומעלה עם אסטמה חמורה שחוו לפחות החמרה (exacerbation) חמורה אחת של מחלתם בשנה האחרונה.

54. הוראות לשימוש בתרופה (Mekinist) TRAMETINIB

- 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 תירואיד 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.
 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.

55. הוראות לשימוש בתרופה TREMELIMUMAB (Imjudo):

- א. Tremelimumab (במחזור הראשון לטיפול) בשילוב עם Durvalumab, לטיפול בסרטן הפטוצלולארי לא נתיחה או גרורתית, בחולים שטרם קיבלו טיפול סיסטמי למחלתם. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לאחת מהתרופות הבאות – Atezolizumab + Tremelimumab, Lenvatinib, Sorafenib, Durvalumab + Tremelimumab. במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לתרופה אחת בלבד מתרופות המשתייכות למשפחת ה-Checkpoint inhibitors (לעניין זה שילוב Durvalumab עם Tremelimumab יחשב תרופה אחת).
- ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה.

56. הוראות לשימוש בתרופה TREPROSTINIL (Tyvaso):

- א. התרופה האמורה תינתן לטיפול מקרים האלה:
1. חולה המוגדר ב-NYHA (New York Heart Association) כ-Class III ומעלה הסובל מיתר לחץ דם ריאתי עורקי.

התחלת הטיפול בתרופה האמורה תהיה על פי הוראתו של מנהל מחלקה בבית חולים שהוא רופא מומחה למחלות ריאה או רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בטיפול נמרץ כללי או רופא מומחה בכירורגית כלי דם או רופא מומחה בקרדיולוגית ילדים או רופא מומחה במחלות ריאה ילדים או רופא מומחה בטיפול נמרץ ילדים או רופא מומחה בראומטולוגיה.

המשך הטיפול בתרופה האמורה ייעשה על פי מרשם של רופא מומחה למחלות ריאה או רופא מומחה בקרדיולוגיה או רופא מומחה בטיפול נמרץ כללי או רופא מומחה בכירורגית כלי דם או רופא מומחה בקרדיולוגית ילדים או רופא מומחה במחלות ריאה ילדים או רופא מומחה בטיפול נמרץ ילדים או רופא מומחה בראומטולוגיה. ניתן להתחיל טיפול בתרופה האמורה במקרה בו התנגדות הריאתית המחושבת תישאר גבוהה אחרי טסט פרמקולוגי וזאת כאשר החולה סובל מ-NYHA Class III ומעלה ובעל מרחק הליכה ל-6 דקות הנמוך מ-400 מטרים ב-2 בדיקות עוקבות. יש להימנע משילובי תרופות אלא לטפל בכל פעם בתרופה בודדת ורק עם כישלון בטיפול בה, לעבור לטיפול בתרופה אחרת, למעט המצבים הבאים: בכישלון של טיפול ב-Sildenafil ניתן להוסיף במקרים נבחרים Iloprost באינהלציה או Bosentan או Ambrisentan או Macitentan.

בכישלון של טיפול ב-Bosentan או Ambrisentan או Macitentan ניתן להוסיף במקרים נבחרים Iloprost באינהלציה או Sildenafil השילוב של Epoprostenol או Treprostinil עם Ambrisentan או Macitentan או Bosentan או Sildenafil יעשה רק לאחר כשלון של אחד מהפרוטוקולים האמורים כטיפול בודד.

2. יתר לחץ דם ריאתי משני למחלת ריאה אינטרסטיציאלית (PH-ILD, WHO group 3). התחלת הטיפול בתרופה תיעשה לפי מרשם של רופא מומחה ברפואת ריאות.

57. הוראות לשימוש בתרופה (Venclexta) VENETOCLAX

א. התרופה תינתן לטיפול במקרים האלה:

1. בשילוב עם Obinutuzumab או Ibrutinib לטיפול בלוקמיה מסוג CLL בחולה שטרם קיבל טיפול סיסטמי למחלתו.

משך הטיפול בתכשיר בשילוב עם Obinutuzumab לא יעלה על שנה ובשילוב עם Ibrutinib לא יעלה על 15 מחזורי טיפול (שלושה כמונותרפיה עם Venetoclax ו-12 בשילוב של Venetoclax עם Ibrutinib).

2. לוקמיה מסוג CLL בחולה שמחלתו חזרה (relapsed) לאחר או הייתה עמידה (refractory) לטיפול קודם.

הטיפול יינתן כמונותרפיה או בשילוב עם Rituximab.

הטיפול לא יינתן בשילוב עם Ibrutinib.

הטיפול בתרופה יינתן לחולה שטרם טופל ב-Venetoclax למחלתו.

3. לוקמיה מסוג AML בחולה שטרם קיבל טיפול סיסטמי למחלתו ואינו מתאים לטיפול בכימותרפיה אינטנסיבית.

הטיפול יינתן בשילוב עם Cytarabine במינון נמוך (LDAC) או בשילוב עם תרופות ממשפחת ה-Azacitidine – Hypomethylating agents (HMAs) – Decitabine או.

ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

תרופות באחריות קופות החולים בזכאות לשנת 2024 בלבד:

58. הוראות לשימוש בתרופה CARFILZOMIB (Kyprolis)

א. התרופה האמורה תינתן לטיפול במיאלומה נפוצה כקו טיפול שני והלאה בשילוב עם Daratumumab ו-Dexamethasone (משלב DKd).

עבור חולים בסיכון גבוה (לעניין זה סיכון גבוה יוגדר בחולים שמחלתם התקדמה בתוך 18 חודשים מתחילת הטיפול בקו ראשון) אשר הינם נאיביים לטיפול בתרופות ממשפחת ה-anti CD38.

ב. התרופה לא תינתן בשילוב עם Pomalidomide.

ג. הטיפול בתכשיר יינתן לחולה שטרם טופל ב-Carfilzomib למחלה זו.

ד. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של רופא מומחה באונקולוגיה או רופא מומחה בהמטולוגיה.

ג. מנגנון קלאס אפקט ("class effect")
התרופות הבאות יינתנו במנגנון קלאס אפקט:

1. טיפולים ביולוגיים לפסוריאזיס

א. Ixekizumab

ב. Secukinumab

ג. Bimekizumab

2. טיפולים ביולוגיים לאלופציה אראטה

א. Baricitinib

ב. Ritlectinib

3. טיפולים אנזימטיים חלופיים למחלת פברי

א. Agalsidase alfa

ב. Agalsidase beta

ג. Pegunigalsidase alfa

4. טיפול בסוכרת ע"י מעכבי GLP-1

א. Dulaglutide

ב. Exenatide

ג. Liraglutide

ד. Lixisenatide

ה. Semaglutide

5. מעכבי SGLT2 לטיפול באי ספיקת לב

א. Dapagliflozin

ב. Empagliflozin

6. מעכבי SGLT2 לטיפול במחלת כליה כרונית

א. Dapagliflozin

ב. Empagliflozin