

משרד הבריאות

ישיבת הוועדה הציבורית

להרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2023

ישיבה מיום 15.11.2022

ישיבה מיום 15.11.22

דובר : בוקר טוב לכולם, אנחנו מתחילים את ישיבת הוועדה, תתחיל הבוקר X כך ד' אני מזכירה לכולם עמ' 2301. בבקשה X.

דובר : אוקי אנחנו מתחילים את הבוקר בדרמטולוגיה. התרופה הראשונה שלנו זה Olumiant – שרשומה כיום ל-Rheumatoid arthritis ל-atopic dermatitis וממש לאחרונה מה-06.11 נרשמה להתוויה המבוקשת ל-Alopecia. היא נמצאת בסל ל-ראומטיק ארטריטיס ופה בעצם מבקשים אותה כטיפול קו ראשון למטופלים בוגרים עם Alopecia areata חמורה שמוגדרת כאיבוד שיער בהיקף של מעל 50% משטח הקרקפת. אז בעצם מה זה עבור Alopecia areata? זה מחלת דלקת כרונית שמתאפיינת בנשירת שיער, ללא הצטלקות, היא יכולה להתרחש בכל אזור בגוף ויכולה להתבטא בהתרחחות אזורית ונשירת שיער חלקית באחד או יותר מאזורים עגולים ותחומים יותר בקרקפת או שהיא יכולה להתקדם לנשירת שיער לכלל הקרקפת ואז אלופציה טוטאלית או לנשירת שיער מוחלטת מהראש ומהגוף שזה כבר נקרא alopecia universalis. איבוד הגבות והריסים עלול לגרום גם לשינוי גדול בהופעה חיצונית וגם לגירוי של העין בגלל איבוד המחסום המכני שמונע בעצם חדירה של חלקיקים לתוך העיניים, היא יכולה גם לפגוע בילדים, מתבגרים ובבוגרים. שיעור ההימצאות שלה הוא כ-2% והיא קשורה למחלות אטופיות כמו דלקת עור כמו atopic dermatitis וכמו אסטמה וכו'. מבחינת חומרה אז כמו שאמרנו איבוד שיער של 50-100% וזה נקרא בעצם דרגה חמורה. מעל 50% מחלימים תוך שנה, ו-25% פחות ממשיכים לשלב

הפרוגרסיבי יותר של איבוד שיער, חולים שאיבדו פחות מ-25% שיער ל-67% יש גדילה מחדש, לעומת זאת חולים שאצלם הנשירה רחבה יותר, הפרוגנוזה גרועה יותר ומי שאיבד 50% מהשיער ויותר ללא טיפול פחות מ-35% יחלימו או שהם יפתחו מחלה מתונה יותר. הטיפול, מה שהחולים מקבלים היום זה טיפולים מערכתיים בקורטיקוסטרואידים במתן פומי, נעשה שימוש בתרופות סיסטמיות כמו ציקלוספורין או מתוטרקסט, תרופות ביולוגיות כמו סלרה ונוגדים נגד אינטרלוקין 17. אז החומר שלנו הוא בריציטיניב והוא מעכב ג'ק 1 ו-ג'ק 2. מבחינת המדדים שנדבר עליהם, נדבר על מדד SALT שבעצם קובע את חומרת האלופציה, מודד בעצם אזורים של הקרקפת ובודק כמה אחוזי שטח ללא שיער, אז למשל סאלט 0 זה אומר שאין איבוד שיער ו-סאלט 100 זה אומר שאין שיער. סאלט 50 זה בעצם אומר שיש שיפור של 50% לפחות מנקודת ההתחלה. אז זה מבחינת העדויות יש שני מחקרים גלובליים להערכת הבטיחות והיעילות של אולמיאנט במטופלים בעצם שאיבדו שיער של 50% ויותר, כאשר השוו את היעילות והבטיחות של טיפול של 2 מ"ג ו-4 מ"ג, לעומת פלצבו, אז יש לנו את מחקר ארג'או בעמ' 2304 ל-36 שבועות, 654 מטופלים, נבדקו שני מינונים מול פלצבו, כאשר מטופלים שקיבלו את ה-4 מ"ג פעם ביום הגיעו לציון סאלט קטן/שווה ל-20 בשבוע 36 בהשוואה לפלצבו, 38.8% מקבוצת ה-4 מ"ג לעומת 22.8% בקבוצת ה-2 מ"ג, לעומת 6.2% בפלצבו. כאשר שיעור החולים שדיווחו על ניקוד 0 או 1 בהארכת שיער הקרקפת בשבוע 36 עם שיפור של 2 נקודות ויותר מנקודת ההתחלה היה 35.8% בקבוצת ה-4 מ"ג ו-17.1% בקבוצת ה-2 מ"ג, לעומת 5.9% בקבוצת הפלצבו. שיעור החולים שהשיגו שיפור בשיעור של 90% לפחות לעומת מדד ההתחלה בשבוע 36 היה 23.8% בקבוצת ה-4 מ"ג ו-11.7% בקבוצת ה-2 מ"ג ו-3.3% בקבוצת הפלצבו. כמו כן החולים דיווחו על שיפור באיכות חיים ובעיקר בקבוצה של 4 מ"ג בשבוע 36 לעומת הפלצבו. מחקר ז'ר גם כן 36 שבועות ו-546

מטופלים. גם פה נבדקו 2 מינונים מול פלצבו. התוצאות גם פה הן דומות. כאילו רוב האפקט נצפה בקבוצה של ה-4 מ"ג, בשתי הקבוצות בעצם יש הבדל לעומת פלצבו. נעשה גם מחקר הארכה שהתוצאות שלו עד שבוע 52 והוא פורסם בכנס שבו נראה ש-40.5% מהמטופלים שקיבלו את ה-4 מ"ג הגיעו לתוצאה של סאלט קטן/שווה ל-20. מתוך מידע שהוגש ל-EMA שם נעשה חיתוך נתונים משבוע 76, אז מה שהם בדקו שם זה בעצם טיטרציה של מעבר של מינון מ-4 מ"ג ל-2 מ"ג ובעצם ראו ש-74 מהחולים שעברו ל-2 מ"ג ו-96 שנשארו על 4 מ"ג השיגו תגובה של סאלט שווה/קטן מ-20 בשבוע 76. במקרה של גמילה מהתרופה יש איבוד יעילות, 36.3% שעברו מ-4 מ"ג לפלצבו, בשבוע 52, שמרו על יעילות בשבוע 36, ו-14.2% מאלה שעברו מ-2 מ"ג לפלצבו, שמרו על יעילות, זאת אומרת שהשאר איבדו יעילות. בעצם מהמידע שהוגש ל-EMA לא ניתן להסיק כמה זמן צריך להימשך הטיפול, ברגע שמשיגים תגובה יציבה מומלץ להמשיך טיפול מספר חודשים כדי למנוע הישנות ויש להעריך סיכון מול תועלת. מדובר פה בטיפול הוא ניתן בטבליות פעם ביום ואנחנו מכירים כבר את התרופה מהתוויות אחרות. מבחינת בטיחות אז מעכבי ג'ק זה משהו שדובר רבות בוועדה כאילו בוועדה שנה שעברה, יש כמה אזהרות בטיחות שעולות לגבי מעכבי ג'ק ולאחרונה ממש EMA פרסמו ב-28.10 המלצה שמתייחסת בעצם לכל המשפחה של מעכבי ג'ק שלפיה היא לא ממליצה לטפל במעכבי ג'ק אלא אם כן אין שום חלופה טיפולית אחרת במבוגרים מגיל 65 ומעלה ומי שיש לו סיכון מוגבר לבעיות קרדיווסקולריות, מי שמעשן או עישן בעבר לאורך זמן ומי שבסיכון גבוה לחלות בסרטן. כמו כן יש להיזהר במטופלים עם גורמי סיכון לקרישי דם בריאות ובוורידים עמוקים, אז מבחינת הניסיון בארץ אז אמרנו אז נרשם ממש לאחרונה בנובמבר 2022 וזה רשום להתוויות אחרות כבר מ-2018 ו-2021. המחקר מחקר ג'ר התקיים בארץ ב-7 מרכזים והיו בו הוא כלל 39 מטופלים פעילים, מבחינת חוות דעת

שיש לנו יש לנו את ד"ר X מ-X "עד כה טיפולתי במעכבי ג'ק במספר מטופלים עם אלופציה אריאטה קשה כטיפול אופ לייבל עם הגשת טופס 29g והתרשמות מתגובה משמעותית במרבית המטופלים כולל מטופלים שסבלו מהמחלה לאורך שנים ארוכות ולא הגיעו לאף טיפול אחר כלל. במהלך חובתי אני זוכה לעזור למטופלים רבים אולם אין סיפוק גדול לי כרופאה מטפלת במחלות שיער וקרקפת מזה אשר חוויתי במקרים אלו". פרופ' X מ-X "מידע שהתקבל בשנים האחרונות מעלה כי ככל שמתקדמים בטיפול במחלה כך הסיכויים להצמחת שיער יורד, ועל כן יש להימנע מעיכוב בטיפול ככל שניתן, טיפולתי במרפאה שלי במספר רב של חולים עם מעכבי ג'ק שונים כולל אלומיאנט לאחר קבלת אישור 29g ובמרבית המקרים חלה הטבה יוצאת דופן במצב החולים ואף בקרב חולים בדרגה הקשה ביותר". פרופ' X מ-X גם כן: "מניסיוני בטיפול בלמעלה ממאה חולים שקיבלו מעכבי ג'ק וביניהם אלומיאנט במהלך עשר השנים האחרונות, ברור שמדובר במהפכה בטיפול ותרומה דרמטית לאיכות החיים של המטופל. המינון העדיף הוא ה-4 מ"ג, המינון הנמוך מוביל לצמיחה פחות משמעותית, בשלב זה כל עוד לא הושלמו כל המחקרים יש להגביל את התרופה לגיל 12-50. מבחינת ניסיון בעולם,

דובר: להגביל את התרופה למה?

דובר: מגיל 12-50. מבחינת ניסיון בעולם בארה"ב זה נרשם מיוני 2022 בהתוויה המדוברת וב-EMA גם כן ביוני 2022. מבחינת ההנחיות הקליניות זה לא מופיע בהנחיות וזה כן מופיע בסקירה של מומחים שמדברים על מעכבי ג'ק כטכנולוגיה יעילה סטרואיד ספרינג כמונתרפיה במבוגרים או בשילוב עם סטרואידים סיסטמיים, גם במתבגרים בין 13-18. הם בעצם אומרים שאם כל הטיפולים היה במינון ציבורי, מעכבי ג'ק הם האופציה האידיאלית לטיפול סיסטמי בבוגרים. מבחינת פרוגנוזה מעכבי ג'ק מפחיתים את הסיכון להחמרת

התקדמות המחלה מאלופציה טוטאלית לאוניברסליס, מכל האזורים לאזורים מסוימים בגוף ומפחיתה את שיעורי הישנות המחלה. ה-NICE יפרסמו רק באפריל 2023, מבחינת חלופות שקיימות בסל אז ניתנים סטראוידים טופיקליים או סיסטמיים, יש לנו את הפאה משיער טבעי לחולים שמקבלים החזר ללא השתתפות עצמית עד 4,800 שקל אחת לשנתיים. ויש את הטיפולים שהם לא רשומים ספציפית וביניהם גם הטיפולים הסיסטמיים שנתינים או גם הטיפולים הביולוגיים. מבחינת ההמלצות האיגוד הישראלי לרפואת עור דירג את זה דירוג ליגה 1 מתוך 12 וחשיבות קלינית מחלה חמורה דרמטוזות עם הפגיעה הקשה ביותר באיכות החיים, הטיפולים הסיסטמיים כיום אינם יעילים ולא נבדקו במחקרים קליניים פאזה 3. התרופה שמוגשת כאן נבדקה בשני מחקרי פאזה 3 שפורסמו השנה בניו אינגלנד וכללו כ-1200 חולים. התרופה הראתה יעילות מרשימה בחולים קשים אלו לצד פרופיל טוב של תופעות לוואי. המיקום ברצף הטיפולי קו ראשון.

דובר: בואו נפתח בבקשה. אני מזכירה לכולם מיקרופונים בבקשה. בואו נפתח את זה להתייחסויות. מי רוצה להתייחס?

דובר: בוקר טוב אני התרשמתי שזה צריך לעלות. אוקי 8/9.

דובר: בבקשה.

דובר: זה תרופה של איכות חיים אבל איכות חיים מאד מאד משמעותית והנקודה היא עוד פעם ברור שזה צריך לעלות אבל מאד יהיה קשה לקבוע מה זה 50% ומה זה 67% ואני בטוח שזה יהיה מאד מאד גמיש והתרופה צריך לקחת בחשבון שהיות ואיכות החיים שנפגעת היא מאד מאד קשה גם ב-40% וגם ב-30% אני לא יודע איך יצליחו לשים את הקו, אבל זה לא הדיון כאן.

- דובר: לאיזה התוויה רק אנחנו רוצים להעלות את זה? כי ראיתי שבחומר זה הוגש כקו ראשון אבל המומחים ממליצים על זה כקו שני אחרי סטרואידיים במקרה הטוב.
- דובר: שוב, אנחנו סטרואידיים.
- דובר: בתור התחלה נראה לי שאין מה להעלות את זה כקו ראשון שהמומחים זה לא מה שהם מבקשים.
- דובר: הם כן ביקשו.
- דובר: כאילו מה הגדרת הקו.
- דובר: הם כן מבקשים את זה כקו ראשון.
- דובר: לא. הם מדברים על קו ראשון.
- דובר: לפי ההמלצה שלהם זה קו ראשון.
- דובר: שהטיפוליים הסיסטמיים הקיימים הם לא יעילים. תסתכלי בעמוד 2319 X כתוב מיקום ברצף הטיפול קו ראשון.
- דובר: אבל עוד פעם זה רק למקרה של התוויה חמורה שזה מעל 50%.
- דובר: בחוות דעת שהבאתם בעמ' 2313, בדברים של ד"ר X היא.
- דובר: זה חוות דעת. זה לא ההמלצה.
- דובר: עבור מטופלים הסובלים ממחלה כרונית קשה כקו שני לאחר טיפול בסטרואידיים.
- דובר: באיגוד איך שזה הוגש זה הוגש לטיפול קו ראשון.
- דובר: כן בבקשה X.

דובר: זה חייב להיכנס כקו ראשון לאנשים עם מחלה חמורה, זה פשוט חוסר הבנה לדעתי של המחלה. זה מחלה אוטואימונית ואם אתה לא מטפל בזה, אני מדבר על החולים החמורים, אם אתה לא מטפל בזה מוקדם אז זה אבוד. כאילו המצב לא ישתפר. הטיפול בסטרואידים לא מאד יעיל במחלה הזאת וזה המלצות הבינלאומיות והבעיה עם הטיפול זה לא היעילות שלו אלא הבטיחות שלו. שהוא תרופה עם תופעות לוואי אפילו מסכנות חיים ומצד שני חולים עם אלופציה אריאטה זה אנשים שיש להם קרחת כל גופית וסובלים מאד ממחלות פסיכיאטריות וכן קשור לאיך שהחברה מתייחסת לנושא הזה, אבל זה עובדתית הם סובלים פי 2 ופי 3 ממחלות דיכאון וחרדות ואפילו (לא ברור) זה בעיה מאד נפוצה בחולים אלה. אני חושב שזה צריך לעלות והכוונה זה לקו ראשון לאנשים שיש להם מחלה חמורה. הבעיה כמו ש-X אמר איך נהיה בטוח שזה באמת בשימוש במחלה חמורה? אני מתאר לעצמי שכן צריך לסמוך על הרופאים והם מבינים שזה תרופה מסוכנת ואני מתאר לעצמי שלא ייתנו את זה קו ראשון בחולים עם מחלה קלה אבל כן זה בעייתי.

דובר: עוד מישהו רוצה להתייחס? X בבקשה.

דובר: אני מוצא את עצמי חייב להסכים גם עם X וגם עם X. קודם כל שוב אנחנו מסתכלים על זה כקצת התקרחות פה ושם. זאת מחלה אוטואימונית וצריך לטפל בה. עכשיו מצד שני אני חושב שבועדת המשנה תהיה הרבה הזעה סביב הנושא של הגדרת החולים מה זה קשה ומזה יותר קשה ויותר קל.

דובר: אל תשכחו שהכנסנו פאה לפני לאותם החולים לפני בערך כמה שנים. אז אפשר להסתכל. זה אותה אוכלוסייה אז אפשר להסתכל לגבי היקפים.

דובר: אני לא חושב שזו אותה אוכלוסייה כי אנחנו מדברים גם על חולים שההתקרחות שלהם היא התקרחות גוף בכל מיני מקומות ושוב זאת מחלה שפוגעת בכל הגוף וזה לא קל להגיע לזה.

דובר: אוקי. בבקשה X.

דובר: מבחינת ההגדרות אני חושבת שזה די ברור מבחינת מה שהם כתבו מעל 50% זה ההגדרה של מחלה קשה ורוב הדברים שמפריעים לדעתי זה בשיער בריסים ובשאר האזורים זה פחות מפריע, ראש ומעלה שזה מבחינה אסתטית זה מאד מפריע. במחלות הקלות הן אפילו יכולות לעבור לבד למרות שזה מחלה אוטואימונית שיש התקרחות מוקדית באיזה שני אזורים ולפעמים זה חולף ללא כל טיפול. פה מחלה קשה מעל 50% והגדרה היא מאד ברורה לרופאי העור. ואני חושבת לאלה אנחנו מתייחסים ואני מסכימה עם X שבעצם זה צריך להיות קו ראשון כי אין זמן להמתין.

דובר: תזכרו רק שבתוך המידע שיש לנו יש לנו בעצם מחקר עם 36 שבועות בלבד, ובמעקב שהם הגישו ב-EMA שזה עד 76 שבועות, יש אובדן ביעילות הטיפול, זאת אומרת אנחנו מדברים פה על תרופה שיחסית בזמן שיש לנו לגביה הוא יחסית קצר ואת אזהרת הבטיחות. איך אתם רוצים לדרג את זה?

דובר: A8/9.

דובר: A8/9. יש הסכמה. אוקי. נמשיך הלאה. A8/9. בבקשה. התכשיר הבא זה ספביגו לפסוריאזיס פוסטולרית במבוגרים.

דובר: אז אנחנו בעמוד 2321 – הדיון פה הוא על תנאי ועדיין לא סיים רישום. אז הוא מוגש פה לטיפול בפסוריאזיס פוסטולרית כללית במבוגרים, זו מחלת עור דלקתית נדירה שפוגעת בצורה כלל מערכתית והמנגנון הפתוגנטי המרכזי הוא דרך מסלול אינטרו36. ההתלקחות של GPP זה אירועים בלתי צפויים וחמורים

ואף מסכני חיים. אותן התלקחויות יכולות להופיע מספר פעמים בשנה וברוב המקרים יובילו לאשפוז ארוך של החולה תוך פגיעה משמעותית באיכות החיים. למרות התחלואה הקשה והסיכון למות בקרב חולי GPP אין כיום טיפול מאושר שמתמקד במנגנון המרכזי של המחלה והוא שונה מאד מפסוריאזיס גם באבחון וגם בסימפטומים וגם במהלך המחלה. פה יש מעורבות של אינטרולקין 36 שנגרמת משתי אופנים, או בייצור של אינטרולקין 36 או עקב מחסור באנטגוניסט ברצפטור ל-הידרו 36. אז ההתלקחות עשויה להיות מסכנת חיים אם היא לא מטופלת ולכן במצב של התלקחות הטיפול ייעשה בבית החולים במסגרת אשפוז. הנזק יכול לגרום לאובדן נזלים שיכול להוביל להתייבשות ולחוסר איזון כימי בגוף וזה מצב שעלול להעמיס על הלב ועל הכליות במיוחד אצל מבוגרים. ההתלקחות עשויה להימשך בין שבועיים לחודשים וכוללת אשפוזים ממושכים ועם סיכוי לא מבוטל לתמותה בטווח של 2-16%. מבחינת טיפול כיום יש שימוש נרחב בטיפולים שהם אופ לייבל ונותנים טיפולים סיסטמיים כמו ציקלוספורין ומתוטרקסט ובחולים חמורים שלא מגיבים נותנים כקו שני טיפול ביולוגי שהוא מחוץ להתוויה כמו מעכבי אלפא ומעכבי אינטרולקין 17 ומעכבי אינטרולקין 23. החומר שלנו זה בעצם נוגדן חד שבטי שנקשר לרצפטור לאינטרולקין 36, מבחינת ההוכחות שיש לנו בחומר בעמוד 2323 במכתב שפורסם בניו-אינגלנד ובדק יעילות של מנה אחת מול פלצבו שהתוצר העיקרי היה בעצם ציון 0 או 1 ביום 8 אחרי מנה אחת. זה מחקר פאזה שניה. 55 חולים ל-12 שבועות. המחקר השיג בהצלחה את התוצר הראשוני שלו ובסוף השבוע הראשון 19 מתוך 35 החולים שקיבלו את הספביגו שזה 54% מהחולים לעומת חולה אחד מתוך 18 שקיבלו פלצבו שזה 6% מהחולים, הם השיגו ציון 0 במדד ה-GA GPP בעצם מדבר על עור נקי לחלוטין מפוסטולות בשבוע הראשון אחרי מנה אחת של טיפול. 15 מתוך 35 החולים זאת אומרת 45% שקיבלו ספביגו קיבלו ציון של 0 או 1 ב-GA GPP

בציון הכללי – כלומר עור נקי או נקי לחלוטין, לעומת 2 חולים מתוך 18 מקבוצת הפלצבו. מבחינת בטיחות לאורך השבוע הראשון של המחקר 69% מהחולים שקיבלו דיווחו על תופעות לוואי לעומת 56% מאלה שקיבלו פלצבו. בעצם יש היום מחקר אחזקה שהוא ON GOING וצפוי להסתיים בעוד שנתיים שבו נותנים מינון של 300 מ"ג אחת לחודש, אז בעצם המחקר שיש לנו זה רק המחקר של המנה הבודדת. כיום אין תוכניות שמאשרות באופן ספציפי לטיפול ב-GPP והתכשיר מצוי כאמור בהליך רישום בישראל והוא עדיין מותנה מבחינת הרישום. יש תכנית חמלה שמתקיימת ב-5 מרכזים בארץ, בבלינסון, רמב"ם, איכילוב שיבא וסורוקה ועד כה קיבלנו מידע לגבי 4 מטופלות, חולה מבלינסון בת 33 פיתחה פסוריאזיס פוסטולריס ישר לאחר לידה שלא נשלטה עם פרדניזון וציקלוספורין במשך חצי שנה. לאחר מתן של עירוי אחד של ספביגו נכנסה להפוגה מתמשכת ומאז הטיפול נמצאת חמישה חודשים בהפוגה מלאה. חולה מרמב"ם אושפזה במחלקת עור ברמב"ם בשל תפרחת פוסטולרית מפושטת שהתאימה ל-GPP ובמהלך אשפוז טופלה ב-2 מנות של ספביגו תוך ורידי וכל מנה במינון של 900 מ"ג בהבדל של שבוע. השתחררה במצב של רמסיה מהפוסטולות והיא במעקב אמבולטורי במרפאה. חולה מבלינסון בת 21 והיא סבלה בהיותה בת 10 מאפיזודה קשה של פוסטרל פסוריאזיס וטופלה בפרדניזון וציקלוספורין ורמיקיי ולבסוף נכנסה להפוגה עם שילוב של מתוטרקסט והמירה ביחד, אותם נטלה במשך 10 שנים וטיפול זה הצריך כ-60 ימי אשפוז במצטבר. הוא טופלה בשני עירויים של ספביגו בהפרש של שבוע כאשר כבר אחרי העירוי הראשון החום ירד ומדדי הדלקת השתפרו והמטופלת הרגישה מצוין ושחררה לביתה. מאז הטיפול היא נמצאת חודשיים בהפוגה מלאה. סך הכל באפיזודה היא נזקקה ליומיים באשפוז. חולה נוספת אני לא אדבר עליה כי יש עליה פחות מעקב. מבחינת ניסיון בעולם ספביגו נרשם ב-FDA בספטמבר 2022 במסלול של תרופת יתום

ובמעמד של תרופה פורצת דרך. באוקטובר EMA פרסמה חוות דעת חיובית לרישום של ספביגו להתוויה של GPP. מבחינת ההמלצות האיגוד הישראלי לרפואת עור ומין דירג את זה דירוג ליגה 2 מתוך 12, הם מדברים על החשיבות הקלינית: "מדובר בצורה הקלינית הנדירה והקשה ביותר של פסוריאזיס שעלולה לסכן את החיים של המטופל, אף תרופה לא רשומה לצורה זו ולא עברה פיתוח קליני ייעודי. התרופה נחקרה במחקר פאזה 2 על 53 מטופלים שתוצאותיו פורסמו השנה בניו-אינגלנד, לתרופה יעילות מרשימה ביותר, בישראל טופלו 4 חולות במסגרת תכנית חמלה עם תוצאה קלינית מצוינת. מיקום ברצף הטיפול קו ראשון. אז מבחינת הנחיות קליניות עדיין אין פרוטוקולים טיפוליים וה-NICE עדיין בשלבי פיתוח ומבחינת אמרנו מה שניתן היום זה תרופות שניתנות באופ לייבל שזה הטיפולים הסיסטמיים ותרופות ביולוגיות כמו anti TNFa או מעכבי אינטרלוקין 23.

דובר: אוקי. בבקשה.

דובר: יש לי הרבה כבוד כמו שאתם יודעים לאיגודים וממליצים וכו', אבל כאשר תרופה כמו סקיייריזי שרופאי עור משתחוים לה ודורשים לתת אותה לכל חולה פסוריאזיס ומדורגת דירוג 12 אחרון שלהם, אז אני תסלחו לי שאני לא קורא את הדירוג של שום תרופה שלהם. עכשיו זו תרופה שיש איתה ניסיון קצר וקטן ומחקר קטן מאד, בארץ חולים בודדים ואני חושב שאנחנו יכולים לחכות שנה לפני שמכניסים אותה למרות דירוג מספר 2 של האיגוד.

דובר: עוד התייחסויות? בבקשה X.

דובר: לפני שאני אצטרף ל-X אני אומר כי הנושא הראשון זה הנושא של האבחנה שהיא שיכול להיות איזה שהוא overlap ואולי קושי באבחון למרות שמדובר באמת במחלה מאד קשה ורופאי עור מתייחסים אליה כאיזה שהוא אטיטי

נפרד, פה בנושא של ההגדרה של התרופה, האינדיקציה זה משהו שהוא בעיני לא מספיק ברור. הדבר השני, אני מצטרף ל-X בנושא של העיתוי או ה-evidence זו תרופה חדשה ועדיין לא ממש ברור המקום שלה בטיפול במחלה ואל מול תרופות אחרות ואני חושב שזה מקום שאולי מוקדם מידי באמת להכליל וצריך לדעתי עוד קצת לראות עוד קצת evidence ועוד קצת לראות את הניסיון של רופאי העור, לכן אני ככה בין A8 לבין A8/9.

דובר: כן, X ואז X ואז X.

דובר: אני מסכים עם מה שאמרו כאן. אם כי שצריך לזכור שזו מחלה שהיא מסכנת חיים. קצת קשה להגיד לא לתרופה שאולי מצילת חיים אבל באמת הניסיון הוא דל. אולי במסגרת איזה שהוא הסכם גידור למספר חולים ואנחנו מעריכים שיש כאן 3-4 חולים.

דובר: אוקי. X רצה ואחר כך X ואחר כך X.

דובר: אין לי הרבה לחדש. אני חושב שאין מספיק חומר לעשות דיון רציני על זה. זה הכל. תרופה מצוינת, אין מספיק הוכחות ואין מספיק זמן.

דובר: אוקי. X ואז X.

דובר: התרופה היא פורצת דרך בזה שהיא פוגעת במנגנון וכלומר היא מאד מבטיחה. מה שחסר לנו כאן הבטיחות של התרופה והניסיון הארוך טווח וכרגע יש תכנית חמלה שלמחלה קשה כלומר לחולים יש להם מענה לפחות לשנה הקרובה לקבל יותר ניסיון ולראות איך זה משפיע, אז בשלב זה אני חושב בגלל שזה פאזה 2 – A8.

דובר: כולם שחולים בזה יקבלו את זה?

דובר: לא. לא כולם יקבלו. בבקשה.

דובר: אני רק אתייחס להערה של X. אני מצטער אני פשוט אני לא חושב שאנחנו צריכים להכניס או לקדם דברים בהתאם ל-האם המחלה היא קשה או מסכנת חיים, אנחנו צריכים להכניס דברים לפי האם לתרופה יש מספיק evidence ובמקרה הזה כמו שנאמר כאן על ידי כלל המתייחסים, מחקר פאזה 2 לא בקווים המנחים ולכן זה לא צריך להמשיך איתנו. זה צריך לקבל A8.

דובר: אני מצטרפת. אני רק רוצה עוד להוסיף שמבחינתי כשעברתי על זה אז א' עוד לא ברור בכלל מה המינון שצריך לתת. אם נותנים את זה מנה אחת או אם נותנים את זה באחזקה. יש מחקר שצפוי להסתיים בעוד שנתיים ואז נראה מה אופי ה-, איך נותנים בכלל את התכשיר הזה, באמת המעקב הוא רק 12 שבועות אז זה מוקדם מידי. אני מניחה שאנחנו נראה אותה בסלים הבאים, אבל כרגע צריך לאסוף עוד ניסיון, זה מבחינתי.

דובר: אוקיי. האם מסוכם? אתם רוצים לדרג את זה A8?

דובר: A8.

דובר: אוקיי. A8 אנחנו ממשיכים.

דובר: אנחנו ממשיכים ל-atopic dermatitis עמוד 2329. תרופה ראשונה זה דופיקסנט שרשומה בעצם ל-atopic dermatitis בדרגת חומרה בינונית עד קשה למי שלא נשלט בצורה מספקת בתרופות טופיקליות רשומות. היא כבר נמצאת בסל ונכנסה לסל ב-2018 לאחר שני קווים סיסטמיים שהם כללו גם טיפול תרופתי וגם פוטותרפיה. זה שונה בינואר 2019 לאחר קו אחד, לאחר קו טיפול סיסטמי אחד, כאשר הוציאו את הפוטותרפיה משם. ב-2022 בשנה שעברה שהרינבוק נכנס ל-atopic dermatitis, בעצם נוסף סעיף בקריטריונים של הזכאות שבמהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול באחת התרופות או רינבוק או דופיקסנט, פה יש כמה בקשות לגבי התרופה הזאת. אני אנסה

לעשות את זה בצורה פשוטה. יש פה בקשות גם של מי שהגיש את הבקשה וגם של המומחים וגם של החברה. אז בעצם מבחינת הבקשה שהיא הכי חשובה למומחים זה בעצם להוסיף קו טיפולי נוסף למי שמיצה טיפול בדופיקסנט זאת אומרת שההתניה וההגבלה הזאת במהלך מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול באחת מהתרופות לבטל את ההגבלה הזאת. זאת אומרת שייווצר קו טיפול נוסף אחרי מי שמיצה דופיקסנט, זה אומר עוד קו טיפול ביולוגי. זה הבקשה של המומחים.

דובר: סליחה לא הבנתי. אם הוא קיבל דופי.

דובר: הוא לא יכול לקבל רינבוק.

דובר: זה או/או.

דובר: אז לבטל את המגבלה של או/או.

דובר: נכון. זה נכנס בשנה שעברה כ-B7 ללא תוספת עלות, כשאמרנו או זה או זה.

כרגע הם רוצים שיהיה עוד קו טיפולי.

דובר: זה נכון? זה מתייחס לשתייה?

דובר: כן.

דובר: בעצם לא לדופי.

דובר: נכון. זה מתייחס גם לרינבוק וגם לדופיקסנט. הבקשה הנוספת להוסיף לאחר

מיצוי קו סיסטמי אחד או פוטותרפיה. זאת אומרת זה בעצם משאיר את

הדופיקסנט באותו קו טיפולי אבל בעצם הם רוצים להכניס לפני שהם זכאים

לקבל את הדופיקסנט הם או ימצו קו טיפול סיסטמי אחד או פוטותרפיה. זו

הבקשה המשולבת של החברה ושל המומחים. הבקשה הנוספת של החברה

היא מחיקת צלספימורן מרשימת האופציות הטיפוליות הסיסטמיות וזה משאיר

עוד פעם את הדופיקסנט באותו הקו אבל בעצם משאיר בקווים הסיסטמיים לפני את המתוטרקסט והציקלוספורין, אוקי אתם עדיין איתי? הבקשה הנוספת היא בעצם להקדים קו ביחד עם הטיפולים הסיסטמיים.

דובר: בעצם אם אנחנו מתרכזים בבקשות הם רוצים להקל את הדרישות לפני קבלת התכשירים או לבטל קווים או שיכירו בפוטותרפיה כאילו בקו סיסטמי מה שזה טיפול אחר לגמרי אבל לא משנה, בנוסף לאפשר להוריד את ההתניה של או זה או זה. זה בגדול המכנה המשותף של כל הבקשות.

דובר: אז אחרי שהבנו מה הם רוצים, אז ככה. יש לכם בחומר הרבה מאד דברים ואני לא אעבור על הכל אבל אני אספר לכם בעצם מה יש לכם. החומר מדבר על הטיפולים הסיסטמיים, הטיפולים הסיסטמיים היום ניתנים מחוץ להתוויה והם לא רשומים ל-atopic dermatitis והם בעצם נתמכו על מחקרים קטנים והראו שיפור של 30-40% בחומרת המחלה כאשר המדד להשוואה במחקרים היה EC50 שבעצם מעיד על שיפור 50% ומעלה במדדי חומרת המחלה. היום המדדים שמתייחסים במחקרים בתרופות השונות זה EC 75 ומעלה, שאנחנו נראה בתרופות יותר חדשות אנחנו נראה EC 90 ו-100. אז יש פה את הציקלוספורין את הסלסט ואת האימורן ואת המתוטרקסט. אז מבחינת העדויות בחומר יש לנו פה את כל המחקרים שהיו של דופיקסנט, שדופיקסנט נכנס בסל ונכנס אחרי 2 קווים סיסטמיים ואחרי זה אחרי קו אחד ובעצם כל ההוכחות לדופיקסנט הן מאד מבוססות והעדויות הן נרחבות. אני מתייחסת עכשיו באמת לאנליזות שנמצאות בעמוד 2344. בעצם הסקירות מראות שדופיקסנט במינון של 300 מ"ג כל שבועיים הראה שיפור באזור האקזמה במדד החומרה מול פלצבו ירידה של 11.3 נקודות כאשר דופיקסנט וציקלוספורין הם דומים ביעילות מול פלצבו בירידה בתסמיני המחלה של atopic dermatitis והם נמצאים בעליונות למטוטרקסט, בסקירת קוקרין עמוד

2346 היא סקרה 74 מחקרים, רוב המחקרים מבוקרי פלצבו והעריכו יעילות טווח קצר של טיפולים סיסטמיים במחקר נכללו גם טיפולים סיסטמיים וגם מעכבי ג'ק וגם טיפולים ביולוגיים. ממצאי המחקר מעידים כי דופיקסנט הוא טיפול האקזמה האפקטיבי ביותר בהשוואה לפלצבו בטווח הקצר כאשר איכות המידע על יעילות של רוב המטופלים האימונוספרסיבים ל-atopic dermatitis היא נמוכה וישנו מחסור במידע השוואתי בין ביולוגיים לטיפולים אחרים עבור תוצאים עיקריים, שזה מוביל לדירוג באמינות נמוכה לגבי יעילות ובטיחות של טיפולים ותיקים כמו ציקלוספורין. סקירה נוספת שכללה 6681 מטופלים באנליזה, הם בדקו את היעילות של אימורן וציקלוספורין, שהראו עליונות על פלצבו בטווח הקצר אבל המחקרים השתמשו בפרמטרים של יעילות שלא עברו ולידציה ולא ניתן היה להשוות אותם למדד ה-AC ואיכות המידע הטובה ביותר האדירה ביותר שניתן היה לשחזר הייתה עבור יעילות ובטיחות של דופיקסנט בטיפול במבוגרים עד שנה. בעצם המגבלות המתודולוגיות הובילו למיעוט מסקנות מבוססות עדויות עבור כל הטיפולים הסיסטמיים. מבחינת רישום בארץ, אמרנו, נרשם כבר ב-2018 דופיקסנט, וזה נכנס בהתחלה אחרי שני מיצוי קווים סיסטמיים כולל פוטותרפיה ושונה ב-2019 לאחר קו אחד. מבחינת הרישום בעולם הדופיקסנט נרשם במרץ 2017 ב-FDA ובספטמבר 2017 ב-EMA. מבחינת הגידליינס אז ה-EDFAD שזה atopic dermatitis של הארגון האירופאי לרפואת עור ומין אז הוא ממליץ על שימוש בדופיקסנט לאחר מיצוי טיפול טופיקלי או פוטותרפיה. זאת אומרת הוא שם את הדופיקסנט באותו קו יחד עם טיפול סיסטמי. איגוד העור הגרמני ב-2021 דופיקסנט הומלץ כטיפול כקו סיסטמי ראשון לאחר מיצוי טיפולים טופיקליים, זאת אומרת באותו קו עם טיפולים סיסטמיים אחרים. ה-NICE פרסם באוגוסט 2018 זה מומלץ והמחלה לא הגיבה לטיפול סיסטמי אחד לפחות עם ציקלוספורין ומטוטרקסט אימורן או סלסט או כאשר יש קונטרה אינדיקציה להשתמש

בטיפולים האלה או כאשר הם בלתי נסבלים למטופל. ה-SNC גם הוא דומה בהמלצה שלו למי שחוזה תגובה לא הולמת לטיפול סיסטמי קיים כמו ציקלוספרין או שהטיפול נחשב לא מתאים עבורו. האיגוד הישראלי לרפואת העור נתן לזה דירוג ליגה 5 מתוך 12. מה שהכי חשוב להם הם מבקשים לבטל את התנאי של רק טיפול אחד מבין השניים, כשאנחנו נדבר על זה גם ברינבוק, כי אני רוצה להציג את העדויות של רינבוק לעומת דופיקסנט. הם רוצים להכניס פוטותרפיה כטיפול סיסטמי קודם, זאת אומרת שמבחינת רצף טיפולי זה יהיה לאחר כישלון טיפול סיסטמי אחד או פוטותרפיה. האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית הם לא דירגו אבל הם התייחסו לכך שיש לבטל את המגבלה במחלת מחלתו יהיה החולה זכאי לקבל טיפול באחת מהתרופות והם לא מצאו הצדקה להוריד תנאי מגביל של טיפול סיסטמי מקדים היות ופרופיל הבטיחות טוב. זאת אומרת שמבחינתם לא צריך להקדים קו אלא צריך רק לבטל את ההתניה בין רינבוק לדופיקסנט. אז ככה מבחינת התכשירים הסיסטמיים פרופיל הבטיחות מורכב, והוא כולל רעילות כלייתית וכבדית ועליה בשכיחות זהמים, טיפולים אלה מחייבים בדיקות התחלתיות וניטור לצורך מעקב, כאשר המידע על הערכת היעילות של התרופות הסיסטמיות מוגבל מאד והוא עוד יותר מוגבל בילדים, לדופיקסנט בעצם יש לנו ניסיון ארוך טווח איתו גם מבחינת בטיחות ומעכבי ג'ק הם עדיין בתחילת הדרך והשימוש בטיפולים האלה כן מחייב בדיקות מקדימות וניטור מעבדתי. פרופ' X החוות דעת שלו לא מופיעה כאן בחומר כי היה לו ניגוד עניינים אבל אני מקריאה בכל זאת: במדינת ישראל ובעולם התרופה מתוטרקסט, סלסט, אימורן בכלל אינן רשומות לטיפול באטופיק דרמטיטס. תרופות אלה מדכאות את מערכת החיסון בצורה רחבה ובעלות פרופיל בטיחות שאינו מיטבי הכולל צורך בניטור דחוף, פגיעה בכבד ופגיעה בכליות ועל כן שימוש בהן אינו מתאים לטיפול ארוך טווח ולעומת התרופות האלה פוטותרפיה היא טיפול בטיחותי

יותר ל-atopic dermatitis שגם ניתן להשתמש בהריון ומתאים לאוכלוסיות רגישות כמו מבוגרים מעל גיל 65 וילדים מתחת לגיל 18 שבהם בטיחות התרופה היא שיקול מרכזי בבחירת הטיפול. יש פה גם את העמותה הישראלית ל-atopic dermatitis ואני מביאה את זה פה כי הם מדברים על החשיבות של הפוטותרפיה: נכון להיום על מנת להגיע לטיפולים מתקדמים על המטופלים לעבור דרך טיפולים מדכאי מערכת החיסון שידועים בתופעות הלוואי שלהם. ידוע שסלס, אימורן ומטוטרקסט לא תרופות שמיועדות ישירות ל-atopic dermatitis ולכן מטופלים רבים נתקלים בקשיים להתחיל או להתמיד בטיפולים מסוג זה. הטיפול בפוטותרפיה הוא טיפול בטוח יותר המתאים לאוכלוסיות בסיכון מוגבר ולמדוכאי חיסון, ילדים, מבוגרים ונשים בהריון, אנו פונים לוועדה בבקשה להכניס את הפוטותרפיה כאחד הקווים הסיסטמיים הנדרשים לקבלת טיפול מתקדם. אני רק רוצה להגיד כשהחברה ביקשה להכניס את הפוטותרפיה אז היא רשמה את בכמה אופציות. או לכלל האוכלוסיה או רק למי שמעל גיל 65 או לקבוצה שמתחת לגיל 18.

דובר: פוטותרפיה בסל. מה שבעצם באים ואומרים תחשיבו את זה בתור טיפול סיסטמי כדי שנוכל כאילו לבטל את הצורך בטיפול סיסטמי תרופתי. אבל הוא בסל. זה לא שזה. זה פשוט להקל על ההגעה לטיפול התרופתי הזה. ככה אני מבינה את זה.

דובר: כדי לבטל את המגבלה, השאלה אם אתם רוצים שאני אמשיך להציג את רינבוק כי הוא בעצם.

דובר: הרינבוק הוא בעצם המשלים כאילו מבחינת הדברים אז אולי כן נציג גם אותו ואז.

דובר:

אוקי אז הרינבוק פה מוגש ספציפית כדי לבטל את ההגבלה שנכנסה שצריך לבחור בין דופיקסנט לרינבוק והוא בעצם מוכלל בסל מ-2022 והוא מעכב ג'ק אחד וניתן באופן פומי, פעם ביום בשונה מהדופיקסנט שזה ניתן סאב-קוטן. מבחינת המחקרים שיש בחומר ואנחנו ראינו את זה גם בשנה שעברה, הוא מוכיח עליונות על דופיקסנט ויש לנו בעמוד 2372 בעצם שני מחקרים מג'ר אפ 2 ומג'ר אפ 1, באנליזה מאוחדת של שני המחקרים היא מראה שלאחר 52 שבועות היעילות מבחינת ניקוי העור היא בשני המינונים כאשר במדד 75EC במינון 15 מ"ג ו-30 מ"ג התוצאות היום 80.6% ו-84.6% בהתאמה. במדד של עור נקי או כמעט נקי התוצאות היו 55.9% ב-15 מ"ג ו-63.8% ב-30 מ"ג. במדד EC 90, התוצאות היו 62% ב-15 מ"ג ו-71.8% ב-30 מ"ג. במדד הגרד התוצאות גם כן היה שיפור של 4 נקודות ויותר והתוצאות היו 64.8% ב-15 מ"ג ו-70.3% ב-30 מ"ג. ישנו מחקר נוסף שהוא בשילוב עם פרוטוקול סטרואידים טופיקליים בהשוואה לפלצבו שהוא הביא לממוצע גבוה יותר של ימים ללא קורטיקוסטרואידים טופיקליים והיעילות מבחינת ניקוי העור והפחתה בגרד נשמרה בשני המינונים גם בשבוע 52 ואחוז קטן של החולים איבד תגובה בין שבוע 16 לשבוע 52. גם כן יש פה מחקר במתבגרים, בגילאי 12-17 שגם כן הראו את אותה יעילות תגובה כמו מבוגרים על שני המינונים. יש בעמוד 2379 השוואה בין רינבוק 30 מ"ג ראש בראש לדופיקסנט למשך 24 שבועות. המחקר פורסם גם בג'ארה ופה הרינבוק מראה עליונות, הרינבוק 30 מ"ג מראה עליונות לעומת 300 מ"ג דופיקסנט בשיעור החולים שהשיגו 75EC בשבוע 16 ו-71% לרינבוק לעומת 61% בדופיקסנט. 90EC בשבוע 16 61% לרינבוק לעומת 39% בדופיקסנט. 100EC בשבוע 16, 28% ברינבוק לעומת 8% בדופיקסנט. גם מבחינת מהירות תגובה יותר חולים השיגו את ה-75EC עם רינבוק כבר בשבוע 2 ביחס לדופיקסנט. 44% לעומת 18%. כמו כן רינבוק

הביא להפחתה בגרד מהירה שנשמרה לאורך זמן. ישנו גם כן מחקר הארכה לאותו מחקר מול דופיקסנט עד 40 שבועות שהוצג בכנס שהתקיים באוקטובר 2021. חולים שהחליפו דופיקסנט לרינבוק בשבוע 24 של המחקר הראו שיפור ניכר בתגובתם גם במדדי ניקוי העור ובעיקר בהפחתת תסמיני הגרד עד שבוע 40. מרבית החולים שהגיבו בצורה חלקית לטיפול בדופיקסנט הגיעו לניקוי עור של EC מעל 90 לאחר 13 שבועות, זאת אומרת גם כשאנחנו מחליפים בין הטיפולים הרינבוק בעצם מביא את החולים לתוצאות יותר טובות. מטא-אנליזה משנת 2021 של סילברג מעמוד 2383 בעצם המסקנה של המטא אנליזה שרינבוק, דופיקסנט וסיפנקו שנדבר עליו בהמשך, זה אופציות טיפוליות היעילות ביותר באופן עקבי במבוגרים ובמתבגרים ב atopic dermatitis ללא הבדל בפרופיל תופעות הלוואי במחקרים קצרי הטווח. רינבוק 30 מ"ג קיבל את הדירוג הגבוה ביותר מבחינת כל הפרמטרים מבחינת ניקוי עור והפחתה של תסמיני גרד. רינבוק 15 קיבל את המקום השלישי ביחס לטיפולים האחרים. מבחינת בטיחות אני צריכה להזכיר פה לגבי רינבוק עוד פעם את מה שה-EMA פרסמו לגבי מעכבי ג'ק שהם בעצם כוללים את זה לכל המשפחה את האזהרה הזאת: שהיא לא ממליצה לטפל אם אין חלופה טיפולית אחרת במבוגרים מגיל 65 ומעלה למי שיש לו סיכון גבוה לפגיעה וסקולרית ומי שמעשן ועישן בעבר וכו'. רינבוק נרשם בישראל באוקטובר 2021 ויש לנו פה גם חוות דעת שהיו בחומר גם שנה שעברה של X: למדנו מניסיון בטיפול בחולים שהתרופה יעילה מאד ולא נצפו תופעות לוואי ושביעות הרצון של החולים הייתה אדירה. הטיפול הוא יעיל מבחינת גרד והן מבחינת בשיפור בתפוח העורית והוא משנה חיים לטובה לחולים שלא מצאו מענה בטיפולים אחרים. מבחינת הגיידיילינס: לפי הנחיות אירופאיות ממליצים על רינבוק לחולי atopic dermatitis ברמה חמורה באותה רמה כמו דופיקסנט במבוגרים

ובמתבגרים מעל גיל 12. ה-SNC וה-NICE הם ממליצים למי שמועמד לטיפול סיסטמי כאשר חולים עם תגובה לא מספקת לטיפול סיסטמי אחד כמו ציקלוספורין או למי שטיפול סיסטמי לא מתאים. בעצם הם שמים אותו באותה הרמה כמו הדופיקסנט. מבחינת ההמלצות, האיגוד הישראלי לרפואת עור נתן לרינבוק דירוג 4 מתוך 12: התרופה הוכנסה לסל בשנה שעברה בהתניה שבמהלך מחלתו יהיה זכאי החולה לקבל או דופיקסנט או רינבוק, מאחר ומדובר במחלה כרונית חלק לא מבוטל מהחולים יזדקקו ליותר מטיפול אחד במהלך החיים, כפי שמנוסח היום מפלה בצורה קשה דווקא את השכבות החלשות באוכלוסיה, מבקשים להכניס פוטותרפיה כטיפול סיסטמי קודם, בקשה זו מוצדקת וישנו תקדים לכך בפסוריאזיס. האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, הם עוד פעם לא דירגו פה אבל הם מתייחסים לזה שצריך לבטל את המגבלה מאחר והדמיון קטן בין שני המנגנונים של מעכבי ג'ק ומעכבי אינטרלוקין 4 ו-13, בין הרינבוק לדופיקסנט, כך גם השפעתם שונה מחולה לחולה ואין שום היגיון בהגבלת המתן בטיפול בתרופה אחת, שכן אם נכשלה יש סיכוי סביר שיגיב דווקא לעיכוב המנגנון השני, שינוי זה לא נמצא כמצריך דירוג.

דובר: אוקי. בוא נפתח להתייחסויות בבקשה. מי רוצה? בבקשה X.

דובר: מה כרגע בסל?

דובר: מה שנמצא כיום בסל זה דופיקסנט, הוא נמצא לאחר מיצוי של קו סיסטמי אחד ורינבוק באותם התנאים, אבל אפשר לבחור או את הרינבוק או את הדופיקסנט. יש את מי שיש לו שב"ן שיוכל לקבל כקו שני את הרינבוק בקופות אבל זה רק למי שיש שב"ן. בעיקרון מי שמיצה טיפול בדופיקסנט לא יכול לעבור לרינבוק והפוך.

דובר: אפשר לשאול את הקופות מה דה פקטו בשנה האחרונה הרופאים רשמו?

כולם רשמו רינבוק בשנה האחרונה?

דובר: דופיקסנט הרבה יותר רשמו.

דובר: לא שומעים. דופיקסנט יותר? זה מה שאתם אומרים? אוקי בגלל הבטיחות.

אוקי בבקשה X אתה רוצה? X אחרי זה X.

דובר: אני חושב שהנושא כאן הוא ברור שיש עליונות לאחד מהם, הבעיה זה הנושא

של הסיכון. אני חושב שבגלל שאנחנו מדברים על המינון אנחנו צריכים לקבוע

יעד האם הרצון שלנו שאנשים יתחילו להשתמש ברינבוק ואז בעצם כפועל

יוצא מזה נחליט מה שנחליט או אנחנו לוקחים בחשבון את הסיפור של הסיכון

ולאור זה אנחנו מעדיפים שאנשים ימשיכו עם דופיקסנט. אבל אני חושב שלפני

שאנחנו מדברים על הפרטים אנחנו צריכים לקבוע יעד.

דובר: אבל צריך לזכור שרינבוק בסל. הוא ניתן לחולים. הוא נמצא שם.

דובר: אבל אנחנו שמענו עכשיו שאנשים לא משתמשים בזה בגלל שהם כאילו

מפחדים. שוב, אני חושב לפני שאנחנו מדברים על אפשר או לא, אני חושב

שעדיף להחליט מה עדיף מבחינה בריאות ציבורית ואז משם כפועל יוצא

להחליט על הפרטים.

דובר: X ואז X בבקשה.

דובר: אני מבין שהשאלה היא לא לגבי יעילות התרופות שהיא מוכרת והתרופות הן

יעילות, גם הבקשה היא לאפשר או להקל את השימוש בהן, באופן הדרגתי

נקרא לזה ככה אני מבין שמשנה לשנה מסל לסל להקל את האינדיקציות

ולצורך פחות בטיפול מקדים ואז לתת את זה. הדבר השני זה מאחר והתרופות

נמצאות במנגנון אחר אז יש פה איזה שהוא היגיון קליני שאם אחת פחות

יעילה לנסות את התרופה השניה. לגבי הנושא של החליפיות אני לא ראיתי

ואולי תתקנו אותי, אני לא ראיתי שזה נבדק מחקרית, כלומר יש בזה היגיון קליני אבל אנחנו לא יודעים מה ההיגיון או ההצלחה של טיפול בתרופה אחת מול תרופה שניה בדופיקסנט מול רינבוק.

דובר: יש. בבקשה X תפני אותנו.

דובר: אבל זה לא השאלה.

דובר: וגם אחרי. יש אחד אחרי השני גם. בבקשה תפני אותנו.

דובר: יש, שוב, את המחקר הדס אפ שנבחן מול דופיקסנט מול רינבוק ובעצם הם בדקו מה קורה באנשים שלא הגיבו כראוי לדופיקסנט מה קרה כשהם עברו לרינבוק והם כן רואים שיפור במדדים והגעה לתוצאות הרבה יותר טובות.

דובר: X מה שאני אומר בעצם שיש פה עניין בסופו של דבר נושא של A8/9 שזה נושא כלכלי, כי מדובר פה בסך הכל במצב שבו אנחנו מאפשרים שימוש בתרופות והכללה בתוך הסל עם היגיון קליני ועם עדויות.

דובר: אוקי. X בבקשה.

דובר: אני חושב שהבקשה היא מאד הגיונית ועושה צדק למטופלים שאין להם שב"ן, כי מה שקורה היום שרק מי שיש לו שב"ן לפחות ב-X וגם ב-X יכול לקבל את הרינבוק, ורק לעשות כאן סדר מבחינת התרופות. הרינבוק יותר יעיל והוא למעשה התרופה הכי יעילה ל-atopic dermatitis ו-80% כמעט מהאנשים יגיבו לזה אבל זו תרופה עם תופעות לוואי מסוכנות כך שלא סביר שרוב הרופאים יבחרו בתרופה הזאת כקו ראשון. בדופיקסנט כבר יש המון ניסיון כבר באסטמה וזו תרופה שהיעילות שלה היא מגובה גם כן וקצת פחותה מהרינבוק אבל הרבה יותר בטוחה. הטיפול הזה כבר נמצא בסל, אז זה רק לעשות כאן קצת סדר בקווים שזה נראה לי הגיוני ועושה נכון לחולים שאין

להם שב". כפי ששמעתם חלק מהקופות כבר נותנים את זה כקו טיפול נוסף וחלק לא. זה לא תקין. מי שלא הגיב לדופיקסנט יש סיכוי שהוא כן יגיב לרינבוק. אז למה לא? אם שניהם בסל אז למה לא לשנות את המהלך הזה? זה עושה היגיון. לגבי הנושא השני של העברה מפוטותרפיה לדופיקסנט צריכים לזכור שתרופות של קו ראשון הן לא תרופות אינוסנטיות. כלומר, אין כאן הוכחה שיש סיכון יתר בדופיקסנט מעל ציקלוספרין או סלסט או כל התרופות האחרות. כנראה זה יותר עניין כלכלי ואני לא יודע אפילו מה החישוב הכלכלי, זה לוועדת משנה. אבל כל התרופות שאנחנו שמים אותן עכשיו קו ראשון הן דורשות מעקב צמוד ורמות בדם וזה הרבה יותר מורכב מהדופיקסנט וכנראה הם פחות יעילים מהדופיקסנט, הדרמטולוגים מעדיפים לתת את הדופיקסנט כנראה בצדק מבחינת המטופל. אז לדעתי כאן כן צריך לעשות סדר וזה גם ההמלצות של האיגודים בחו"ל וזה מקובל כקו ראשון אחרי כישלון של טיפול טופיקלי. אני חושב שהבקשה כאן מאד הגיונית ואני בעד לקדם אותה. גם בנושא של הרינבוק וגם בנושא הפוטותרפיה.

דובר: אני רוצה לשאול אותך משהו לחדד. אני רוצה רגע לגעת בנושא הקווים המקדימים. מה שאתה בעצם בא ואומר אפשר את הדופיקסנט להעביר בגלל הניסיון שהצטבר על הבטיחות שלו וכו', אתה מתייחס אך ורק לדופיקסנט ואתה לא מתייחס לרינבוק?

דובר: כשל על פוטותרפיה?

דובר: לא. אני אומרת הרי יש פה המון בקשות. יש פה בעצם שתי קבוצות של בקשות. הבקשה האחת היא הקדמת הקווים האלה, כלומר לאפשר אותם לפני קווים אחרים הקיימים היום בסל. אני רק רוצה לחדד להבין מה X התכוון. לגבי הנושא השני זה לאפשר עוד קו טיפול אחד. אז אני הבנתי שאתה אומר עוד

קו טיפול אחד ואני חושבת שזו גם רוח הדברים של החברים. לגבי הקדמת

הקו אתה מדבר אך ורק על הדופיקסנט?

דובר: רפואית אני חושב שאת צודקת וזה צריך להיות לדופיקסנט בגלל שיש לו יותר

בטיחות. אבל אם אנחנו מאשרים את הרינבוק ואת הדופיקסנט באותו הקו אז

אני לא יודע איך נבדוק את זה. זה קצת מסובך מבחינת התנהלות. אבל כן

רפואית אני חושב שאת צודקת.

דובר: אוקי. בבקשה X.

דובר: אני לא זוכרת למה הכנסנו את הרינבוק כקו מקביל לדופיקסנט.

דובר: כי הוא הראה יעילות והמחקרים הראו יעילות טובה יותר וזה היה B7 ללא

תוספת עלות, הוועדה לא השקיעה כסף בלהכניס אותו.

דובר: אוקי. אני חושבת שאנחנו אומרים דברים שהם סוג של כלל אצבע לגבי טיפולים

סיסטמיים ביחס לתרופות אימונו-ביולוגיות. זה אמירות שהן נכונות למעשה

למחלות אוטואימוניות רבות ואנחנו בשלב הזה, בשלב שאנחנו אמורים

להתייחס לדאטה והייתי רוצה להתייחס לדאטה גם בהקשר של ה-, למרות

שאני גם יודעת עקרונית שתרופות סיסטמיות הדורות שהשתמשנו בהם לפני

עשרות שנים ולכאורה רמת הבטיחות שלהן יותר נמוכה. האמירה שכן זה ככה

וזה הגיוני, בעיניי זה לא מספיק על סמך ההיגיון. בייחוד שזה.

דובר: אוקי.

דובר: אני רציתי להיות בטוחה שאני מבינה. לגבי הרינבוק מבוקש בסך הכל להסיר

את המגבלה של או/או?

דובר: נכון.

דובר: נכון? זה מה שמבוקש לגבי הרינבוק.

- דובר: נכון.
- דובר: ולגבי הדופיקסנט מבוקש לבטל בעצם סוג של הקדמת קו בכלל.
- דובר: נכון.
- דובר: לקו ראשון. זה בעצם ההבדל?
- דובר: נכון.
- דובר: יש לגבי דופיקסנט כמה בקשות.
- דובר: נכון. גם מבקשים או/או וגם להקדים קו.
- דובר: וגם את האופציה של להוסיף פוטותרפיה כקו.
- דובר: כן ולהכניס את הפוטותרפיה כטיפול סיסטמי קודם. זה בעצם ההבדל מבחינת ההתוויות המבוקשות?
- דובר: נכון אבל אם זה או זה או זה כרגע, אז כל שינוי בקווים משליך על השני, בגלל זה היה חשוב לי להבין את X לראות מה המשמעות ואיך הוא מסתכל על זה קלינית.
- דובר: מבחינת הטיפול הטופיקלי, שזה הקו הראשון אני מבינה נכון? כן. זה נחשב כקו ראשון ואחריו רוצים להקדים את הדופיקסנט או לפני מתן ציקלוספורין סיסטמי?
- דובר: הם שמים את הטיפולים הסיסטמיים יחד עם הדופיקסנט, למי שמועמד לטיפול סיסטמי יוכל לקבל עוד.
- דובר: הכוונה שלי p.o או i.v? או שאנחנו מדברים גם טופיקל טיפול סיסטמי?
- דובר: לא. ה-P.O זה כאילו אחרי הטופיקלי.

דובר: אז כאילו קו שני אחרי הטופיקל. זו הבהרה אחת. השניה, אחרי הפסקת טיפולים הרי לפעמים יש relapse של המחלה, האם יש לנו השוואה בין החומרים השונים על ה-relapse אחרי הפסקת הטיפול? שזה גם יכול להיות שיקול בבחירת הטיפול.

דובר: את מדברת בין הטיפולים הסיסטמיים לדופיקסנט?

דובר: כן.

דובר: לא. אין לנו השוואה מהבחינה הזאת. אנחנו יודעים פשוט ממטא אנליזות לפי מחקרים שונים.

דובר: יעילות הטיפול. אני אומרת לפעמים אחרי הפסקה במחלות האלה לפעמים יש relapse, השאלה האם יש הבדל ב-relapse ומי נותן אפקט שהוא יותר ממושך אחרי הפסקה? שזה גם חלק מהיעילות ומניעה של קו שני וקו שלישי.

דובר: לפי מטא אנליזות הדופיקסנט ומעכבי הג'ק הם אלה שבעצם נותנים את התוצאות הטובות יותר. אבל אין השוואה שהיא ראש בראש או שממש אפשר לבחון את זה אחד מול השני.

דובר: אפשר לפנות למומחים בשאלה הספציפית הזאת לגבי relapse לאחר הפסקת טיפולים?

דובר: את מתכוונת הפסקת טיפולים אחרי דופיקסנט ורינבוק או הפסקת טיפולים מול הקווים שקיימים היום?

דובר: גם מול הקווים הקיימים היום. אני חושבת שזה מאד חשוב להחלטות שלנו.

דובר: אוקי. X בבקשה.

דובר: אני מרגישה שאין לי מספיק מידע כדי לקבל את ההחלטה על פוטותרפיה או על הקדמת הקו, אני כן חושבת לאור מה ש-X אמר שהרינבוק מראה עליונות

על הדופיקסנט אבל בגלל תופעות הלוואי וגם מה שאתם מתארים שהרופאים דה פקטו רושמים דופיקסנט זה אומר למעשה שרינבוק לא ממש נכנס בגדול. בעצם דה פקטו זה אומר שאף אחד, שלא הרבה אנשים מקבלים היום רינבוק.

דובר: אנחנו לא בדקנו את זה מספרית. זה מה שאומרים פה נציגי הקופות בדיון.

דובר: נכון. מה שאומרים נציגי הקופות ומהלוגיקה ש-X העלה. הם לא יכלו כי היה או או וכי הרופאים מעדיפים לרשום דופיקסנט בגלל פרופיל תופעות לוואי העדיף, לכן אני חושבת שלעניין הסרת המגבלה, אני חושבת שיש כאן מספיק מידע שמראה, שוב, על פי המידע שהתקבל כאן מהקופות דה פקטו נרשם דופיקסנט מהסיבות שעלו וזה אומר שרינבוק לא ניתן. רינבוק על פי החומר שאנחנו רואים פה כן מראה עליונות, זאת אומרת שמי שנכשל בדופיקסנט יש סבירות גבוהה שרינבוק, כן,

דובר: תופעות לוואי.

דובר: יש, בסדר, תופעות לוואי זה כבר לרופא לדבר עם הפציינט ולהגיד מה המשמעויות. לכן אני חושבת כי לעניין הסרת המגבלה יש כן מספיק אינפורמציה כדי להעלות ב-A8/9 אבל לגבי היתר כרגע אני לא הייתי מעלה, שזה בעצם אומר שוב, אני לא יודעת אם זה אומר לגבי קבלת ההחלטה. זה אומר להסיר גם רינבוק וגם דופיקסנט הייתי כרגע מעלה רק את הסרת המגבלה ולא את יתר הבקשות.

דובר: אוקי. התייחסויות? הסכמה? אוקי אז בבקשה X. אנחנו נעשה את הבירור ולאחריו יכול להיות שתחליטו שאתם רוצים משהו אחר לאור נתונים של ה-relapse וכו' אבל כרגע אפשר להתכנס להחלטה ש-X מציעה.

דובר: לגבי הדופיקסנט בהחלט כן כי גם הבטיחות היא יותר טובה, כשאומרים יעילות החולה אם הוא מגיב אז הוא מאה אחוז הגיב, מי שלא מגיב הוא כנראה שהוא

אולי יגיב לרינבוק אבל עדיין רינבוק צריך להיות קו שני ולא קו ראשון. זאת הכוונה.

דובר: על זה X אמרה.

דובר: כן. לפי מה שהקופות מתארות זה מה שדה פקטו קורה. שהרינבוק הוא הקו הבא אחרי.

דובר: לבטל את ההכללה של או/או. זה אנחנו מעלים הלאה כ-A8/9 ולגבי כל שינוי מגבלות הקווים וכו' כרגע אנחנו נדרג A8 ונראה אחר כך בהמשך נעשה את הבירורים האם יש מקום לשנות את ההחלטה. X בבקשה.

דובר: אני חושב שזה צריך להיות A8 + לדעתי כי בכל זאת אפשר לכמת די בקלות את כמות החולים שמקבלים פוטותרפיה כדי להבין, כי המשמעות היא להגיד חולה שקיבל כבר פוטותרפיה ונכשל שבמקום שאנחנו נביא אותו דרך סלסט או תרופות אחרות, אנחנו נביא אותו לדופי, שזה בעצם מה שהאיגודים רוצים ואלה ההמלצות הבינלאומיות. ניתן לכמת את זה ולראות כמה זה.

דובר: זה לא יעלה את מספר האנשים שיעשו פוטותרפיה אם ניתן להם אופציה לא לקבל טיפול סיסטמי?

דובר: בכל מקרה זה טיפול סיסטמי, רק איזה טיפול סיסטמי הם יקבלו.

דובר: זה לא טיפול סיסטמי פוטותרפיה.

דובר: לא. ברור.

דובר: זה שהם רוצים שנכליל את זה תחת הגדרה, זה לגמרי טופיקלי בעיניי.

דובר: אבל אז למעשה היום מסלול של חולה יהיה קודם כל טיפול מקומי כמובן ולאחר מכן הוא יצטרך לעבור פוטותרפיה.

דובר: לא. הוא לא חייב. זה לא נמצא בהתוויות שהוא חייב. הוא יכול ללכת ישר לטיפולם תרופתיים ולא לעשות פוטותרפיה והוא יכול ללכת לפוטותרפיה ולא להתחיל עם טיפול תרופתי.

דובר: לא. זה הבנתי. אבל אם הוא הולך לפוטותרפיה כי הוא לא רוצה אני לא יודע את הציקלוספורין ואז הוא יצטרך לאחר מכן לעשות ציקלוספורין ורק אז להגיע לדופיקסנט.

דובר: נכון.

דובר: זה מה שהם מבקשים לבטל.

דובר: כן. למה לא לבדוק עלות לפחות של המהלך הזה?

דובר: בבקשה.

דובר: לכאורה מה ש-X מציע הוא הגיוני אבל יש פה בעיניי איזה שהיא שבירת תהליך או עוד חשיבה או אינדיקציות שהן כחוט השני בסל והקדמה של טיפולים ביולוגיים על פני טיפולים קונבנציונאליים, ואני חושב שזה הרבה יותר עמוק מאשר לקבל החלטה רק במקרה הזה. אני מציע מאד להיזהר מכזה דבר.

דובר: אני פשוט חשבתי שכנראה רופאי העור רואים את הדופיקסנט כקו לפני הרינבוק למרות שאחד ניתן P.O ולכאורה הרבה יותר נוח לחולה והשני בזריקה, לדעתי זה גם מה שצריך לקרות במציאות כי זו תרופה יעילה עם מעט תופעות לוואי יחסית לרינבוק וזה צריך להיות הקו הבא. אבל אני מבינה מ-X שאי אפשר להכתיב את זה כי עכשיו זה או/או אז אי אפשר להחזיר את זה אחורה, אבל זה מה שהיה צריך לקרות בעולם.

דובר: אבל מה שהקופות מתארות זה מה שקורה במציאות.

דובר: נכון. נקווה שזה מה שימשיך.

- דובר: ברגע שתבטל את המגבלה זה דה פקטו מה שיקרה גם בלי שתכתוב את זה.
- דובר: אז אני מסכמת אני חושבת ש-,
- דובר: עצם ביטול המגבלה דה פקטו ייצר מצב של קו ראשון וקו שני.
- דובר: אז אני חושבת שכן כדאי לבטל את ה-א/או ואני נוטה לחשוב שהפוטותרפיה צריך להיות קו ובאמת כדאי לבדוק כמה משתמשים בזה בכלל.
- דובר: אז אנחנו נבדוק גם לגבי הפוטותרפיה וגם לגבי ה-relapse שהתבקשנו וגם בהיקף המטופלים של פוטותרפיה בהתוויה. נבדוק. אנחנו נחזור אליכם עם העדכונים ואז תראו אם אתם רוצים להמשיך ולשנות. אנחנו עוברים לתכשיר הבא. סיבינקו. עמוד 2403. גם הוא ל-atopic dermatitis בבקשה X.
- דובר: כן, 2403 יש לנו את הסיבינקו. פה מבחינת מה שביקשו פה זה בעצם או שזה נכנס כמו דופיקסנט ורינבוק זאת אומרת שתהיה עוד אופציה לתרופה שלישית או/או/או, או אם מבטלים את המגבלה שזה יהיה בעצם כקו נוסף אחרי. הם גם ביקשו להקדים קו. אז יש פה בעצם, אז הם לקחו את כל האופציות של כל הדברים.
- דובר: או ראשון או מתקדם או/או או לבטל את ה-א/או.
- דובר: אז בעצם סיבינקו זה מעכב ג'ק 1 – מבחינת ההוכחות שיש לנו בחומר אז יש לנו את מחקר ג'קמונו 1 עם ג'קמונו 2 וזה שני מינונים שניתנו מול פלצבו למשך 12 שבועות שהראו שיפור בהשגת עור נקי גם בגרד וגם ב-EC 75 בשבוע 12 לעומת פלצבו. יש מחקר השוואה מול דופיקסנט ופלצבו שכלל 838 חולים למשך 16 שבועות. אחוז החולים שהשיגו מדד של IGA 0 או 1 עור נקי או כמעט נקי לפי הערכת הרופא עם ירידה של שתי יחידות מערך הבסיס בשבוע 12 היה 36.6% בקבוצת הסיבינקו 100 מ"ג ו-48.4% בקבוצת הסיבינקו 200 מ"ג לעומת 36.5% בקבוצת הדופיקסנט ו-14% בקבוצת הפלצבו. אחוז

החולים שהשיגו EC 75 בשבוע 12 היה 58.7% בקבוצת הסיבינקו 100 מ"ג ו-70.3% בקבוצת הסיבינקו 200 מ"ג, לעומת 58.1% בקבוצת הדופיקסנט ו-27.1% בקבוצת הפלצבו. עוד פעם נראה כאילו המינון של ה-200 מ"ג הוא מביא בעצם לתוצאות גבוהות יותר ושני המינונים הם בעצם יותר גבוהים, מביאים תוצאות יותר טובות מהדופיקסנט ובטוח שגם יחסית לפלצבו. מדברים על תגובה מהירה ורחבה בחולים עם atopic dermatitis ויש מחקר שהוא לקראת פרסום שמדבר על אותו המחקר ועל תוצאות המחקר בשבוע 16 וגם פה נראה שמבחינת ערכים של EC90 בשבוע 16 אז בסיבינקו 200 מ"ג זה הערך הגבוה ביותר הביא ל-89% לעומת 38% ב-100 מ"ג, 38.8% בדופיקסנט 300 מ"ג ו-11.3% בפלצבו. זאת אומרת גם במחקר שעומד להתפרסם גם בשבוע 16 יש שיפור גם בעור נקי וגם באיכות החיים וגם במדד הגרד. יש בחומר גם מחקר בצעירים אבל הסיבינקו נרשם בישראל בסוף רק למבוגרים אז לכן אין טעם להציג אותו. יש מחקר תווית פתוחה שבא לבחון את אובדן התגובה עד שבוע 52, אובדן תגובה הכוונה לאובדן של 50% מתגובת ה-NC או יותר שהושגה בשבוע 12 ואובדן בעצם העור הנקי. האובדן התרחש ב-77.5% במטופלים מקבוצת הפלצבו לעומת 39.6% בקבוצת הסיבינקו 100 מ"ג ו-16.5% מקבוצת הסיבינקו 200 מ"ג. ההסתברות לחוות התקלחות היה 80.9% בקבוצת הפלצבו לעומת 42.6% בקבוצת הסיבינקו 100 מ"ג ו-18.9% בקבוצת הסיבינקו 200 מ"ג. אז פה עוד פעם נראה שהסיבינקו 200 מ"ג הוא הרבה יותר טוב גם מבחינת איבוד תגובה. מחקר ראש בראש מול דופיקסנט בעמוד 2412 נעשה ב-727 מטופלים ל-26 שבועות ושיעור גדול יותר של חולים מקבוצת הסיבינקו השיג תוצא עיקרי לשיפור בגרד בשבוע 2 יחסית לדופיקסנט, 48% לעומת 26%. גם במדד ה-EC90 בשבוע 4 -29% בסיבינקו לעומת 15% בקבוצת הדופיקסנט. מטא אנליזה כבר הצגתי לכם במחקרים הקודמים שגם מעכבי ג'ק וגם הדופיקסנט הם בעצם חלופות

טובות וראויות לטיפול ב-atopic dermatitis מתון עד קשה, מבחינת הגיידיינס ה-NICE גם פה כמו הרינבוק גם כן דומה ביחס לסיבנקו מבחינת מתי לתת את זה, אחרי מיצוי קו סיסטמי אחד. יש לנו חוות דעת של פרופ' X שאומרת שנכון להיום שני תכשירים מאושרים לטיפול סיסטמי קו שני, דופיקסנט ניתן בהזרקה תת עורית אחת לשבועיים ורינבוק שניתן באופן פומי. במסגרת הסל החולה רשאי לקבל אחת משתי התרופות אך בשל האופי הכרוני של המחלה והטיפול הנדרש למשך שנים רבות חשוב מאד לאפשר ארגז כלים גדול יותר שמתוכו יוכל הרופא להתאים בצורה מיטבית את הטיפול לכל מטופל ולכן חשוב להוסיף גם את הסיבנקו לסל התרופות, מעכב ג'ק אחד שהוכיח יעילות גבוהה בטיפול פומי פעם ביום, נרשם ואושר במדינות רבות ומביא להקלה מהירה בגרד ובשיפור במדדי איכות החיים ופרופיל בטיחות טוב. מבחינת ה-FDA התרופה נרשמה בינואר 2022 וב-EMA היא נרשמה בדצמבר 2021. כמו שאמרתי גם פה ה-NICE בעצם זה דומה למה שהוצג לגבי רינבוק מבחינת הקו הטיפולי. המלצת האיגוד הישראלי לרפואת עור דירג את זה 6/12: "התכשיר המוצע הראה יעילות ניכרת במחקרי פאזה שלישית והראה עליונות על דופיקסנט במחקרים השוואתיים ישירים ובמחקר נוסף הראה יעילות ניכרת בחולים שאיבדו תגובה לדופיקסנט, מיקום ברצף הטיפולי זהה לדופיקסנט ולרינבוק". והאיגוד הישראלי לאלרגיה אותו דבר, מדבר פה על מה שחשוב זה לבטל את ההגבלה והם רושמים פה שבעצם היעילות של רינבוק בעצם דומה לסיבנקו אז מבחינתם הם כאילו אמורים להיות באותו. לגבי הבטיחות, זה מעכב ג'ק וגם פה אזהרת הבטיחות היא אותו הדבר כמו רינבוק. זה אותן אזהרות. EMA החליטה להתייחס לכל מעכבי הג'ק כקלאס אפקט וכל האזהרות מתייחסות לכולן.

דובר: וצריך להגיד שפה בארץ החליטו בהקשר הזה לאשר רק למבוגרים כי יש סיכוי פוטנציאלי לפגיעה בגדילת עצם במתבגרים. אוקי. בואו נפתח להתייחסויות. איך אתם רוצים להתייחס לתכשיר הזה? בבקשה X.

דובר: יש פה עושר של אמצעים שהוצגו היום שלושה לפחות, בכולם המכנה המשותף אם אני לא טועה למעט אחד הרינבוק לעומת ה-, יש אחד, אני חושב שבסוף הרי לא ייכנסו השלושה, לכן השאלה.

דובר: שניים כבר נמצאים בפנים.

דובר: בסדר. רגע. מצד שני יש לכל אחד לחוד יעילות מוכחת עם פרופיל בטיחות בעייתי כזה ואחר. לכן לדעתי צריך להשליט סדר במחלה הזאת במובן של בדיקת עלויות ולתת אופציה, והשארה של קבוצה אחת שהיא זה לוועדת המשנה כרגע לדעתי, התרופה הוכיחה את עצמה בעיקרון לפי הקריטריונים שאנחנו בודקים את התרופות כיום היא צריכה לעבור. אבל מתוך העושר של האמצעים שקיימים במחלה הזאת חייבים להשליט פה איזה שהוא סדר שיאפשר לראות מה זה B7 ובדיקת עלויות ומה נותן באמת קו נוסף למי שנכשל. אני בינתיים מבולבל בעניין. אם מישו יכול לעשות לי סדר אני אשמח.

דובר: אני יכולה לעשות סדר. בעיקרון, עוד הפעם, הדופיקסנט והרינבוק נמצאים כיום בסל. או/או זאת המגבלה שנכנסה שנה שעברה זו או/או.

דובר: מי שקיבל ולא הגיב, לא יכול לקבל את השני?

דובר: זה מה שהעלינו כ-A8/9.

דובר: זה הביטול הגבלה. אבל הסיבינקו פה מוגש בעצם כתכשיר נוסף שנרשם והוא גם כן מעכב ג'ק והוא ביעילות שדומה בעצם לרינבוק שנכנס שנה שעברה והוא עוד פעם להחלטתכם אם הוא יכנס.

- דובר: הבקשה להוסיף אותו כ-או/או/או.
- דובר: נכון. או כקו נוסף יחד עם ביטול ההגבלה. הוא רוצה להיות כמו רינבוק.
- דובר: נראה לי שהלקח מהדיון הקודם הוא שאנחנו לא צריכים לייצר מצב של או/או/או ושנה הבאה להיות בדיון כזה שבו אנשים בוחרים באחד ואנשים עם מימון כזה או אחר מצליחים לקבל את האחרים ואלה לא. יותר נכון לעשות בעיניי לפחות, בהקשרים האלה, לקבל החלטה על איזה שהוא רצף ואיזה שהם קווים ולא להכניס אותם לפלונטר שבדיוק איתנו התמודדנו לפני חמש דקות בשיחה. אז אני לא אומר שלא צריך להעביר את זה אבל אני אומר שכל הדבר הזה צריך להיות בדיון עם סדר ברור למה ההצעה שוועדת המשנה והמומחים ממליצים איך לנהל את הדבר הזה ולא לייצר עוד בלגנים של או/או/או וזו דעתי.
- דובר: הם אמרו פה מה הם רוצים. הם רוצים לייצר עוד קו נוסף וזה מה שחשוב להם.
- דובר: אין בעיה.
- דובר: המשמעות של זה שלא יהיה או/או הם לא רוצים או.
- דובר: לא אבל פה זה לא, שניה פה אחת האפשרויות להכנסה זה להכניס פה או/או נכון?
- דובר: נכון. כי זה מה שקיים היום.
- דובר: מעולה אז מעבר לדיון הקודם שאמרת אז שאנחנו רוצים דה פקטו דרך ביטול המגבלה לייצר שני קווים במציאות כי זה מה שאנחנו למדים מהקופות שקורה בפועל, כאן אנחנו צריכים לוודא כי לא יהיה מצב שבו יש אדם שהוא עושה בחירה אחת ובגלל שאין לו שב"ן או מימון אחר או לא יכול לאחר מכן להשיג

את התרופה השניה, ולאדם שכן יש מימון כן מצליח לעשות את זה קו שני, להסדיר את הדבר הזה על מנת שיהיה תהליך מסודר לכולם. זו דעתי.

דובר: אוקי. X את רצית להגיד משהו? אחרי זה X ואחרי זה X. ואחרי זה X.

דובר: מבחינת מחקרים יש לנו פאזה 3 והיעילות היא קיימת ואם אנחנו נתייחס למעכבי ג'ק כקבוצה כקלאס אפקט עם הבעיה של הבטיחות אז זה צריך להיות B7 עם בדיקת עלויות ובאותו הקו של הרינבוק.

דובר: בדיוק.

דובר: אני מתנצל רגע אני רוצה רגע לחזור לדופיקסנט ולרינבוק ולדיון שנעשה. בסופו של דבר נעשתה בדיקת עלויות B7 ונראה שבסך הכל יש פה אקוויולנט מבחינה כלכלית של שתי התרופות ויש פה החלטה רפואית במה להשתמש. רוב הרופאים נוטים להשתמש בדופיקסנט אבל יש כאלה שלא. אבל למה לנו לבטל את ההחלטה הרפואית? בהנחה שלי וצריך לבדוק את זה ולתקף את זה שזו אותה עלות, הם לא צריכים לעשות את הדירוג שאנחנו נקבע אותו שדופיקסנט ראשון ורינבוק שני ומי שמשתמש ברינבוק כראשון אנחנו החלטנו בשבילו שהוא לא יכול להשתמש בדופיקסנט. למה? ככה. כי החלטנו.

דובר: כי אז אתה לא יכול להכניס את זה כ-B7 ובדיקת עלויות. אפשר לקבל את מה שאתה אומר אבל אז זה אומר לשים כסף על זה.

דובר: ההנחה שלי ש-B7 נעשה כבר.

דובר: לא. נעשה בדיוק בגלל שזה היה או/אם זה לא היה או/אז זה לא היה. היה תוספת עלות.

דובר: בדיוק.

דובר: הסיבה היחידה שזה הצליח להיכנס כ-B7 כי זה היה או א. אחרת אם היו מקבלים גם וגם ואז זה לא בסכום אפס.

דובר: מה שאפשר לבוא ולעשות אם רוצים לחבר את זה להחלטה הקודמת זה לבוא ולומר אנחנו מבטלים את ה-"או" בין הדופיקסנט לבין אחד ממעכבי הג'ק ואז מה שאפשר לעשות זה לאפשר להם שיהיה או רינבוק או ג'ק, ובתוך הג'ק או זה או זה.

דובר: נכון.

דובר: דופיקסנט ועוד קו ובתוך הקו הזה או רינבוק או סיבינקו.

דובר: זה מה שצריך.

דובר: בבקשה X. סליחה.

38

דובר: אני רוצה להתייחס להערה שלא נכון להכניס או/א. אני חושבת שאנחנו יכולים וצריכים לסמוך על המומחים וזה מה שעשינו בשנה שעברה. אנחנו סומכים על הקלינאים שיבחרו נכון למטופלים שלהם את הקווים וייתחסו ומתייחסים גם ליעילות וגם לבטיחות, זה שאפשרנו בעצם מה שעשינו בשנה שעברה בלי תוספת תקציב אפשרנו יותר אופציות וזה נראה לי בסדר ונראה לי משהו שאפשר להמשיך בו. אני מסכימה שהפעם אנחנו רוצים להכניס מעכב ג'ק מול מעכב ג'ק אבל אני לא חושבת,

דובר: מה את מציעה? B7 ובדיקת עלויות?

דובר: ביחס ל-?

דובר: לרינבוק. אז אני מסכמת את הדיון בשלושת התכשירים האלה: ההחלטה שלנו היא להעלות ב-A8/9 תוספת קו של דופיקסנט וקו של מעכבי ג'ק בנוסף, גם אחד כזה וגם אחד כזה, בתוך הקו של מעכבי הג'ק יהיה או רינבוק או סיבינקו

להחלטה של הרופא המטפל. אנחנו נמשיך הלאה. X תמשיכי בבקשה. הסיכום הוא לגבי שלושת התכשירים, אוקי. רק הבהרה. אוקי בסדר.

דובר: סיבינקו את כותבת B7 ובדיקת עלויות.

דובר: נכון B7 ובדיקת עלויות. הלאה.

דובר: הגענו ל-זולאייר עמוד 2427. בעצם זולאייר נרשם ב-2005 לאסטמה אלרגית וב-2014 לאורטיקריה כרונית. שתי ההתוויות נמצאות בסל וב-2020 הוא נרשם גם לטיפול ברינוסינוסיטיס כרוני, והוא לא בסל, בהתוויה הזאת הוא נמצא בשב"ן. בעצם כאן מוגש לשינוי הקריטריונים להכללה באורטיקריה כרונית. בעצם במסגרת ההכללה בסל בחולים כרוניים שמחלתם עמידה לטיפולים אחרים במשך 6 חודשים ואני מדגישה את ששת החודשים. עמידות לטיפולים אחרים תוגדר ככישלון במינון מוגבר של אנטיהיסטמינים פי 3 עד 4 מהמינון המקובל ושני קורסים טיפוליים עד 10 ימים כל אחד של קורטיקוסטרואידים סיסטמיים וטיפול קו שלישי אחד של ציקלוספורין מונטולוקסט שזה הסינגולר או חולה שאינו יכול לקבל אף אחד משני הטיפולים האלה. אז בעצם מה מהות הבקשה פה? אז נכון להיום הטיפול ב-זולאייר בישראל לפי סל הבריאות מתחיל לאחר שישה חודשים מיום האבחנה ולאחר כישלון באנטיהיסטמינים עד מינון של פי 4. שני סבבים של קורטיקוסטרואידים סיסטמיים ולפחות כישלון או ב-ציקלוספורין או ב-מונטולוקסט. הצורך להמתין חודשים לאחר כישלון באנטיהיסטמינים על מנת לקבל את ה-זולאייר פוגעת משמעותית באיכות חייהם ובמצבם הנפשי של מטופלים רבים ואינו עולה בקנה אחד מול המלצות האיגודים לשנת 2021. בעצם הבקשה פה נועדה לקצר את הזמן שבו מטופלים נשארים ללא מענה טיפולי לשלושה חודשים. אז מה ההתוויה המבוקשת? חולים באורטיקריה כרונית ספונטנית שמחלתם עמידה לטיפולים אחרים במשך שלושה חודשים במקום שישה חודשים. טיפול

באנטיהיסטמינים עם מינון רשום ועד הגעה למינון מוגבר של פי 3 ו-4 מהמינון המקובל, שזה על פי המלצות של האיגודים משנת 2021 למשך 2-4 שבועות מרגע תחילת מתן האנטי-היסטמינים והם רוצים להוריד את התנאי המקדים של מתן ציקלוספורין ומונטולויקסט מאחר ולפי ההמלצות הטיפוליות ה-ציקלוספורין המקום שלו בעצם בא אחרי ה-זולאייר ולא לפני, והמונטולויקסט בכלל כבר לא נמצא בהנחיות משנת 2018 בגלל עדויות נמוכות ליעילות. אז אורטיקריה כרונית ספונטנית זה בעצם הופעה של גרד ופריחה עורית אנגיואדמה למשך זמן העולה על שישה שבועות ללא טריגר ברור. אצל חלק מהמטופלים יש החמרות שיכולות להוביל לאשפוזים והתלונה המרכזית של החולים זה גרד בלתי נלאה המפריע למהלך החיים בזמן שינה ובזמן פעילות או עבודה והיא יכולה להימשך חודשים ספורים עד שנים רבות בין חצי שנה ל-5 שנים, עם מקרי קיצון של זמן ממושך מאד, בחלק מהמקרים היא תעלה ותחזור שוב בהמשך החיים. אז מה בעצם החולים מקבלים היום למחלתם? כאמור קורסים קצרים של סטרואידים סיסטמיים, טיפול באנטי-היסטמינים וגם תרופות כמו ציקלוספורין ומונטולויקסט ואז אחרי שהם מיצו את כל הטיפולים האלה אחרי 6 חודשים הם זכאים לקבל את ה-זולאייר וזה בעצם מה שקורה היום. אז מבחינת העדויות שיש פה בחומר, יש פה את המחקרים שהוצגו שזה נכנס לסל בשנת 2015, ואני לא אעבור עליהם כי כל הבקשה הזאת היא בעצם מבוססת על הגיידליינס. המחקרים שהיו הם היו גם מחקרי עולם אמיתי וגם מחקרים מול פלצבו וגם מחקר בטיחות, אבל יש לנו כבר ניסיון עם התרופה לאורך שנים. מבחינת הקריטריונים שלה להכללה של המחקרים הם תואמים בעצם את ההנחיות הקליניות שהטיפול ניתן אחרי שטיפול ב-אנטי-היסטמינים לא הוביל לשליטה במחלה גם במינון של עד 4T במשך שישה שבועות.

במחקרים, תסתכלי על אוכלוסיות הנבדקים, זה שישה חודשים.

דובר:

דובר: לא. נכון הם סבלו מהמחלה שישה חודשים אבל מבחינת הטיפול ב-אנטי-היסטמינים הם היו צריכים כאילו שישה שבועות כאילו טיפול ב-אנטי-היסטמינים טיפול קודם לפני שהם נכנסו למחקר.

דובר: זה לא הגיוני.

דובר: אבל, אוקי, שניה אני רוצה להגיע לקווים המנחים. אז אמרנו התכשיר רשום להתוויה משנת 2014 והוא בסל משנת 2015 ולגבי הקווים המנחים שיצאו גם קיבלתם את הקווים המנחים בנפרד נשלח אליכם במייל אז בעצם ב-2014 כשנכנסה התרופה לסל אז בעצם ההנחיות אמרו קו ראשון אנטי-היסטמינים ואם אין שיפור אחרי שבועיים להעלות מינון אנטי-היסטמינים לעד פי 4 ואם אין שיפור בין שבוע ל-4 שבועות אפשר לתת כקו שלישי את ה-זולאייר, את אומאליזומאב, זאת אומרת שהוא תמיד היה פה אחרי ה-אנטי-היסטמינים אחרי מינון כאילו מוגבר ואז ה-ציקלוספורין הוא בעצם הופיע כקו שלישי אחרי זולאייר הלויקוטריאן, שזה היה בהנחיות 2014. ב-2018 ההנחיות שבעצם נתמכות פה על ידי ארגוני האלרגיה והאימונולוגיה והדרמטולוגיה באירופה, הם הוציאו עדכון והם אמרו שמתן של אנטי-היסטמינים מהדור השני במינון הרשום כ-2-4 עד שבועות אם אין שליטה במחלה אז לעבור לשלב 2 ולהעלות את המינון לעד פי 4, לעוד 2-4 שבועות ולמטופלים שלא הגיעו לשליטה עם אנטי-היסטמינים מומלץ לעבור לשלב 3 שזה אומינוזומאב הזולאייר תוך כדי בחינת היעילות ורק אם לאחר 6 חודשים של טיפול אין שליטה במחלה אפשר להפסיק מוקדם יותר בהתאם לשיקול הדעת של הרופא ולעבור ל-ציקלוספורין כשלב 4. בשנת 2021 הם עדכנו עוד פעם את ההנחיות והורידו את השימוש ב-אנטי-היסטמינים מהאזור השני ל-2-4 שבועות, כאילו בעצם זמן השימוש ב-אנטי-היסטמינים זה כולל עלייה במינון של עד פי 4 למשך 2-4 שבועות ואם אין שליטה מספקת במחלה להתחיל טיפול בזולאייר כשלב 2 כתוספת לטיפול

ב-אנטי-היסטמינים ובמקרה הצורך לקצר אינטרוולי מתן ולתת פעם בשבועיים במקום אחת ל-4 שבועות או להעלות מינון מ-300 מ"ג ל-600 מ"ג ואם לא הושגה שליטה תוך 6 חודשים או לפני ובמידה והתסמינים בלתי נסבלים יש לעבור לטיפול ב-ציקלוספורין בשילוב אנטי-היסטמינים, כלומר פה הזולאייר נמצא כקו שני והציקלוספורין אחריו והמונטלויקסט בכלל יצא מההנחיות ולא נמצא שם. לתת פה קורטיקוסטרואידים סיסטמיים רק במקרים של התלקחויות שזה עד 10 ימי טיפול, בנוסף ממליצים לבצע הערכה לגבי המשך טיפול או החלפת טיפול כל 3 עד 6 חודשים. למה הם עשו את זה? הם טוענים שמחקרים ב-אנטי-היסטמינים הראו כי התגובה ל-אנטי-היסטמינים מהירה ולכן אם אין תגובה תוך ימים ספורים לא תהיה תגובה גם לאחר שימוש ממושך ועל כן קוצרו הזמנים של השלב הטיפולי הראשון בהמלצות הטיפוליות לשנת 2021, ולגבי ה-ציקלוספורין שגם בהנחיות שלו מ-2014 וגם ב-2018 וגם 2021 תמיד היה קו טיפול אחרי זולאייר ובעצם ההמלצה מבוססת על כך ש-ציקלוספורין לא רשום ל-אורטיקריה והוא ניתן אופ לייבל והוא בעל פרופיל תופעות לוואי נחות יותר ובעל סבירות גבוהה יותר לתופעות לוואי ועל כן הוא מומלץ רק אם טיפול של אנטי-היסטמינים ואומיוילוזומאב לא עבד. אז זה מבחינת ההנחיות. המומחים נתנו לזה דירוג 7/12: מהות הבקשה של הסרת הגבלה של תנאי מקדים של מתן ציקלוספורין או מונטלויקסט על פי המלצות יש לתת ציקלוספורין לאחר כישלון בזולאייר והבקשה מתבססת על ההמלצות של האקדמיה האירופאית לאלרגיה שפורסמו לאחרונה, והאיגוד לאלרגיה קלינית נתן לזה דירוג 7/11 והם רושמים: כיום על פי הקריטריונים בסל יש לטפל ב-ציקלוספורין לפני מתן זולאייר. הקווים המנחים האירופאיים מצא שסינגלר לא יעיל ו-ציקלוספורין עקב תופעות לוואי אפשריות ניתן רק לאחר כישלון בזולאייר. כמו כן אנחנו מכירים בחולים קשים שאינם מגיבים ל-אנטי-היסטמינים במינון גבוה ונאלצים לקחת סטרואידים למשך מספר חודשים עד

שיחלפו שישה חודשי מחלה. תנאי ההכללה המוצעים על ידי האיגוד הישראלי, כאילו בעצם הם נותנים פה את הקריטריונים שלהם, חולי אורטיקריה כרונית ספונטנית שסובלים 6 חודשים ויותר ונטלו אנטי-היסטמינים במינון גבוה, $3/4$ כדורים ביום למשך חודש ימים ללא שיפור במצבם או מטופלים עם אורטיקריה כרונית מעל 6 שבועות אשר טופלו ב-אנטי-היסטמינים במינון גבוה 3-4 כדורים במשך חודשיים וקורס של קורטיקוסטרואידים למשך 7-10 ימים ללא הטבה במצבם. זהו בעיקרון. הבקשה הזאת מבוססת בעיקר על הגיידליינס.

דובר: ההנחיות הן מ-2021?

דובר: כן ההנחיות הן מ-2021 ומסגרת ההכללה בסל הינה 2014 וסך הכל יש פה התפתחות וצבירת ניסיון והתקדמות והתרופה הוכיחה את עצמה, אני חושבת שצריך להמשיך להעלות הלאה כעדכון הנחיות ל-A8/9. כן X.

דובר: משנים את כל המסגרת של ההכללה? משנים גם את הגיידליינס? הם אומרים שיש את התרופה שמקבלים רק אחרי זולאייר אז גם אותה?

דובר: הם אומרים להוריד את המונטלקסט ואת ה-ציקלוספורין לשים אחרי זולאייר ולצמצם את משך הזמן של הטיפול ב-אנטי-היסטמינים.

דובר: כאילו הבקשה היא לשנות את כל הקווים הטיפוליים?

דובר: יש פה המלצה של האיגוד לאלרגיה ואימונולוגיה על איזה קווי טיפול הם ממליצים ואני חושבת שהייתי הולכת איתם. הם אלה שמטפלים בחולים.

דובר: לא. כי זה משהו אחר. זה לא רק זולאייר. זה גם להעביר את מה שלפני זולאייר לאחר זולאייר.

דובר: את ה-ציקלוספורין. כן.

דובר: אוקי בבקשה X.

דובר: מעבר לזה, היו שם בסוף הדברים שלך הצגת שתי אפשרויות או שתי בקשות שונות, אחת מהן זה קבוצה שחולה במחלה במשך שישה חודשים אבל קיבלה טיפול במשך כחודש ימים והקבוצה השניה שדיברת.

דובר: 2-4 שבועות.

דובר: כן. אין בעיה. הקבוצה השניה אבל שדיברת עליה, אני מנסה רגע להבין. יכול להיות שלא צריך evidence במחקר עליה כי את אומרת זה ברור שיהיה אבל בסוף בכל המחקרים שאנחנו רואים אנחנו לפחות מה שאני מצליח לראות זה אנשים שכבר עוברים שישה חודשים במחלה. עזבי רגע את הטיפול שזה התנאי הקודם.

דובר: שישה חודשים במחלה זה בסדר,

דובר: אבל התנאי השני שציינת את יכולה לחזור עליו? הוא לא כלל את ה-, אמרת חודשיים במחלה עם?

דובר: אתה מדבר על מה שהמומחים אומרים?

דובר: כן.

דובר: הם אומרים או מטופלים עם אורטיקריה כרונית מעל 6 שבועות אשר טופלו ב- אנטי-היסטמינים במינון גבוה 3-4 כדורים ביום.

דובר: אז תת הקבוצה הזו, היא לא קבוצה שיש לנו לגביה מחקר וכל המחקרים הם לא עליה.

דובר: נכון אבל זה האיגוד, הוא הוסיף פה.

דובר: אז X כשאת אומרת להעביר מה את מתכוונת? ללכת עם האיגוד?

דובר: ללכת עם האיגוד אני חושבת שהאיגוד יש לו המון ניסיון והם מטפלים בתרופה

הזאת מ-2014 וגם אם אין לך את תת הקבוצה המדויקת זה עדיין חולים שמרבייתם נכללו בתוך המחקרים הקודמים. מה הרעיון פה? שחולה כזה לא תצטרך להעביר אותו מקווי טיפול אחד לשני שהיעילות שלהם כנראה היא יותר נמוכה ולהכניס אותם אחרי תקופה כזאת.

דובר: אני לא נגד. אם אתם אומרים שזה ברור, אני ראיתי שכל המחקרים מדברים על תת קבוצה אחת שהיא חולים שכבר חולים 6 חודשים במחלה והאיגוד אומר אחד התנאים זה בסדר על זה אין בעיה ולא נראה לי יש מחלוקת, לגבי התנאי השני ראינו ש-, אני לא יודע, תגידו אתם הרופאים האם זה דבר טריוויאלי.

דובר: הם יצרו פה באמת תת קבוצה חדשה.

דובר: כן אני מסכימה עם X. אני לא אומרת שלא. אבל אני חושבת שבכל זאת הניסיון כבר מדבר.

דובר: אני רוצה להביא לתשומת ליבכם את המייל הנוסף שקיבלנו לגבי ההנחיות הקליניות ששם הם שואלים שאלות ספציפיות ומוגדרות ולכל שאלה הם ניקדו את זה כהמלצה או כהצעה במידת החוזקה של ה-evidence להמלצות שלהן. כל השאלות האלה נכתבו ובאמת הם ממליצים על זולאייר כקו שני אחרי מתן של דור שני של אנטי-היסטמינים. אני חושבת שכדאי לנו ללכת עם זה. כי הם כבר עברו על ה-evidence והכל וזה מנוקד כבר.

דובר: צריך גם לקחת בחשבון שהחולה שמתחיל לסבול מהתופעה לא מגיע מיד לרופא. כלומר התנאי הוא שהוא סובל חצי שנה אבל הטיפול הוא אקטיבי יכול לקרות גם אחרי 4 חודשים. אז התנאי הוא שעברו 6 שבועות של טיפול במשהו שהוא הכי פחות עם תופעות לוואי.

דובר: X-X.

דובר: אני חושבת שכולנו מבינים שזה מאד הגיוני וגם שוב לא מדובר בתרופה חדשה ויש איתה כבר הרבה שנים של ניסיון. אני כן חושבת שבסוף זה מסוג הדברים שמכיוון שהם לא חדשים, זה פשוט יהיה בסוף עניין של עלות. ככל שנצליח להכניס את זה בעלות נמוכה אז זה יהיה הדבר הנכון לעשות, לסדר את הדברים בהתאם לניסיון של המומחים. ככל שאחר כך נראה שיש לזה עלות גבוהה, אז זה לא יהיה מספיק חשוב. אז כרגע צריך להעלות ונראה בהמשך.

דובר: אני מסכימה. X רצית להוסיף משהו או שזה מקובל? אוקי בבקשה.

דובר: אני חושבת שאחד הדברים היפים להסתכל בעמוד 2043 תראו מה קרה משנת 2015 להיום בעור מדירוג של 7/12, כלומר יש להם 12 טכנולוגיות היום, ב-2015 היו שישה, ולארגולוגים היו 2 טכנולוגיות ב-2015 יש להם 11. אז מצבנו לא כל כך רע מה שנקרא.

דובר: זה באמת המקום לבוא ולהזכיר שסל שירותי הבריאות במדינת ישראל הוא מהמתקדמים בעולם במימון ציבורי ובאמת נותן מענה של הטכנולוגיות הכי חדשות ואנחנו רואים את זה פה כל הזמן, שזה מגיע ורק נרשם ב-FDA ועוד לא הספיק להירשם וכבר זה נמצא על שולחן הדיונים של הוועדה. אנחנו עוברים הלאה. עמ' 2445. קליסירי. גם פה זה דיון על תנאי כי עדיין לא סיים את הרישום, אז אנחנו פה בדיון על תנאי. בבקשה.

דובר: אז בעצם מדובר בטירבניבולין, טיפול טופיקלי ב-באקטיניק קרטוזיס של הפנים והקרקפת. אקטיניק קרטוזיס זה בעצם נגע טרום סרטני שמהווה ביטוי תוך אפידרמלי ראשוני של התפשטות קרצינוציטים והוא בעל פוטנציאל להתקדם לקרצינומה של תאי הקשקש SCC. נגעים אלה שקרויים גם סולר קרטוזיס מהווים בעיה שכיחה בישראל ובמדינות רבות בעולם והם מופיעים בעיקר

באנשי בהירי עור שנחשפו זמן ממושך לשמש במהלך חייהם באזור העור החשוף, קרקפת, פנים וגב הידיים. מדובר בשלבים ראשוניים עם גבשושיות קטנות בעלות מרקם כשל נייר זכוכית ובהמשך הם מקבלים מראה קשקשי ויכולים להיות בגוונים והם בעצם בולטים על הגוון הטבעי של העור. זה בעצם הנגע הטרומה הסרטני הנפוץ ביותר של העור והוא הגורם השני למוות מסרטן העור בארצות הברית. הסיכון מחושב להתקדמות לכל החיים עבור מטופל עם נגעים של אקטיניק קרטוזיס הוא בין 3-10% והוא לא עובר בעצמו אלא אם כן הוא מטופל באמצעים תרופתיים או מוסר על ידי הרופא. בעצם השיטות הטיפוליות כוללות טיפול מקומי עבור נגעים מבודדים וטיפול שדה עבור אשכולות של נגעים שבעצם זה טיפולים מקומיים שמכוונים לנגעים מבודדים כוללים כריתה או שזה בעצם הליך כואב שמותיר הצטלקות. טיפול שדה יש לו יתרון של טיפול בו זמנית גם בנגעים שנראים לעין וגם בנגעים תת קליניים. בעצם טיפולי השדה שמאפשרים כיום כוללים מספר משחות ונכון להיום הטיפול בהן מוגבל בשל תגובות עור מקומיות חמורות, קורסי טיפול ממושכים וחוסר סבילות הטיפול. בעמ' 2446 בעצם מביאים לכם את כל הטיפולים שקיימים היום אבל לא כולם בסל ומי שנמצא סל הפונדיקס קרם 5% שבו תקופת הטיפול היא בין פעם לפעמיים ביום למשך 3-4 שבועות. זנאקטיב ג'ל לא נמצא בסל, בו הטיפול פעם פעמיים ביום למשך 60-90 ימים. כמו כן יש ההילדרה שגם לא בסל שמדובר על פעם ביום שלוש פעמים בשבוע למשך 4 שבועות. כמו כן יש את האפשרות להוציא את הנגע בהתערבות כירורגית ולהשתמש בחנקן נוזלי אבל פה החומר שלנו החומר הפעיל זה משחה שבעצם היא בשימוש מקומי. היא בעצם פותחה בהתחלה כתכשיר פומי לטיפול בסרטן וזה הוכח כבעל פעילות חזקה במניעת התפשטות קרצינוציטים ומספר תאים סרטניים שכוללים מלנומה ו-SCC קרצינומה של תאי קשקש. מה שהטיפול פה הוא נוח כי הוא בעצם ניתן פעם ביום לחמישה ימים, זה טיפול שהוא קצר

יחסית, אז המחקרים שיש בחומר יש לנו שני מחקרי פאזה שלישית על 702 חולים, חמישה ימי טיפול ומעקב עד שנה מול פלצבו. 702 החולים התחילו בשני המחקרים כאשר ניקוי מלא במחקר הראשון קרה ב-44% מהחולים בקבוצת ה-טירבניבולין לעומת 5% בפלצבו.

דובר: לעומת מה? אצלנו כתוב 55?

דובר: זה אחוז. סליחה זה טעות. 5%.

דובר: אבל אז ההבדל הוא לא 40% מול הפלצבו. זה לא נכון להסתכל על זה ככה. ההבדל בין 45 ל-5 באחוזים זה לא מספרים. הטבלה הזאת לי לפחות הייתה לא ברורה כשקראתי אותה וכל הדברים האלו אני אשמח שתבהירו אותם. אם לזה התכוונתם, בסדר, אבל רק שאני אבין.

דובר: במחקר השני 54% לעומת 13% בהתאמה כאשר גדול יותר בקבוצת הטיפול לעומת הפלצבו. 68% מקבוצת ה-טירבניבולין מול 16% בקבוצת הפלצבו מהמחקר הראשון ו-76% מקבוצת ה-טירבניבולין מול 20% מקבוצת הפלצבו במחקר השני. אחרי שנה מעקב שיעור החולים עם נזיות חדשות היה 47% ושיעור החולים עם נזות חוזרות או חדשות באזור הטיפול היה 73% ושיעור החולים שחוו ניקוי ממושך היה 27%. מבחינת בטיחות היו תגובות מקומיות שכללו אדמומיות קלה עד בינונית או קילוף עור קשקשי או עקצוץ מקומי או כאב באזור המריחה שחלפו מעצמם. יש בחומר גם מאמר סקירה בעמוד 2448, בעצם סקירה של מחקרי פאזה שלישית תרופות טופיקליות ל-אקטיניק קרטוזיס ומתוך 29 מחקרים שנבדקו, התרופות הטופיקליות החדשות כמו הקלייזירי וכמו האנג'נול היו עדיפות מבחינת פרופיל סבילות שהתרופה השניה פה זה הטפוג'ל שהיא הייתה רשומה בארץ ונכנסה לסל אבל יצאה משימוש עקב חשש מסיכון לסרטן העור. אז מבחינת רישום אמרנו שזה נמצא בהליכי רישום וזה עדיין לא סיים רישום אז לכן הדיון פה הוא בהתניה. מבחינת ניסיון

בעולם הוא נרשם ב-FDA בדצמבר 2020 ובמדינות האיחוד האירופאי נרשם ביולי 2021 והוא לא מופיע בהנחיות קליניות. לפי הגיידליינס הבינלאומיים טיפול טופיקלי הוא טיפול מקובל ומומלץ למניעת התפתחות של נגע לנגע סרטני. ה-SNC פרסם בנובמבר 2021 שמומלץ לשיווק כטיפול בשדה באקטיניק קרטוזיס במבוגרים בפנים ובקרקפת. האיגוד הישראלי לרפואת עור דירג את זה דירוג ליגה 11/12, מדובר בתכשיר ראשון מסוגו לטיפול בקרטוזות סולריות מבחינת יעילות ופרופיל תופעות לוואי התכשיר אינו שונה בהרבה מתרופה שנמצאת בשימוש נרחב בארץ, שזה הפונדיקס. מה שמבדיל את התכשיר מהאופציות הקיימות זה זמן קצר יחסית של הטיפול, חמישה ימים, לעומת שבועיים באפונדיקס. מה שעשוי לשפר משמעותית את ההיענות לטיפול. אז מבחינת החלופות הקיימות בסל אמרנו יש את האפונדיקס שהוא כלול בסל מ-95' ויש את הוצאת נגע בהתערבות כירורגית שמופיע בתוספת השניה. תרופות שנכנסו לסל באינדיקציה אבל השיווק והרישום שלהן בוטל לאחר מכן זה האקטוג'ל שהוא נכנס לסל ב-2017 והשיווק שלו הופסק בינואר 2020 והרישום שלו בוטל והוא הושהה לשיווק בעולם בשל סיכון לסרטן העור ויש את האמולוג'ל שגם כן הוא נכנס לסל ב-2016 אבל פה הוא נכנס למושתלי איברים שסובלים מ-אקטיניק קרטוזיס בשילוב עם טיפול פוטודינמי, השיווק הראשון שלו בוטל ב-2020 והוא עדיין מאושר באירופה והוא פשוט בוטל בישראל מסיבות מסחריות, החברה טוענת שהמוצר לא הצליח להתרומם. מבחינת חלופות שלא בסל אמרנו יש את האלדירה ואת הזנקטיק ג'ל, מיקום ברצף הטיפולי זה בעצם מטופלים שיש להם מקבץ נגעים שגודלם לא עולה על 25 ס"מ בפנים ובקרקפת.

דובר: אוקי. בואו נפתח בבקשה X.

- דובר: שני דברים. לא הצלחתי להבין מה זה הסרטן השני בעור שגורם למוות. הראשון זה כנראה מלנומה וזה השני, אבל כנראה ברווח גדול אחריו.
- דובר: שכיחות של סרטני עור באמת יש פער בין המלנומה לבין זה.
- דובר: כן. הסרטנים האלה זה לא האישיו. אני מסתכל על האישיו מבחינת.
- דובר: לפחות מבחינת החומרה, תדירות.
- דובר: מבחינת הזה, בוא ניקח את המחקר ונראה מה יצא. 44% היה ריפוי מלא זאת אומרת 56% לא היה ריפוי מלא. למעשה ה-גולד סטנדרט זה טיפול כירורגי. אז בוא נראה מה קרה, 44% היה ריפוי מלא זאת אומרת 56% היו צריכים כנראה לעבור לשלב הכירורגי ומתוך אלה שהיה ריפוי מלא כמעט חצי זה חזר אחרי שנה. בקיצור, היעילות פה לטעמי מאד מאד קטנה בהשוואה לטיפול הדפיניטיבי שקיים ולדעתי זה לא צריך לעלות.
- דובר: זה שזה חמישה ימים ולא.
- דובר: אני חושב שעדיין טיפול הבחירה הוא הטיפול. אני לא התרשמתי.
- דובר: אפשר להסתכל על זה גם בצורה אחרת. הרי בכל הוצאה לפעמים יש צלקות ואם זה בפנים זה מאד קשה. התרופה היא נוחה והיא לחמישה ימים, אז נכון שזה לא מאה אחוז וזה לא מפתיע, אבל באחוז נכבד 44% זה לא מה בכך.
- דובר: לחצי זה חוזר תוך שנה.
- דובר: זה בסדר, אחרי שנה יקבלו עוד משחה חמישה ימים, מה רע בזה? לא נורא. זה מאד נוח. מצד שני, יש את הקבוצה של מושתלי האיברים ששם הנגעים הם הרבה יותר והמעבר לסקומס סל הוא הרבה יותר ויכול להיות שבסופו של דבר אם אנחנו רוצים לחלק, אז אני רק מעלה שצריך לקחת בחשבון את

המושגים כקבוצה עם סיכון יותר גבוה למעבר של נגעים טרום סרטניים לסרטניים.

דובר: אין פה דאטה על זה.

דובר: נכון אין על זה דאטה אבל אני מעלה את זה. אני לדעתי זה חלופה טובה ודי נוחה. מאחר ויש חלופה בסל, B7 ובדיקת עלויות.

דובר: אני חושבת שזה מוקדם מידי. אני חושבת שטכנולוגיה שמקבלת 11 מתוך 12 ובקושי השלימה רישום. תכשירים קודמים שאנחנו רואים שחלקם בוטלו בגלל חשש לסרטני עור. אני חושבת שבואו ננסה קצת לצבור ניסיון לפני שאנחנו רצים. גם B7 ובדיקת עלויות ברגע שאנחנו אומרים כזה דבר, זה אומר שכאילו הוועדה חושבת שזה, יש לזה אמירה ציבורית, זה בטוח וזה בסדר ואפשר להשתמש בו. אני חוששת לא רק על ההיבטים הכלכליים. אני חושבת שיש פה גם אלמנט רפואי ואני לא רואה איזה שהוא צורך מהשטח. 11/12 אני חושבת שזה יכול לחכות שנה בעיניי לפחות.

דובר: בגלל הדירוג?

דובר: לא רק. אני אומרת את זה, יש מחקרים רק מול פלצבו, כל הדברים שאנחנו רואים מבחינת הבטיחות.

דובר: צריך להיות הצדקה בסוף, זה תרופה שנמצאת, יש תרופות שמאשרים ונמצאים פחות זמן, בסדר?

דובר: לא. אבל יש פה את הצורך הקליני. יש לך חלופה קיימת. אתה מדבר פה. אז אני אסביר את עצמי.

דובר: לא. רק איך את מגדירה צורך קליני? כי אפשר לפנות למומחים ולשאול אותם אם הם צריכים.

דובר: לא. יש פה חלופה שקיימת. ההבדל אם אתה לוקח את הטיפול שבועיים באופדיקס לבין חמישה ימים. אוקי. זה אחד. אז יש חלופה. הניסיון איתה הוא מאד מועט. היעילות במחקרים לא מרשימה במיוחד. הבטיחות של התכשיר יש פה איזה שהן תופעות לוואי עוריות של נפיחות וכו' אבל אנחנו עדיין רוצים להבין קצת יותר איפה זה נמצא. אני חושבת שזה פשוט צריך עוד קצת ניסיון לראות מה קורה עם זה.

דובר: אם זה לא מחלה שזועקת צורך לפתרון, בסוף שמים כף מאזניים. אם כל אחד מאתנו שם על כף מאזניים אז כל הדברים ש-X אמרה תוסיף שזו מחלה שהיא ממש לא זועקת לפתרון ויש פתרון.

דובר: אין מחלוקת.

דובר: לצורך הוויכוח אפשר להתווכח שעתיים. אבל ראית איזה טכנולוגיות אנחנו מעבירים ואיזה לא. המחלה לא זועקת לפתרון. זו מחלה קלה עם פתרונות קיימים. אפשר לעבור הלאה. טיפולים אתה רוצה טיפולים?

דובר: לא אני לא רוצה טיפולים ולא צריך להגיד אם רוצים טיפולים או לא, ישבנו פה שבוע שעבר שלוש שעות על דברים הרבה יותר. אני ברור לי שזה לא צריך A8/9 אין פה יתרון, אני אומר שבאים ואומרים זה לא יכול להיות B7 ובדיקת עלויות צריך איזה שהיא הצדקה מסוימת. לבוא ולהגיד שאין צורך מהשטח אז צריך לברר עד הסוף שזה באמת אין צורך מהשטח. אני מציע לפנות ולשאול אותם אם הם באמת צריכים. אם הם לא צריכים מצוין שיהיה ב-6B.

דובר: גם היסטורית אתה יכול להבין שאין צורך מהשטח כי עובדה שכל הדברים שהכנסנו פעם מתו בדרך.

דובר: אוקי. זה מקובל.

דובר: טוב אז אני רוצה להבין איך אתם רוצים לדרג את זה?

דובר: B6.

דובר: B6 אוקי. אנחנו ממשיכים הלאה. הבקשה הבאה היא בעצם בעמ' 2457 ופה הבקשה היא לבטל את הקלאס אפקט בפסוריאזיס. בבקשה. X תסבירי. מה הפנייה ומה הבקשה פה.

דובר: אוקי אז פסוריאזיס, יש לנו עכשיו ביטול הקלאס אפקט ואחרי זה יש לנו עוד 2 תרופות לפסוריאזיס ואז נסיים דרמטולוגיה. אז מה יש לנו היום בפסוריאזיס בסל? יש לנו תרופות שנוגדות את הפעילות של TNF אלפא, שהן מיוצגות על ידי אומירה רטמיד וסינזיה, תרופות שנוגדות את הפעילות אינטרלוקין 12 ו- 23 שמייצגת סטלרה. תרופות שנוגדות את הפעילות של אינטרלוקין 17 שמיוצג על ידי קוסנטיקס וטלץ, ותרופה שנוגדת את הפעילות של אינטרלוקין 23 שזה tremfya והאילומיה, יש גם האסטריזי שנדבר עליו בהמשך שהוא לא בסל אבל הוא בסל כל הקופות. אז בקשת האיגוד הישראלי לדרמטולוגיה לבטל את גזרת הקלאס בפסוריאזיס ולאפשר בחירה של טיפול המתאים לחולה על ידי הרופא המטפל במטרה לתקן את העוול ולאפשר מתן טיפול תרופתי לכל מטופל במיוחד בעידן שיש בו ערנות רבה לרפואה מותאמת אישית ונדרש תיקון הרישום בסל כך שתרופות ביולוגיות שפועלות במנגנונים שונים עם פרופיל יעילות ובטיחות שונה לא יכללו תחת אותו קלאס וכך ימנע פירוש מוטעה של קופות החולים. הצעת האיגוד להפריד בין הטיפולים האימונולוגיים השונים לקבוצות שונות ולא קטגוריה אחת. חלוקה זו תואמת את מנגנון הפעולה ואת פרופיל תופעות הלוואי של המטופלים השונים. להלן החלוקה שמוצעת: קבוצה אחת כל מי שמשתייך לקבוצת נוגדי TNF אלפא וקבוצה שתיים זה מי שמשתייך לאנטי אינטרלוקין 12,23 וקבוצה שלוש אינטרלוקין 17, וקבוצה 4 אינטרלוקין 23. בעצם ההצעה מבוססת על ההבדלים שקיימים בין הקבוצות השונות. מתוך מחקר באיגוד הישראלי

לדרמטולוגיה הם בעצם מסבירים פה את המציאות שנהוגה כיום והייתה נהוגה עד 2020 ומה קרה ב-2020. ב-2020 היה צריך למצות בקופת חולים אחת שתי טיפולים מבין נוגדי TNF אלפא לפני קבלת טיפולים מתקדמים כמו אינטרלוקין 23,17 וכו'. במהלך 2020 זה השתנה והיה צריך למצות טיפול נוגד TNF אלפא 1 או תזה ועל כן קבוצת התכשירים הבינסימילריים מונחים רופאי העור להתחיל טיפול בפסוריאזיס בתרופת ביו סימילר של אומירה או האנברל שהן נוגדות אנטי TNF אלפא כאשר לתרופות נוגדות TNF אף יותר מכך לאטזה יעילות פחותה בהרבה בטיפול בפסוריאזיס אשר הותאמו במספר מחקרים שהתאימו תרופות ממשפחת נוגדי אינטרלוקין 17 ו-23 וגם פרופיל תופעות לוואי שלהן בעייתי יותר מאשר טיפולים מתקדמים יותר. בעבודות שנעשו בכללית במרכז רפואי בגין נמצא הישרדות נמוכה לאורך זמן של אנברל ואומירה ויתירה מזאת גם התרופות החדשות כגון נוגדי אינטרלוקין 17 כאשר ניתנים כקווים מאוחרים הם הראו הישרדות פחותה לאורך זמן בהשוואה למתן שלהן בקווים מוקדמים. בעצם נוצר מצב שבו במנגנון הקלאס אפקט ממליצים הרופאים על זכותם לבחור את סדר הטיפול, דבר שהגיוני כאשר ההבדלים בין הטיפולים קטנים, אולם בתרופות מקבוצת אינטרלוקין 17 ו-23 ההבדלים בין הטיפולים גדלו וחייבים להחזיר לרופאים את המנדט להתאמת הטיפול לחולה. הזכאות של חולה פסוריאזיס לטיפולים ביולוגיים על פי הסל בישראל מחמירה מאד ביחס למדינות מערביות וחשוב שלא להאריך את הסבל והמחיר האישי והכבד ולאפשר לחולים את הטיפולים היעילים ביותר ומוקדם ככל שניתן. יצירת מנגנון תעדוף המתאפשר תחת קלאס אפקט גורם לבזבז משאבים בחולים שאינם מגיבים או שמגיבים חלקית, שכן שיעור המגיבים בצורה מובחנת לתרופות נמוך משמעותית וכל החלפת קו נדרשת מנות העמסה חדשות והדחייה בשימוש טיפולים מתקדמים פוגעת ביעילותם ובערך שניתן להשיג מהם. לאור כל זה, הם טוענים שכל קבוצת תרופות עומדת בפני עצמה

הן בצורת מתן, אינדיקציות או קונטרה-אינדיקציות ותופעות לוואי וכמובן יעילות ולפיכך כיום לאחר 15 שנה של ניסיון אנחנו מבקשים לבטל את גזירת הקלאס ולאפשר בחירה לחולה המתאים על ידי הרופא המטפל. אז זה בקשת האיגוד. מבחינת החומר שמופיע לכם בנייר מטה אז יש פה את הסקירה של הערך בטיפולים בפסוריאזיס שפורסם על ידי ה-ICER ב-2018, בעצם בהיעדר מחקרים השוואתיים בין מרבית התרופות הקיימות הם בעצם מדגישים את הפערים בין התרופות החדשות לטיפולים הוותיקים והם נתנו מדרג בסדר יורד שהסקייריזי נמצא בראש הפירמידה ואחריו טלסט, טרמפיה, קוסנטריקס, רקמיד, אומירה, סטלרה, סינזיה, אילומיה, אנברל ואוטזה. זה לפי סדר יורד. מ-2019 פורסם ב-ג'ורנל אופ אמריקה אקדמי אופ דרמטולוגי מאמר שסוקר את השיקולים בהתאמת הטיפול למאפייני החולה ובעצם ממנו ניתן ללמוד שנוגדי TNF אלפא הם בהתווית נגד בטרשת נפוצה ויש דעות חלוקות לגבי לופוס והיא לא מומלצת במקרה של אי ספיקת לב ותרופת הבחירה בפסוריאזיס ארטריטיס למחלות מעי דלקתיות ואפשרי לשימוש במקרים של השמנת יתר ואינטרלוקין 17 מומלץ לשימוש במקרה של פסוריאזיס ארטריטיס, השמנת יתר ואי ספיקת לב ולא מומלץ במקרים של מחלות מעי דלקתיות ומעכבי אינטרלוקין 23 מתאפשר גם בחולים עם מחלות רקע שונות כמו מחלות מעי דלקתיות. בעצם להראות את ההבדל בין השיקולים בהתאמת הטיפול למאפייני החולה. יש פה כמה מטא אנליזות שבעצם מדברות על זה שהתרופות החדשות כמו טרמפיה סקייריזי וטלסט הן מראות את היעילות הגבוהה ביותר בטווח הקצר, 16-19 שבועות כאשר בסקייריזי הופיע ניקוי יותר יעיל מסטלרה ואילומיה ויעילים יותר מכל מעכבי TNF AT אלפא ויש פה עוד מטא אנליזה שבעצם מדברות על העליונות של התרופות החדשות יותר. ב-21 פורסמה מטא אנליזה שבאה לבחון את פרופיל סיכון תועלת והבטיחות בטווח הקצר ובטווח הארוך והמסקנה של הסקירה הייתה שתכשירים

שפועלים נגד אינטרלוקין 23 הראו בשיעורים נמוכים של אירועים חריגים ואירועים חריגים חמורים ואירועים חריגים שמובילים בהפסקת הטיפול התרופתי, שסקייריזי הדגים את פרופיל הסיכון תועלת הטוב ביותר בטווח הארוך, ואז אנחנו פה יש לנו פה את הסודו של תרופה, סודו של תרופה בעצם זה תקופת הזמן של הטיפול של תרופה מסוימת עד להפוגה של הטיפול אז יש לנו כמה מחקרים שמתייחסים לנושא שחלק מהם זה עבודות שהתבססו גם במחלקת העור של X ו-X שבעצם הם מראים שם מתוך 1459 חולים שטופלו עם 3,070 מחזורי טיפול ביולוגיים לסטלרה יש את עקומת הסבילות הגבוהה ביותר בהשוואה ל-TNF אלפא ולקוסנטיס. הם מציעים פה כאילו הישרדות ממוצעת של התרופות אבל כאשר הם עשו בדיקה ועשו התאמות לקווי טיפול הם ראו שההבדל בין סטלרה לקוסנטיקס לא היה מובהק, כלומר שאם סטלרה וקוסנטיקס ניתנים באותו הקו הטיפולי, אין הבדל בהישרדות של התרופה ובאמת שעשו את המחקר הזה ב-X אז שמה ההבדל בין סטלרה לקוסנטיקס היה הרבה פחות בולט והוא היה למעשה זניח. יש את מחקרו של לב פובלוצקי בעמוד 2470 בעבודה שלו הוא כלל 611 חולים שהתחילו 858 לקבל טיפול ומתוכם 73.6% היו נאיביים לטיפול ביולוגי ו-15.2% היו על קו שני ו-11.1% על קו שלישי, כאשר 97% קיבלו טיפול סיסטמי לפני, בעצם הוא אומר שהשרידות של תרופה זה הופך לאינדיקטור בעולם האמיתי של קיימות של טיפול וכמרקר שימושי לבחירה של טיפול ביולוגי מתאים לחולה. בעצם שיעור השרידות של תרופה מושפע מפקטורים מגוונים בנוסף ליעילות לבטיחות כמו איכות חיי המטופל, נוחות הטיפול וגישה לתרופה. הם בעצם הוא אומר שכאילו המחקר שלו בעצם בא להגיד שיש שיפור בתוצאות כאשר לקלינאים יש את החופש לבחור את הטיפול שמתאים למטופל. אז מבחינת הקווים המנחים ה-NICE בעצם מתייחסים לכל תרופה בנפרד ולפי הקווים שפורסמו בשנים השונות אז לשם השוואה הקריטריונים בסל זה מחלה

מפושטת מעל 50% שטח גוף ופסי מעל 50% לעומת זאת קריטריונים של ה-NICE זה פסי 10 או יותר ואיכות חיים לפי סולם VAQI יותר מ-10 כאשר ברמיקד זה פסי 20 או יותר ואיכות חיים של 18 ויותר. האיגוד הישראלי לעור ומין נתן לזה דירוג ליגה 9/12 והוא רושם זה מספר שנים שמנסה האיגוד לבטל את רוע הגזירה של הכללת תכשירים שמשמשים לטיפול בפסוריאזיס שאין שום קשר ביניהם לאותו קלאס ואין צורך להסביר שנוגדי TNF ונוגדי ציטוקינים שונים לא שייכים לאותו קלאס כמו שטיפולים ביולוגיים שמשמשים לטיפול בדלקת מפרקים שגרונת לא שייכים לאותו הקלאס וההגדרה הזאת מאפשרת ללקוחות לבצע תעדוף של טיפולים זולים יותר ומונעת מהחולים קבלת טיפולים מתקדמים יותר, יעילים יותר ובטוחים יותר. בעצם המיקום ברצף הטיפולי זה לפי סל הבריאות הקיים. אז מבחינת הרישום בארץ, מבחינת הרישום בעולם אני לא נכנסת לזה, היום אמרנו כל הטיפולים האלה נמצאים בעצם במימון ציבורי כאשר ב-X מונחים להתחיל בפסוריאזיס בתרופת ביו סימילר של אטנרספט ו-X הם בעצם בהתאם להכללה בסל לאחר מיצוי שני טיפולים סיסטמיים כל התכשירים ניתנים כקו ביולוגי ראשון ומעלה לבחירת הרופא המטפל אלא אם כן צוין אחרת, כאשר סקיריזי נמצא בסל כל הקופות. זהו.

דובר: אוקיי אז בואו רגע נחדד את ה-, לראות שאנחנו מבינים את הבקשה. הבקשה באה ואומרת שהיום הקלאס הוא בין מוצרים שהמנגנון שלהם שונה ולכן שאין היגיון להכניס את זה ולהשאיר את זה באותו הקלאס והטענה היא שאם יהיה חופש לבחור את הטיפול אז בעצם יוכלו לשפר את התוצאות הקליניות ואת משך הטיפול כבר בקווים הראשונים. זה הטענה שלהם ומול זה אנחנו, את זה אנחנו מעלים לדיון. בבקשה. התייחסויות. X ואחר כך נשמח לשמוע מה קורה בקופות מבחינת הקלאס אולי ודברים אחרים. כן בבקשה.

דובר: על סמך מה שאנחנו ראינו אני קשה לי להחליט. אני בעיקרון אני לא יודעת איך הגיעו לכל כך לאפיין את המטופלים, מה שאני שמעתי רק על פי הבטיחות, כלומר לחולה יש קונטרה אינדיקציה לתרופה X או Y או Z ככה הם יבחרו את התרופה. אבל לא ראיתי שמנגנונית הם משתמשים כפרסיז'ן מדיסין לבחור X או Y שמבחינת הבטיחות זה מקובל עלינו, כלומר יש חולה שיתאים לתרופה אחת ולא לשניה.

דובר: לקו-מורבידיטי.

דובר: לקו-מורבידיטי. בדיוק. כלומר זה מתאים לזה וזה יש לו מחלת לב לא ניתן לו את התרופה השניה וכו'. מבחינת היעילות אם תרופה עולה על השניה מבחינה מנגנונית ויש איזה שהוא מנגנון לבדוק איזה כל חולה למה הוא יגיב, זה לא הובא בפנינו וקשה לי להחליט על סמך זה. אז הם עדיין בניסוי וטעיה לדעתי מה שהם מבקשים שכל האופציות יהיו פתוחות מולם שזה פחות רפואה מודרנית. אני מסכימה שצריך לשכלל יותר את ההחלטות הטיפוליות ומנסים לעשות את זה נגיד ב-IPD אבל ברפואת העור אני לא רואה שזה בא כאן. לכן קשה לי להחליט על לקבל את הבקשה שלהם וזה צריך להיות יותר סוליד evidence למה הם מתכוונים חוץ מאשר הקו-מורבידיטי שהם מתייחסים אליהם.

דובר: אני הייתי שמחה להבין למה יש הבדל בין X ל-X-אולי זה יעזור לי להבין את הבקשה.

דובר: לא מן הסתם X לא מגיב ואני חושב שיש לי שתי שאלות, אחד למה X לא מגיב? והדבר השני אני חושב ש-,

דובר: אני מוכן לתת תשובה בתנאי שמפסיקים את ההקלטה.

דובר: אני קודם כל מבקש הבהרה כי אני חושב שהנושא הזה עלה גם מתוך מבקר המדינה אם אני לא טועה, כל הסיפור הזה של קלאס אפקט.

דובר: אני אתן הבהרה. דו"ח מבקר המדינה התייחס לנושא של קלאס אפקט וחשב קיבל והצגנו את כל הדברים, מה שקרה חיסכון הכלכלי לקופות החולים מצד אחד ומצד שני את הדעות שהן נגד של הרופאים ואיגודי החולים. משרד הבריאות ציין כי הוא חושב שצריך לנקוט בנושא של קלאס אפקט בצורה מאוזנת אד הוק לכל דבר ודבר אחרי שסוקרים ורואים מה קורה באמת באותה המחלה, האם יש יכולת להבדיל בין הדברים השונים, מה המשמעויות מבחינת תופעות לוואי וכו' וכו'. בעצם אמורה להיות ישיבה של משרד הבריאות עם קופות החולים וכמובן גורמים רלוונטיים נוספים לראות האם ניתן ליצור איזה שהם כללים נקרא לזה ככה בנושא של קלאס אפקט. אז זה דבר שיקרה, כרגע תוך כדי דיונים ועדת הסל תוך כדי זה במקביל. אבל, עדיין פה הסוגיה שעולה היא הסוגיה האם לאפשר את הקלאס בתוך הקבוצות אבל לא ליצור קלאס בין הקבוצות השונות לפי המנגנונים השונים.

דובר: טוב אז אני עכשיו אגיב למה ש-X שאלה למה אנחנו מתנהלים בצורה אחרת ב-X כי פחות או יותר אנחנו מאמינים שצריכים לעשות טוב חולים לפעמים והסיפור הזה של הקלאס אפקט כאן אין כל היגיון להגדיר את כל התרופות האלה כקלאס אחד, זה תרופות שונות ופרופיל בטיחות שונה ומנגנון פעולה שונה, לא מבין לא הייתי כנראה בסל שהגדיר את זה כקלאס, אבל אין בזה היגיון מקצועי אני אומר. אין היגיון. זה כמו להגיד לא יודע שכל האנטיביוטיקות זה אותו דבר. פשוט אין היגיון.

דובר: צריך להגיד רק שמדובר בהמלצה היסטורית וזה נכנס מתי אמרת? ב-2006 פעם ראשונה, 2005/6 כשהיו קבוצות מאד מצומצמות ולאורך השנים עם ה-B7 וללא תוספת עלות זה בעצם הצטרף ונוצר המצב שנוצר.

דובר: עכשיו למה אנחנו עושים שינוי ב-X משתי סיבות, האחת פשוט יש חולים עם קו-מורבידיטי, יש חולים עם פסוריאזיס שיש לו דלקת פרקים ואז יודעים שהטיפול הזה הוא יותר אפקטיבי ויש חולים עם פסוריאזיס שיש להם גם מחלת מעי דלקתית אז עדיף כבר ללכת לתרופה כזאת, פשוט מסתכלים על החולים. למה לא עושים את זה בקופה אחרת? אני מתאר לעצמי כי יש תרופה אחת מכל הקלאס הזה שניתן להשיג אותה בצורה זולה מאד יחסית לתרופות אחרות, אבל היא פחות יעילה אז כן זה השיקול של הסל לפעמים, נותנים תרופה פחות יעילה כי היא יותר זולה.

דובר: X בבקשה.

דובר: אני אשתמש, אני אגיד אותו הדבר מה ש-X אמר רק במילים קצת יותר מנומסות. אנחנו מדברים פה על כסף, בוא נשים את הכל על השולחן. בעולם אידיאלי אין ספק שצריך ללכת לשם והתרופות הכי יעילות והכי יקרות והכי לא יודע מה. אבל יש לנו אחריות ואנחנו אולי, קופות אחרות לא יודע מה אמרת אבל אולי הן קצת יותר אחראיות ואני חושב שבמחלה כמו פסוריאזיס אם אפשר להגיע לתגובה טובה, זה מעין סוג של קווים, כן? בלי לקרוא לזה קווים זה קווים, להגיע לתגובה טובה מאד בחולים עם ביו סימילר זה לא מילה גסה וזה לא רע בכלל ולא יקרה שום דבר אם רק אחרי שזה ייכשל עוברים לתרופה אחרת שהיא יותר יעילה וזה לא חוכמה שתרופה יותר יעילה בקו ראשון במחלות קלות יותר, כי גם שמה הרוב יגיבו גם לתרופות הקצת יותר ישנות, זה לא תרופות ישנות, ולכן עוד פעם אין לי שום בעיה, אם יש לנו פה עודף כסף בוא נבטל את זה ונראה כמה זה עולה ומה התוספת התועלת תמורת העלות הזאת ונמשיך סבבה.

דובר: אוקי X ואחרי זה X. עוד משהו רוצה להתייחס? רק נגיד במאמר מוסגר אם משהו לא ברור לו על מה הכוונה בקלאס, אז בעצם כשאנחנו מדברים על

סיטואציה שבה ברגע שזה מוגדר בתור קלאס הקופה יכולה לבחור מה מבין התכשירים יהיה זמין למבוטחי הקופה שלה, למעט במצבים שהחולים לא מסתדרים על הטיפול ואז היא צריכה לתת להם את המענה הטיפולי. בבקשה X ואחרי זה X.

דובר: אני רוצה להסיט את הדיון מהכסף. בשלב הזה אנחנו לא צריכים לדבר על כסף. זה טוב שיש ביו סימילר ואין לנו שום בעיה נגד הביו סימילר אבל אני חושבת שאי אפשר להגדיר את כל התרופות כקלאס כי בכל זאת כל אחת עם מנגנון אחר והמנגנונים הם שונים, אז כל קבוצה להגדיר אותה כקלאס זה לדעתי זה בסדר. הטענה שלי שאין את העבודות, תמיד תרופה שניה ביולוגית תגיב פחות מהתרופה הראשונה וזה ידוע בכל המחלות. השניה והשלישית הן פחות וראינו את העבודות שמראות ירידה ביעילות ככל שמתקדמים עם הקו אבל אין לנו את העבודות שהראו סקוונשל, זה אחרי זה נתן תגובה יותר טובה, כי כל חברה רוצה את התרופה שלה ומקסימום לקבל מול תרופה אחרת בחלק קטן מהעבודות וזה הקושי לקבל החלטה. אני אומרת אני לא יודעת איך לצאת מהברוך הזה שאנחנו נתאים חוץ מהקומורבידיטיס ברגע הזה שנתאים את התרופה המתאימה לחולה לא בגלל הבנפיט הכספי לתרופה אלא בנפיט למטופל, במחלה קשה החולה לא צריך לסבול. אני אומרת שבנותונים הקיימים היום אני אישית קשה לי לגשת לבעיה המוצגת בפנינו לבטל את הקלאס.

דובר: אוקי X בבקשה.

דובר: טוב אני מבטיח להשתדל להיות פוליטיקלי קורקט עד כמה שאני יכול, אבל אני אתחיל בזה שאני שמח ש-X מטפלים טוב במבוטחים שלהם והם מפרסמים את זה ברדיו. עכשיו אני אחזור לנושא והנושא לצערי הוא כסף. למרות שלא מדברים בשלב הזה על כסף אבל הוא כסף ואמר את זה X בנימוס ואני אגיד את זה קצת פחות בנימוס, הוכנסו לא מעט תרופות ב-B7 כלומר אמרו לנו

תטפלו ככל שאתם יכולים עם אותו תקציב. זכותנו להפעיל שיקול דעת וזה כבר נאמר בפסקי דין של בתי דין. אין לי שום בעיה ואני מסכים ואני מצהיר פה שאני מסכים לביטול הקווים כפוף להכנסת התקציב העולה מהצרכים שיתבררו בוועדת המשנה.

דובר: אוקי X בבקשה.

דובר: אני רק רציתי להגיד שאני מסכים. אחד, כל פעם שאנחנו מדברים על כסף גם אם לפעמים בשלב הזה ובשלב הבא וברור שנדבר על הכסף וברור שאנחנו נגיע לזה האם זה התועלת של זה ויכול להיות שתרופה אחת אוקי תרופה יותר בקו ראשון בקו שני, תהיה לזה כנראה השוואה וזה מה שדנו עכשיו. זה עולה כסף ונחליט בהתאם לפציינטים, ולכן אגב יכול להיות שזה באמת לא עולה כסף ולא יעלה הרבה כסף אני לא יודע להגיד כרגע ולכן אני דווקא כן הייתי חושב שברמה העקרונית כן הייתי רוצה לראות את זה ממשיך הלאה. אני אגיד שניה הערה אחרת שחשובה לי יותר בקשר לאמינות של הדבר הזה, כי ראינו גם בשנה שעברה שעשינו משהו מאד מאד דומה עם הטרשת וראינו שלא הכל עובד חלק גם כשאנחנו אומרים אז דה פקטו משיקולי דעת של רופאים כאלה ואחרים קשה לנו מאד מאד לאכוף את הדבר הזה או לפחות בוא נגיד במקרה של הטרשת, יכול להיות שפה נגלה שזה מקרה אחר לגמרי, אני לא מספיק בקיא בזה. אבל זה כן משהו שיהיה ברור לכולנו שברגע שזה יתקדם ונעשה את זה זה יהיה ברור שזה נאכף ויהיה ברור לכולם איך זה מתבצע.

דובר: אני, אני רוצה להעיר שלטעמי קלאס אפקט כן או לא לאפשר אותו תלוי במידת הרזולוציה שאנחנו יכולים להגיע למשהו מותאם אישית לחולה. הרושם שלי ממה שאני קוראת מהדעות של הרופאים המטפלים אין להם רזולוציה גבוה לעשות דיסקרימינציה וכשאין אפשרות לעשות דיסקרימינציה אז אני חושבת

שיש מקום לקלאס אפקט. אי אפשר לדבר באונקולוגיה כשעושים פאונדשן לחולה ורואים אם יש לה הרטו או אין לה הרטו להחליט טיפול על סמך קלאס אפקט, אבל אני חושבת שב-, אני לא השתכנעתי שיש פה לרופאים בידיים את הכלים מעבר לקומורבידיטי. עכשיו קומורבידיטי זה דבר שגם פה ההבדל בתוך אותה הקבוצה הוא לא יהיה גדול מספיק בשביל לעשות את הדיסקרימינציה ולכן אני לא רואה מקום לעשות את מה שהם מבקשים פה.

דובר: עוד משפט אחד למה שאמרת ואת גם אמרת אותו דבר קודם X, גם אין איזה שהיא תמיכה מחקרית לדברים האלה. תוסיפי לזה שאין להם גם עמדה אישית שהם יכולים להתאים בלונדינים זה מתאים שחרחרים זה מתאים, גם אין לזה שום תמיכה ואפילו לא בהשוואה מול פלצבו, לכן לדעתי זה לא בשל.

דובר: עוד התייחסות? בבקשה.

דובר: אני חושב שקלאס אפקט הוא כלי מאד חזק של הוועדה ואם אנחנו מערערים עליו אנחנו צריכים סיבות מאד מאד טובות. אנחנו רוצים כמה שיותר קלאס אפקט ולא כמה שפחות ואני לא השתכנעתי שיש פה סיבות טובות לערער על זה ולכן זה לא המקרה.

דובר: אוקי. אז ממה שאני מבינה יש לנו X בבקשה.

דובר: אני לא מסכים לא עם X ולצערי גם לא עם פרופ' X כי אני חושב שאי אפשר מקרית להגדיר קלאס רק בגלל שזה נוח לנו פרטנית להגיד שזה קלאס, זה לא נכון מקצועית ואני חושב שזה טעות וזה רק יחמיר עם השנים כי יותר ויותר תרופות כפי שאנחנו רואים אי אפשר להוסיף ולהוסיף זה לא הגיוני, גם אם כמו שאחרים אמרו קצת קשה להחליט איזה תרופה לבחור ולכן יש היגיון לבחור בתרופה הכי פשוטה במירכאות, אני חושב שכן צריכים לקחת בחשבון שיש קומורבידיטי ואפשר גם לעשות חישובים וזה לא בלתי אפשרי לבחון

בוועדת משנה כמה חולים יש עם פסוריאזיס עם קומורבידיטי ואפשר לתת לזה מחיר כמו ש-X מצפה ודורש וזה נכון.

דובר: אוקי בבקשה X.

דובר: אני לא כל כך מצליחה להבין את ההתייחסות הקלאס אפקט, אני מסכימה עם כל מילה ש-X אמר. קלאס אפקט הוא כלי חשוב כי זה לא משנה אם בסל יהיה חצי מיליארד שקל או מיליארד ואם בסך סל הבריאות יש 70 מיליארד או 100, בסוף יש יותר צרכים ממקורות. בסדר? ובהינתן מצב כזה אתה רוצה להשתמש בכלים כלכליים כדי שבמקום שבו הפער בין היותר טוב להבא אחריו בכסף הוא מאד משמעותי, ברור שאתה רוצה ללכת על הזול, זה איווולט לא לעשות את זה. אז אם כאן אין מספיק אינדיקציות מחקריות חזקות למה יותר טוב מהשני ומה לתת למי, אז זה איווולט להתקדם עם משהו כזה רק לשם זה שזה טיפול טיפה יותר טוב אולי. שגם זה לא מוכח. זאת אומרת לא אמורים. אני לא מתייחסת בשלב הזה לעלות של זה, בעיניי זה לא רלוונטי. ברור שיש לזה איזה שהיא עלות וברור שהעלות הזאת תבוא על חשבון משהו אחר ולכן ברור שזה לא צריך להמשיך, כי זה לא הראה כאן איזה שהיא עליונות ברורה ומוכחת ביחס לטיפולים יותר זולים, ללכת לטיפול הרבה יותר יקר מאשר לטיפול יותר זול כשלא הוכחה תועלת ברורה משמעותית, זה לא הגיוני, כי זה בא על חשבון דברים אחרים, לא כי הכסף חוזר לאוצר. זה פשוט בא על חשבון דברים אחרים וזה ממש חבל.

דובר: בבקשה X.

דובר: אני לא ממש חושבת ככה. לדעתי מה שהקופה בוחרת על פי המחיר הזול זה גם לא נכון, כי בכל זאת יש הבדלים ביעילות בין התרופות השונות בתוך הקבוצה. אבל התרופות נכנסו עם אותה עלות כדי להיכנס ולהביא תועלת לתת

בחירה לרופא המטפל באיזה תרופה להשתמש ואז הצד השני לפעמים יש ניצול לרעה ולתת את התרופה הכי זולה ואני לא רוצה להיכנס לוויכוח שוב של הכסף, אני אומרת פה לא בחנו אחד מול השני כי אין לנו לבדוק את כל הקלאס אחד מול כולם, העניין המדעי פה לוקה כדי שאנחנו נקבל החלטה לבטל את הקלאס. זה הכל.

דובר: בבקשה X.

דובר: אם לא היה ברור עד כה, כולנו רוצים לעשות טוב לחולים שלנו ולא משנה אם אנחנו ב-X או קופות אחרות. זה צריך להיות ברור. אני רוצה להזכיר עוד פעם מה זה אומר קלאס אפקט, קלאס אפקט זה אומר שלא אנחנו נותנים את התרופה הכי זולה, אנחנו רוצים שכל התרופות יתיישרו במחיר. זה הכל. המחירים של התרופות הם לא חקוקים בסלע והם מאד דינמיים וזה כלי שאני אומר שלא צריך לוותר עליו והוא מיישר את החברות ואין מה לעשות, הוא מיישר, כשיש אופציה לבחור אז הכח מיקוח הוא יותר גדול וזה גם בסוף לטובת החולה ולטובת זה שייכנסו התרופות שיש להן יעילות קצת יותר טובה באותה עלות.

דובר: אני חושבת שבסופו של דבר הסוד זה האיזונים. אוקי. גם להסתכל על המחלה על עצמה וגם להסתכל כפי שנאמר פה האם יש לנו אפשרות למצוא את הטיפולים המתאימים ביותר וגם איך כל קופה וקופה נוקטת, האם היא נוקטת במצב שבו הקלאס אפקט שלה היא נותנת מספיק מבחר וכלים טיפוליים לחולים ולמטפלים או שהיא מצמצמת את זה יחסית מאד ואני חושבת שגם פה יש שיקול דעת רפואי של הקופות שצריך להיות בצורה מאוזנת לתת כלים מספיק טובים לטיפול בחולים כך שיתן מענה ל-, לאמירות ולחוות הדעת המקצועיות שבאות ואומרות שכל שאפשר להתאים. זה לא לגמרי מדויק ברפואה מותאמת אישית אבל למאפיינים של החולים ככל שיש את הכלים ואת

הטיפולים האלה בארסנל של הקופה ואפשר לתת למטופל את המנגנון הנכון ואת התרופה מהקבוצה שהיא קבוצה X או Y לפי נושא הבטיחות וההתאמה אז זה בעצם נותן יותר מקום לקלאס אפקט בהשוואה למצבים שהם באמת או מאד ריגידים או נשאים עם רף מנגנוני מאד מאד מצומצמים. אני אשמח כן לקבל מהקופות את האינפורמציה לגבי התכשירים ולגבי המקרה הזה, מה הם מכניסים במסגרת הקלאס נכון לכרגע ואז נוכל באמת ככה גם להתרשם מהנושא הזה ועד כמה זה קריטי או לא.

דובר: את מציעה לא לדרג?

דובר: אני מציעה כרגע אני מבינה שיש בסיס מקצועי לבוא ולהגיד זה לא מספיק הוכיח את עצמו כדי להמשיך הלאה. אני חושבת שבשבילנו אני לא הייתי מדרגת את זה יותר מאשר A8 אבל אני חושבת שבשבילנו הייתי רוצה לדעת גם מה ארסנל הטיפולים שנמצא לרשות כל רופא ורופא בכל אחת מהקופות.

דובר: יש לי רק שאלה אחת שנובעת כנראה מחוסר הבנה שאם מנמקים בעמוד 2487 שהאיגוד מנמק את ההרחבה הם אומרים זה מספר שנים מנסה האיגוד לבטל את רוע הגזירה של הכללת תכשירים המשמשים לטיפול בפסוריאזיס שאין ביניהם שום קשר, שום קשר ביניהם לאותו קלאס.

דובר: הכוונה היא שהמנגנונים שונים. ככה אני מבינה את זה.

דובר: הם אומרים ככה אין צורך להסביר שנוגדי TNF ונוגדי ציטוקינים שונים לא שייכים לאותו קלאס כמו שטיפולים ביולוגיים שמשמשים לטיפול בזה לא שייכים לאותו קלאס. זאת אומרת השאלה שאני שואלת את עצמי האם מלכתחילה הקלאס אפקט במקרה הזה הוא לא איזה מישמש לא סביר אם, אם מכניסים מנגנונים שונים.

דובר: יכול להיות שכן אבל אז את היית צריכה לחזור לכל ועדות הסל שבהן נכנסו בכל השנים האחרונות תכשירים ולהוציא דברים אחרים ולהכניס את התרופות האלה.

דובר: זה דבר שהוא בלתי אפשרי ובוודאי לא בסמכותנו.

דובר: או להוסיף.

דובר: או להוסיף תקציב בשביל לבוא ולהגיד.

דובר: השנה אני אומרת.

דובר: אנחנו לא נלך אחורנית להוציא את זה ברור.

דובר: ברור שלא נלך אחורנית. כל מה שאני אומרת זה בסדר גמור להגיד השנה מבטלים את הקלאס והוועדה תשים ותחליט לקחת מתקציב הוועדה השנה ולשים אותו על הדבר הזה, אני חושבת שההתייחסות שלהם במילים רוע הגזירה אם לא היה את רוע הגזירה לא היה להם מגוון טיפולים.

דובר: נכון.

דובר: כי ככל הנראה בשנים קודמות זה לא היה נכנס.

דובר: אז בעניין הזה.

דובר: יש להם מגוון טיפולי בזכות רוע הגזירה.

דובר: אבל מה שהם אומרים כאן בהמשך הם אומרים.

דובר: זה לא היה נכנס אחרת, זה פסוריאזיס זה כנראה לא היה עומד בשנים קודמות מול דברים אחרים שנכנסים. B7 ובדיקת עלויות ולכן זה נכנס.

דובר: רק שניה אני רוצה להשלים את השאלה, מה שהם אומרים בהמשך הגדרה זו תאפשר לקופות לבצע תעדוף של טיפולים, אני לא יודעת מאפשרת לקופות או שיש להם איזה טעות הקלדה.

דובר: מאפשרת. כנראה שזה מאפשרת לקופות.

דובר: מאפשרת לקופות לבצע תעדוף של טיפולים זולים יותר ומונעת מהחולים קבלת טיפולים מתקדמים יותר יעילים יותר ובטוחים יותר. זאת אומרת יש כאן איזה שהוא היבט שהם אומרים ככל שאני מבינה.

דובר: אבל אין לזה שום הוכחה.

דובר: אגב יותר קשה לנו אם בעבר ועדה מסוימת כבר החליטה שזה קלאס, יהיה לנו אולי קצת יותר קשה להגיד עכשיו למה זה כבר לא קלאס, אם כי יכול להיות שדברים משתנים לאורך הזמן ואני פחות מבין בזה. מאד יכול להיות שהטכנולוגיה והידע אומרים רגע, אני מזכיר שבמקרה הזה לא, אני לפחות לא ראיתי איזה שהוא משהו שינוי מהותי, פשוט ערעור על החלטה קודמת לעשות את זה כקלאס.

דובר: למיטב זכרוני הוועדה עצמה לא מחליטה מה קלאס או לא. הוועדה פשוט מחליטה B7 ובדיקת עלויות. מנגנון דה פקטו. זה לא שהוועדה יושבת ואומרת אה זה קלאס וזה לא. פשוט כשהוועדה מדרגת B7 בדיקת עלויות דה פקטו במקרה הזה המשמעות של זה, זה שמגדירים לקופות שמותר להם לעשות קלאס.

דובר: כי זה קלאס כלכלי.

דובר: נכון.

דובר: וזה נקודת המחלוקת, שאנחנו הקלינאים לא הבנו את זה כקלאס כי קלאס קבוצה טיפולית מנגנונית וכו', ופה המנגנון של קלאס הוא אחר וזה לדעתי מה שגם אני לא הבנתי בתחילת הדיון.

דובר: אני רוצה להבהיר משהו, כל הפעמים שאנחנו רואים B7 ובדיקת עלויות מה המשמעות של זה? או שזה יהיה או זה או זה ולכן זה יכול להיות תכשירים שונים שאנחנו מגדירים אותם אחר כך בסל או זה או זה או לחלופין הם נכנסים לקבוצה של קלאס שזה בעצם המשמעות הרחבה שלהם שניתנים חלק מהדברים.

דובר: אני רוצה רגע לחדד את ההבדל בין B7 ובדיקת עלויות וקלאס, זה לא בהכרח אותו הדבר. יכול להיות מצב שתרופה נכנסת כ-B7 ובדיקת עלויות כי הוועדה הציבורית אומרת מבחינתי זה אס גוד אס אבל לבחירה של הרופא המטפל, יש פה הבדל. כשאנחנו או כשאתם, אני לא מחליטה, כשאתם מחליטים שמהו נכנס כקלאס אפקט זה אומר שהוועדה הציבורית אומרת לא רק שזה אס גוד אס, אלא פה אני רוצה לתת לקופה להחליט. השאלה מי מחליט על הטיפול וזה הדיון שעומד על השולחן, האם מי שמחליט זה הרופא או מי שמחליט זה הקופה, שיקולים כלכליים זה כמובן ראוי ולגיטימי, זה רק נדמה לי לא השלב הזה של הדיון. עוד דבר, אנחנו לא הולכים אחורה ומוציאים דברים, זה לא התהליך של העבודה, יכול להיות שתהיה בדיקה והבדיקה תגיד אם יש לזה משמעות או לא. עוד דבר שצריך להגיד, יכול להיות שההגדרה של קלאס אפקט היא מאד מבלבלת כי נדמה לאנשים בעיקר לכאלה שיש להם רקע רפואי כשמדברים על קלאס אפקט מדברים על קלאס אפקט תרפויטי, אנחנו מדברים פה על הגדרה של קלאס אפקט משפטי, זאת אומרת בשביל להגיד B7 בדיקת עלויות לא אומר שזה קלאס אפקט זה אומר שזה נכנס תלוי בחירה של הרופא. אנחנו מדברים עכשיו על מצב של שאלה מי מחליט על

הטיפול הרופא או הקופה. השאלה התקציבית היא שאלה אחת והשאלה אחרת היא שאלה תרפויטית. השאלה שעומדת על השולחן זה האם העובדה שלקחו כל כך הרבה קבוצות שונות במהותן, האם זה נכון שבמקרה הזה מי שיחליט על הטיפול זה הקופה ולא הרופא, ואולי בשולי הדברים צריך להגיד שכל הדבר הזה עלה ברגע שנוצר ביו סימילר או לא חשוב, אז אני רוצה להגיד עוד דבר אחרון. לפעמים יש כלי שהוא מאד מוצלח והוא עובד והכל בסדר ואז יכול להיות שאולי ישות מסוימת עושה פה ניצול שהוא אגרסיבי מידי ויוצר אנטגוניזם והוא יוצר בעיה בשטח, אז כל עוד הדברים נשמרים בתוך איזה שהיא מערכת כללים הוגנת וסבירה אז הכל בסדר, ברגע שיש בעיה וברגע שחולים לא מקבלים את הטיפול שהרופא ולא מקבלים בכלל את הקלאס התרפויטי שהרופא צריך, אז יש כאן סוגיה ונדמה לי שזה הסוגיה. אחר כך אם יהיה צורך אנחנו נעשה את העבודה ונחליט מה המשמעות התקציבית אבל זה שאלת מהות מי מחליט על החולה, מי מחליט איך מטפלים בו. מחליט הגוף המבטח או מחליט הרופא המטפל, וזה שאלה שאתם צריכים להחליט עליה.

דובר: בבקשה X מי עוד רוצה להתייחס? X אחר כך ואז X.

דובר: יכול להיות שאנחנו בבלבנו על עצמנו בזה שאנחנו מדגישים את הדיון בקלאס אפקט במקום למהות הבקשה. אני חושב שיש כאן אמירה שהצורה שאנחנו הכנסנו את הכל לקלאס אפקט מגביל בצורה אמרתי אגרסיבית מידי את היכולת של הרופאים לבחור טיפול.

דובר: את הקו הראשון.

דובר: כן.

דובר: בסדר זה לא שאנחנו מגבילים.

דובר: ברור. יש גם אמירה אחרת שכנראה כל הסיפור הזה התחיל לפני הרבה מאד שנים כשהטיפול הביולוגי בפסוריאזיס היה רק בתחילתו, כולנו יודעים שהיום זה הפך להיות הטיפול היותר מוביל במחלה הקשה, וכנראה יש לה תקצוב, עכשיו אני לא יודע אם אנחנו נתקן היום משהו שהיסטורית על כמה שנים, אבל אי אפשר שפעם היה תרופה אחת והיום יש איזה 12 תרופות להגיד שזה הכל ולא צריכים להגדיל את התקציב. עובדתית, משתמשים בכל התרופות האלה בכל הקופות וגם ב-X. שוב, אני לא יודע אם אפשר לעשות כאן תיקון למה שהיה בעבר אבל יכול להיות שצריכים להסתכל על שימושים בפועל ולהבין שאולי X הוא סמן ימני וקופות אחרות הן סמן אחר ולעשות משהו באמצע ולהחליט איך לתקצב את התחום הזה בצורה יותר נכונה, מדובר במטופלים. אני חושב שיש כאן עיוות בגלל ההגדרות שלנו, העיוות הזה רק הולך להחמיר ויהיה יותר ויותר תרופות, לא רק כאן אולי גם בקלאסים אחרים.

דובר: אוקי בבקשה X ואחרי זה X.

דובר: הרבה מאד נאמר. לי קשה האמירה של הקופה מול הרופאים. המשפט הזה ככה, אני חושב שהרבה מאד זה עניין של פרייזינג ואיך אנחנו מציגים את הדברים ואנחנו לפחות צריכים גם בשפה שאנחנו משתמשים להיות מאד זהירים כי אנחנו גם באופן שבו אנחנו מתבטאים אנחנו מחדדים את המתח הזה והוא מתח רע מאד שמזיק למערכת הבריאות והוא מזיק ליכולת שלנו לתת רפואה טובה. אנשים צריכים לראות, אנחנו הקופה עם הרופאים ולחלוטין עם הרופאים. אנחנו פועלים כדי לאפשר לרופאים לתת טיפול איכותי למטופלים שלנו ובשביל זה אנחנו קיימים ולא בשביל שום דבר אחר ומשרד הבריאות פועל בדיוק ואנחנו ביחד פועלים בדיוק בכיוון הזה. מצב שבו אין מדיניות של מתן טיפול כי זה בעצם מה שאנחנו מדברים פה. אנחנו מדברים פה על מצב הכל מותר, אנחנו רוצים להחליט הרופא יודע הכי טוב, אתם לא

מחליטים עלי וכן מחליטים עלי, כל מיני אמירות כאלה שבעיני הן אינן מקצועיות והן אמירות או מדיניות שעלולה להביא לכאוס ולמצב של פריצה של כל הגבולות וממש לבסוף לרפואה פחות טובה ואנחנו מכירים מקומות בעולם ומקום מסוים שבו באמת הכל, והרפואה שם לא יותר טובה ובטח לא יותר טובה מהרפואה שניתנת בארץ, אז אני לא מוסיף פה כלום לדיון אבל אני חושב שאנחנו לא צריכים להתנצל ולא צריך לבוא מלמטה, לבוא בצורה מאד מאד רציונלית ולהסביר למה המדיניות מחויבת כדי שנוכל לתת שירות רפואי ואיכות רפואית טובה למטופלים שלנו.

דובר: אני רוצה להוסיף עוד פן אחד. אני חושב שמשהו פה קצת יצא מפרופורציה. זה נכון שיש קלאס אפקט וזה נכון שיש קווי גיידליינס אבל בסוף היום זה תרופות לא זולות וכל קופה למיטב ידיעתי יושב מומחה שעובר על בקשות ואומר נכון שהקלאס אפקט שלנו של הקופה צריך להתחיל עם האנטי TNF אבל זה המקרה שאני אמליץ לקופה לא להתחיל בזה אלא להתחיל בתרופה אחרת. לכן אין פה סמן ימני של X בסוף כל הקופות ביחד יושבים רופאים מומחים שגם הם לוקחים בחשבון שיקולים רפואיים. לדוגמא עשינו במחלה אחרת שמה ביטלנו קווי A קלאס אפקט ביטלנו קווי טיפול, מה קרה? מה שיקרה אם אנחנו פה נבטל, זאת אומרת שמה נמחקו תרופות שלמות, אין התחלות טיפול של תרופות טובות שאני לא בטוח, זאת אומרת אם יש הצדקה רפואית לא להתחיל איתן טיפול, למשל שיש תרופות אחר שקשור לאיתיות, יש לחץ של חברות על הרופאים תתחילו עם התרופה שלנו ופחות היו לו שיקולים רפואיים. ולכן אני חושב שאל תשים מכשול בפני עיוור. הדבר הזה נותן איזה מקום מסוים להתנהל גם בצורה כלכלית נכונה ולתת טיפולים טובים עם יוצאי דופן ויש יוצאי דופן אני לא אומר שלא. אין ברפואה כולם כן כולם לא. אבל זה

צריך להיות שזה הכלל ובוא נראה מה יש את היוצא מן הכלל רפואית שאפשר לעזור לחולה.

דובר: עוד דבר שצריך להגיד זה שהאיגוד דירג את זה 9/12 וזה לא הדבר הכי חשוב לו השנה וגם לא בחמישייה הראשונה, כן? זה לא שיש כאן איזה, אם היה פה איזה איוולת זועקת לשמיים וחולים שלא מקבלים טיפולים כנראה שזה היה מקבל דירוג יותר גבוה מ-9/12.

דובר: אוקי אז אני מבינה שבסך הכל יש קונצנזוס שזה לא עולה ולא ממשיך הלאה. איך הייתם רוצים לדרג את זה?

דובר: A8.

דובר: A8 אוקי. אנחנו ממשיכים הלאה. אנחנו עוברים לסקייריזי עמוד 2491. בבקשה.

דובר: סקייריזי מעכב אינטרלוקין 23 מוגש פה לפסוריאזיס. בעצם שמענו עליו גם לפני זה כשדיברנו על הקלאס אפקט על כל המטא אנליזות, יש הרבה, הרבה עדויות לגבי התרופה מבחינת היעילות שלה גם מול פלצבו וגם מול תרופות אחרות. יש מחקרים מול סטלרה ראש בראש מול מירה ויש מחקר גם מול קוסנטיס שבעצם בכולן סקייריזי מוכיח יעילות על פני החלופות. בכל המטא אנליזות הסקייריזי קיבל את הערך הגבוה ביותר מבחינת שילוב יעילות ובטיחות על שאר המטופלים. גם סקירה שנעשתה באוקטובר 2021, מדברים על יעילות בתגובה מבחינת פסי 75,90 ו-100 שזה באמת ערכים גבוהים לרפוי הגוף. גם לפי מטא אנליזה הוא קיבל את הניקוד הגבוה ביותר ביחס לקוסנטיקס, לטלטס, טרמפיה, אנבלר, אומירה ולסטלרה. גם מבחינת בטיחות הוא קיבל את הניקוד הגבוה ביותר בכל הפרמטרים שנבחנו. הוא בעצם מועלה פה לוועדת הסל כבר משנת 2020, הוא נמצא ויש מחקרים שנעשו גם בישראל

שהשתתפו במחקר פתוחה והוא נמצא בסל קופה של כל הקופות. במאי 2022 רשמו אפילו חוזק של 150 מ"ג מ"ל שבעצם מאפשר מתן זריקה אחת במקום 2 כל 12 שבועות מה שהופך את זה ליותר נוח עבור המטופל. הוא אושר ב-FDA באירופה ב-2019 והוא רשום גם במדינות נוספות ומופיע גם בהמלצות המעודכנות של האיגוד הישראלי לרפואת עור ומין שפורסמו במאי 2020 והוא מופיע בפרוטוקולים טיפוליים בין לאומיים והוא מופיע ב-NICE כחלופה טיפולית לפסוריאזיס חמור שלא הגיב לטיפולים סיסטמיים לא ביולוגיים ובמקרה של חוסר זמינות תרופות רדקציה וב-SNC גם כן נתנו לו גם המלצה כמו ה-NICE. ה-British association guidelines לפסוריאזיס אמרו שלסקייריזי יש ניקוד גבוה מבחינת יעילות ובטיחות ביחס לטיפולים האחרים. האיגוד הישראלי לרפואת עור נתן לזה דירוג ליגה 12/12 והם רושמים: מספר עבודות השוואתיות לא ישירות נמצא כתכשיר היעיל ביותר לטיפול במחלה כרונית זאת אשר נמצא בשימוש רק במסגרת הסכמי רכש בכל קופות החולים וגם הניסיון הקליני שלנו בארץ מראה את יעילותו ובטיחותו המצוינת.

[הערה: מדברים ביחד]

דובר: הדירוג הוא ציני?

דובר: חס וחלילה איך אתה יכול לחשוב שהדירוג הוא ציני? הוא דירוג הוא ענייני, הם מקבלים את התרופה אז למה הם צריכים להיאבק עליה כשהם יכולים להיאבק על דברים אחרים שעליהם משלמים להם החברות.

דובר: שניה. לצמצם את ההערה הזאת. היא הייתה מיותרת.

דובר: אני לא בטוח.

דובר: אני משוכנעת שכן. זה חבל. כי אני לא רוצה לפתוח פה דברים מסחריים שהיו בדיוק במועד שזה נכלל בסל. זה בסל קופה וזאת הסיבה. תכלס בפועל זה

ניתן. זה בארסנל שלנו והם לא רואים דיפרנציאציה כי הכללים של סל קופה חלים כמו בסל בסיסי.

דובר: X קודם כל את צודקת שעשינו טעות והכנסנו את זה כמו שהכנסנו דברים אחרים לסל טרם ועדת הסל, ויכול להיות שאנחנו צריכים כל הקופות ללמוד את השיעור.

דובר: זה לא היה טרם ועדת הסל.

דובר: ולא להכניס את זה לסל.

דובר: אבל X זה לא היה טרם ועדת הסל. היה דיון בוועדת הסל והוחלט משיקולים כספיים שלא להכליל את זה ואני לא יכולה להמשיך הלאה ואז קופות החולים כן הכניסו את זה לסל קופה ותמלאו את החסר באמצע.

דובר: אני אשמח רגע להתייחס לשני המובנים. קודם כל רגע לנקות שניה את הדיון הכלכלי כן או לא, נראה לי שקלינית בשלב הזה וזה כרגע הדיון ויכול להיות שבשלב הבאים יפתח פה דיון רלוונטי וחשוב לגבי שאלת המשמעות של דברים כאלה להכנסה לסל קופה בעתיד כן או לא אבל כרגע בנקודת הזמן הזאת יש פה evidence על שיפור שהתרופה מספקת ביחס לחלופות הקיימות ויש מחקרים רבים שמעידים על זה ואני לא חושב שיש על הדבר הזה מחלוקת ולכן בשלב הזה הדבר הזה בעיני צריך לעבור הלאה ואני לא רואה איזה שהיא סיבה שלא והדירוג הוא באמת קצת מטריד ומעורר שאלות אבל אני לא חושב שלא קיבלנו עליהם לפחות תשובה אחת אפשרית למה הסיפור פה זה לא מחלוקת מקצועית לגבי איכות התרופה אלא סיבות אחרות. לגופו של עניין אני חושב שהדבר הזה צריך לעבור הלאה ב-A8/9 ובשלב הבאים נדון בהשלכות הכלכליות.

דובר: השאלה היא האם ההתוויה המבוקשת היא ההתוויה שעליה נעשו המחקרים.
כי זאת השאלה. זה צריך להיות ברור שבמחקרים הם היו קו ראשון זאת
אומרת זה חולים נאיביים. כל הרעיון הוא בעצם השאלה אם לתת לחולים
נאיביים או כקו שני. זאת השאלה ואני לא בוא נראה אם יש לנו באמת תשובה
על זה. שכשנותנים את זה כקו שני מזיקים או פחות מועילים אני לא בטוח ואז
אני לא מקבל את ה-A8/9.

דובר: שניה נסביר עוד פעם. כרגע הבקשה היא כקו ראשון ואתה טוען ש-?

דובר: קו טיפול ביולוגי ראשון.

דובר: ביולוגי ראשון.

דובר: נתת לזה A8/9 בוא נראה שזה.

דובר: אבל השאלה אם כמה נפגעת היעילות שלו כשהוא בקו שני. זאת השאלה.
זאת החלופה.

דובר: X אני יכולה להפנות אתכם לנייר מטה הקודם של הקלאס אפקט שהוא דיבר
על שרידות תרופה שהוא באמת מראה שם שהשרידות של סקיייריזי הייתה
גבוהה כאילו גם אחרי טיפולים קודמים.

דובר: זה מוכיח את מה שאני אומר. השרידות היא גבוהה זה כן מה שאני אומר. לא
קורה כלום אם מטפלים בה בקו שני.

דובר: קורה, היא מאבדת מהשרידות שלה אבל היא איבדה כאילו פחות יחסית
לתרופות אחרות.

דובר: אני לא מבין כל פעם שתהיה תרופה יותר יעילה מתרופה אחרת, בסדר?
הוכיחו פה גם יעילות וגם בטיחות, אז נגיד רגע בוא בהגדרה נשים אותה קו
שני רק אחרי?

- דובר: ככה זה עובד תמיד, כל הסל עובד ככה.
- דובר: לא.
- דובר: מה? כל הסל אנחנו עובדים ככה.
- דובר: לא, אם יש לי תרופה עדיפה על אחת אחרת מכל הפרופילים האפשריים גם תוצאות וגם בטיחות אז למה לא, ברור שבשלב הזה יש הצדקה להביא אותה קדימה.
- דובר: לשאלתך המחקר הוא על לפחות 41% טופלו בעבר בטיפולים ביולוגיים.
- [מדברים ביחד]
- דובר: אז איך הדירוג?
- דובר: A8/9.
- דובר: A8/9 וממשיך הלאה. אוקי אנחנו ממשיכים הלאה ל-בימצלקס עמוד 2521.
- דובר: בימצלקס זה עוד תרופה חדשה לפסוריאזיס שנרשמה, היא מעכב אינטרלוקין 17, היא בתהליכי רישום אבל לא מותנית ברישום שלה כי היא כבר קיבלה אישור ועדה מייעצת. אז מבחינת המחקרים בחומר יש מחקרים מול סטלרה ומול אומירה ומול קוסנטיקס, מחקר בירדי 495 מטופלים 56 שבועות מול פלצבו ו-91% מהחולים השיגו פסי 90 בשבוע 16 לעומת 1% מקבוצת הפלצבו. אם אני עוברת למחקר מול סטלרה 52 שבועות 85 השיגו פסי 90 בשבוע 16 לעומת 50% שטופלו בסטלרה ו-5% בקבוצת הפלצבו. הוא בעצם מוכיח עליונות בהשוואה בין סטלרה ופלצבו. מחקר ביזור מול אומירה 478 חולים ב-52 שבועות והוא נמצא בעליונות בהשוואה לאומירה. 86.2% השיגו פסי 90 בשבוע 16 לעומת 47.2% מהחולים שטופלו באומירה. 85.3% השיגו תגובת IG 0 או 1 בשבוע 16 לעומת 57.2% מהחולים שטופלו באומירה.

במחקר מול קוסנטיקס מירדיאנט 743 מטופלים ל-48 שבועות הוא הראה גם פה עליונות מול קוסנטיקס 61.7% השיגו תגובת פסי 100 בשבוע 16 לעומת 48.9% מהחולים שטופלו בקוסנטיקס. שימו לב שמשתמשים פה במדדים של עור הרבה יותר נקי של פסי 90 ופסי 100. בשבוע 48, 67 מהחולים שטופלו בביזמלקס השיגו פסי 100 בהשוואה ל-46.2% בחולים שטופלו בקוסנטיקס. מבחינת תופעות לוואי הנפוצות היו קנדידה אוראלית נזופרליטיס וזיהום בדרכי הנשימה העליונות, מבחינת רישום אמרנו שזה עבר ועדה מייעצת וזה בהליכי רישום ונרשם ב-EMA באוגוסט 2021 והוא זמין ומאושר גם בגרמניה, אנגליה, סקוטלנד, הולנד ושוודיה וגם ביפן. ה-NICE ממליצים על זה כאופציה טיפולית לפסוריאזיס במבוגרים במחלה בדרגה חמורה פסי של 10 או יותר, בהתאם גם לטיפולים אחרים באותם קריטריונים. למי שלא הגיב לטיפולים סיסטמיים אחרים ואותו דבר ה-SNC מי שנכשלו בטיפול סיסטמי סטנדרטי או שיש להם התוויית נגד או חוסר סבילות לטיפולים האלה. בעצם הם אומרים שזה תרופה שמהווה חלופה טיפולית בתוך קבוצת מעכבי אינטרלוקין. האיגוד הישראלי לרפואת עור נתן לזה דירוג 10/12 – מדובר בתכשיר ראשון מסוגו המהווה נוגדן לשתי ציטוקינים שמהווים מרכזים בפתוגנזה של פסוריאזיס, בשורה של מחקרים קליניים התרופה הראתה יעילות של בין 60-70% מהחולים שהגיעו לעור נקי לחלוטין. כמו כן במחקרים השוואתיים ישירים הראו עליונות על פני אומירה, סטלרה וקוסנטריקס. מיקום ברצף הטיפולי כמו שאר הטיפולים הביולוגיים לפסוריאזיס.

דובר: חבר'ה אני יודע שזה קיבל 10, וההוכחות הן כל כך מוצקות.

דובר: עוד פעם, כי יש לנו הרבה חלופות.

דובר: גם הסקיייריזי לאורך שנים היה יותר טוב ולאורך שנים הדירוג שלו הלך וירד.

הסקיייריזי הוא בסל קופה, זה נכון. פה זה תרופה חדשה והיא עוד תרופה

לפסוריאזיס שהיעילות שלה היא גם כן מאד מאד גבוהה, עוד פעם היה להם פה הרבה תרופות במקומות שבכלל לא היה מענה ולא היה תרופות בכלל רשומות להתוויה. אז צריכים להבין שהפסוריאזיס קיבל פה מקום אחרון כי פה יש מטופלים שיש להם טיפול וזה לא מטופלים שאין להם כלום.

דובר: יחסית לתרופה הקודמת זה בעצם שתיהן יעילות.

דובר: אין מחקר ראש בראש.

דובר: אין מחקר ראש בראש אבל לפחות במטא אנליזה ובקוקריין ריווי הן הראו שהן הכי יעילות, מבחינת הבטיחות הסקיריזי הייתה יותר בטוחה מהתרופה הזאת.

דובר: יש עליה יותר מידע על סקיריזי.

דובר: בגלל שיש יותר מידע. אז לדעתי צריך לקבל אותו דירוג אם כן.

דובר: אוקי. אז אתם רוצים לדרג את זה? גם כן A8/9? אוקי. בוא נמשיך הלאה.

דובר: יהיה קשה מאד אחרי זה.

דובר: אחר נגיד ביניהן B7.

דובר: לא ביניהן לא יהיה B7 כי כרגע הם עצמם מדורגים להמשך עליה לדיון. לשלב הסופי אנחנו נראה, כל אחד מהם את הנושא של העלויות ונראה, אבל כל אחת מהן תהיה פה עם עלות.

דובר: אנחנו תמיד משווים שזה לאותה התוויה. רגע בואו נעשה סדר, אנחנו תמיד כשיש ואני מזכירה לכם לוותיקים, כשדברים עולים להמשך דיון ולפירוט אנחנו מראים אם זה לאותה התוויה מה הן העלויות הספציפיות של כל אחד ומה הן העלויות המתוכללות של שני התכשירים ביחד ואז הוועדה מקבלת החלטה, ויש כאן מקרים שיש פערים גדולים ודבר אחד ממשיך ודבר אחר לא. אבל

כרגע ההחלטה של הוועדה זה להמשיך עם שני התכשירים האלה הלאה
ברמה של A8/9. אנחנו נצא להפסקה עכשיו.

[לאחר הפסקה]

דובר: אנחנו מתחילים עם מיגרנה ו-X תתחיל בהצגת החומר.

דובר: טוב אנחנו בעמוד 2537 התכשיר הראשון הוא אברלבי. סדר הדיון יהיה כזה
שאנחנו נתחיל לדבר על טיפולים אקוטיים זאת אומרת אברלבי הוא טיפול
אקוטי במיגרנה. אחר כך נעבור לנורטק שהוא טיפול אקוטי ומניעתי ולאחר
מכן נמשיך עם הטיפולים המניעתיים. אז התכשיר אברלבי.

דובר: יש קוורום אפשר להתחיל.

דובר: טוב ההתוויה הראשונה היא אנטגוניסט ל-CGRP לטיפול אקוטי במיגרנה עם
או ללא הילה. הבקשה היא או לפי ההתוויה הרשומה או לחולים שיש להם
התוויית נגד לטיפול בטריפטאנים או מיצו טיפול בטריפטאנים. אז מיגרנה היא
הפרעה מוחית מורכבת של כאב ראש לפי הקריטריונים של החברה
הבינלאומית לכאב ראש חולה מוגדר כחולה מיגרנטית אם היו לו לפחות 5
התקפים של כאבי ראש העונים לקריטריונים הקליניים הבאים, כאב ראש
התקפי שללא טיפול תרופתי נמשך 4-72 שעות ומתבטא בכאב ראש פועם
בעיקר בצד אחד ועוצמתו בינונית עד חזקה ומגבילה את הפעילות היומית.
כאב מוגבר על ידי תנועה ומאמץ גופני, זו ההפרעה שמצויה ב-12%
מהאוכלוסייה. מספר ההתקפים החודשיים נמוך מ-15 יוגדר כמיגרנה
אפיזודית ואילו 15 ימים ומעלה יוגדר כמיגרנה כרונית. מיגרנה כרונית פוגעת
ב-1 עד 2 אחוזים מכלל האוכלוסייה הבוגרת ומוגדרת כסיבוך של מיגרנה
ושונה ממיגרנה אפיזודית בתכיפות כאבי הראש ומאופיינת בכאבי ראש בני
15 ימים ומעלה בכל חודש למשך 3 חודשים או יותר, מתוכם לפחות 8 ימים

בחודש עונים על ההגדרות של מיגרנה ללא הילה או מגיבים לטיפול ספציפי במיגרנה. מיגרנה משפיעה באופן משמעותי על חיי היום יום וגורמת להפרעה בשגרת החיים ולפגיעה באיכות החיים. הגישה הטיפולית היא בניית תכנית טיפולית להתקף חריף וכן קבלת החלטה אם יש צורך בטיפול מניעתי. טיפול לא פרמקולוגי כולל בקרה על תזונה, התעמלות ושינה וטיפול בגורמי מתח וטיפול פרמקולוגי וטיפול אקוטי כולל קו ראשון תרופות לא ספציפיות למיגרנה כגון נוגדי כאבים כ-NSAIDs או אצטמינופן ובמידה ויש כישלון או אי סבילות לעבור לתרופות ספציפיות למיגרנה ממשפחת הטריפטאנים, ישנם חולים עם הוריית נגד לטיפול בטריפטאנים ועבורם דרוש מענה. רבים מהחולים אינם מוצאים מענה בהיצע הקיים אם בשל הוריית נגד, פיתוח אי סבילות או חוסר תגובה. טיפול מניעתי נעשה עם תרופות לא ספציפיות למיגרנה כחוסמי בטא, חוסמי תעלות סידן ונוגדי אפילפסיה ומודולטורים לפעילות סרטונין ונוגדי דיכאון ולכן גם בוטולינום טוקסין ומעכבי CGRP כשנרחיב עליהם את הדיבור עוד מעט. שיעור נמוך יחסית של חולים מכלל חולי המיגרנה מקבל טיפול מניעתי ובקרב חולים המטופלים מניעתי שיעור הפסקת הטיפול גבוה בשל חוסר יעילות או בשל חוסר סבילות או שניהם. המחקרים, אז יש לנו את מחקר אצ'יב 1 שהוא מחקר פאזה 3 רב מרכזי רנדומלי סמיות כפולה מבוקר פלצבו. 1672 נבדקים כאשר 98% מהם דיווחו כי השתמשו בטיפול אקוטי למיגרנה. רנדומיזציה לקחה בחשבון תגובה קודמת של המשתתפים לטיפול בטריפטאנים ושימוש בטיפול מניעתי למיגרנה. חופשיות מכאב שעתיים לאחר מנה ראשונית נראה ב-11.8% עם פלצבו לעומת 21.2% עם 100 מ"ג. חופשיות ממרבית התסמינים המטרידים שעתיים לאחר מנה ראשונה נראה ב-27.8% עם פלצבו לעומת 37.7% עם 100 מ"ג. משתתפים שנטלו אברוג'פנט חוו יותר חופש מכאב וחופשיות ממרבית התסמינים המטרידים שעתיים לאחר המנה הראשונה לעומת פלצבו באופן מובהק. תופעות לוואי

הנפוצות ביותר היו בחילות, ישנוניות ויובש בפה. מחקר אציב 2 עוד מחקר פאזה 3 אקראי שני מינונים מול פלצבו, 1686 נבדקים כאשר 97% נטלו טיפולים אקוטיים למיגרנה ו-24% דיווחו על נטילת טיפול מניעתי. הטיפול הוביל לשיעור גבוה יותר באופן משמעותי של חופשיות מכאב שעותיים לאחר נטילת 50 מ"ג ו-25 מ"ג, היעדר מרבית התסמינים המטרידים המקושרים למיגרנה שעותיים לאחר מנה של 50 מ"ג היה גבוה משמעותית בהשוואה לפלצבו, שני המינונים נסבלו היטב. מחקר המשך להערכת בטיחות לטווח ארוך, 1310 מבוגרים שהשלימו 1 מתוך שני מחקרי פאזה 3 קודמים, בזמן הרנדומיזציה כ-25% מהמשתתפים באוכלוסיה הבטיחותית היו עם טיפול מניעתי למיגרנה ומשך המחקר ארך 52 שבועות ואקראיות ב-3 קבוצות, קבלת טיפול רגיל, המטופלים פשוט המשיכו את התרופות שהם נטלו לעומת 50 מ"ג תרופת מחקר ו-100 מ"ג תרופת מחקר. הוא נמצא כבטוח ונסבל היטב, היארעות נמוכה של תופעות לוואי שקשורות לטיפול ותופעות לוואי חמורות בשל הפסקת טיפול בעקבות תופעות לוואי. מחקר שבחן את שביעות רצון המטופלים במחקרים שציינתי עולה כי שיעור גדול יותר של חולים אשר טופלו בתקופה חוו יכולת גבוהה יותר לתפקד באופן נורמלי בהשוואה לפלצבו היו מרוצים או מרוצים מאד מהתרופה, עם שיפור או שיפור ניכר במיגרנה בתפיסת השינוי על ידי המטופלים. מחקר מעקב לאחר שיווק לבחינת הטיפול בתנאי העולם האמיתי ב-106 מטופלים מהם כ-77% סובלים ממיגרנה כרונית כשלו בממוצע על 5 תרופות קודמות כטיפול אקוטי ולקחו בממוצע שני טיפולים מניעתיים במקביל ו-15% מהמטופלים היו עם היסטוריה של מחלה וסקולרית או קרדיווסקולרית משמעותית. יעילות ובטיחות אברוג'פנט הוכחה על בסיס מתווה טיפולי בעולם האמיתי והמחקר הצביע על פרופיל מטופלים אשר יכולים לקבל תועלת רבה יותר משימוש בתרופה. תופעות לוואי דיווחו בשיעור גבוה יותר מאשר במחקרים. רוב החולים היו עם מיגרנה כרונית בטיפול צמוד

בנוגדי CGRP. פרמטרים אשר מבשרים על תגובה טובה הם מיגרנה עם הילה לתגובה טובה לטיפול קודם בנוגדי CGRP או בבוטוקס. מחקרים נוספים דרושים בכדי לאשש את הממצאים הראשוניים הנ"ל ולבחון יעילות לטווח ארוך של אברוג'פנט במיוחד בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית משמעותית. מטא אנליזה שבחנה את יעילות ובטיחות אברוג'פנט לטיפול במיגרנה אפיזודית נמצא כי הייתה קשורה לשיעור גבוה יותר של חולים באופן משמעותי שחוו שחרור מכאב והיעדר תסמין המטריד ביותר הקשור למיגרנה שעתיים לאחר המתן ותפקוד תקין שעתיים לאחר המתן. טיפול קצר טווח לא היה קשור לעליה בסיכון לתופעות לוואי. כך גם במטא אנליזות וסקירות נוספות. יש נטוורק מטא אנליזה שמטרתה להשוות בין 6 תרופות במנגנון אנטגוניסטים ל-CGRP שכללה עשרה מחקרים מבוקרים רנדומליים, 174 משתתפים והמסקנה שלו הייתה כי אנטגוניסטים ל-CGRP הם טיפולים מבטיחים לטיפול במיגרנה אקוטית בעיקר בקרב מטופלים אשר אינם יכולים לקבל טריפטאנים. יש סאב אנליזה לתוצאות מחקרים פאזה 3 אצ"ב 1 ו-2 הושוו תוצאות מדדי היעילות והבטיחות בין קבוצות מטופלים אשר השתמשו בטיפול מניעתי בזמן המחקר או עד 6 חודשים קודם לכן לעומת אלו שלא עשו זאת, מסקנת החוקרים הייתה כי אברוג'פנט יעיל באותה מידה בקרב שתי הקבוצות ללא הבדלים מיוחדים בשימוש בטיפול מניעתי היה בטוח ללא תופעות לוואי מיוחדות. יש גם אנליזת פוסט הוק בנבדקים מהמחקרים האלו שהצגתי שבעבר הגיבו לשימוש בטרפטאנים וחוו תגובה לא מספקת לטרפטאנים ונאיביים לטרפטאניים, ונמצא כי לא היה הבדל ביעילות ובטיחות בין הקבוצה הכללית לתתי הקבוצות האלה. יש גם מטא אנליזה נוספת ב-15 מחקרים שמצביעה על כך ששכיחות תופעות לוואי הייתה גבוהה יותר עם הטיפול בנוגדי CGRP פומיים לעומת פלצבו, אך לא היה הבדל בשכיחות תופעות לוואי הקשורות לטיפול. נוגדי ה-

CGRP הראו בטיחות טובה יותר מטריפטאנים כפי שבא לידי ביטוי בכל תופעות לוואי ובתופעות הלוואי הקשורות לטיפול. למרות זאת מעקב קפדני יותר דרוש במטופלים הנוטלים 100 מ"ג אברוג'פנט מאשר עם טריפטאנים. רשום מיוני 2022 ואני אצטט את ד"ר X מומחה בנירולוגיה וכאב ראש אנליזת פוסט הוק במחקרים נעשתה בין תתי הקבוצות, נאיביים לטריפטאנים, מגיבים לטריפטאנים ושאינם מגיבים, ולא נראתה שונות ביניהם ביעילות ובבטיחות. היעילות והבטיחות בוססה בחולים ללא סיכון קרדיווסקולרי, סיכון נמוך, סיכון בינוני וגבוה. מחקר חיים אמיתיים שפורסם לאחרונה נמצא כי אברלבי יעיל באותה מידה אם נלקח עם תכשירי מניעה כנוגדי CGRP או בוטוקס, בהתבסס על מחקרים אלה והניסיון שלי עם התרופה בחולים האלה בחולים שלא סבלו טריפטאנים או לא הגיבו לטריפטאנים או הייתה הורייט נגד לטריפטאנים, אני ממליץ על התרופה. בעדכון מאתמול מ-X נראה שכבר הוא כלול בשב"ן לטיפול אקוטי לאחר כישלון בשני טריפטאנים והוא רשום ב-FDA מ-2019. בהנחיות מ-2019 של החברה אמריקאית לכאב ראש מצוין כי הטיפול אינו מביא ללחץ של כלי דם ובעל תפקיד מיוחד בחולים עם הורייט נגד קרדיווסקולרית לטריפטאנים. בחולים עם הורייט נגד שאינם מגיבים ואינם סובלים לפחות שני טריפטאנים כפי שאפשר לבסס משאלון טיפול מיגרנה אקוטית או לא החלטת קלינאי, אם הם זכאים לאברוג'פנט, רמיג'פנט לזמניבין או מכשיר ניורומודולציה. בהנחיות של החברה האמריקאית למיגרנה ב-2021 כטיפול אקוטי מבוסס מידע יש להתחיל טיפול עם ג'פנט, או דינטס או ניורומודולציה בקריטריונים מסוימים, מיגרנה עם אאורה או ללא אאורה או מיגרנה כרונית, אחד מהבאים התקיים הורייט נגד או אי סבילות לטריפטאנים, תגובה שאינה מספקת לשניים או יותר טריפטאנים פומיים. גם בהנחיות מ-2021 של פאנל מומחים באירופה מוגדר כקו טיפול שלישי אחרי כישלון בטרפטאנים. ה-EHF

פדרציית הכאב האירופאי בקונצנזוס מ-2022 לגבי הגדרת יעילות טיפול בכאב אקוטי של מיגרנה וכישלון בטריפטאנים ומגדירה מי הם מגיבים לטריפטאנים ומי הם נכשלי טרפטאנים, לא מגיבים, עמידים, רפרקטוריים וכאלה שלא יכולים לקבל במצבים כאלו שהשתמש ב-NSAIDS אצטמינופן טיטנס או ג'פנס. יש דו"ח אייטר מינואר 2020 שביצע נטוורק מטא אנליזיס לטיפולים חדשים להתקפי מיגרנה עבור מבוגרים מעל גיל 18 עם התקפי מיגרנה בדרגה בינונית עד חמורה אשר לא הגיבו לתרופות ללא מרשם וטריפטאנים לא יעילים עבורם, בלתי סבילים או עם הורייט נגד העדויות הן על ודאות בינונית לשיפור משמעותי קטן וודאות גדולה ללפחות שיפור קטן. האיגוד הנוירולוגי בהמלצותיו דירג את כלל התרופות ל-4 קטגוריות כאשר אברוג'פנט דורג בקטגוריה D כלומר תוספת לתרופות הקיימות ללא שינוי משמעותי בהשוואה לתרופות הקיימות, חשיבות 3, מקובלות 2, תועלת 1. אברוג'פנט לא גורמת להתכווצות כלי הדם ולכן אינה נמצאת בקונטרה אינדיקציה בחולים עם מחלות לב יציבות ובניגוד לטריפטאנים העלון האמריקאי אברלבי אינו מכיל קונטרה אינדיקציה לחולים עם בעיות קרדיו וסקולריות ואין אזהרה לגבי סיכון להתפתחות כאב ראש עקב שימוש יתר. התרופה תנופק בשלב זה לחולים הסובלים ממיגרנה אפיזודית עם התוויית נגד לשימוש בתרופות ממשפחה הטרפטאנים או שאינם מגיבים לתרופות או שאינם יכולים לסבול את תופעות הלוואי שלהן. זה הכל.

דובר: הבקשה שלהם זה קו ראשון או לקו השני?

דובר: או לפי ההתוויה הרשומה שלא מגבילה את הקווים או לחולים שלא יכולים לקבל טריפטאנים, יש להם הורייט נגד או שפיתחו אי סבילות או שמיצו טיפול.

דובר: זה חייב לבוא? חייב לחלק אותם.

דובר: כן. זה חשוב לחלק את זה גם אם זה דירוגים שונים.

- דובר: נכון.
- דובר: אני מציע לחלק את זה, יש הבדל בין מי שביצע טיפול לבין מי שיש לו הורייט נגד לטיפול הקיים.
- דובר: X אתה רצית להתייחס?
- דובר: כן. שני דברים. אחד, מאד מעניין שהפלצבו עובד לפעמים לא רע. הפער הוא לא כזה גדול. זה דבר מאד מעניין. הניסיון שלי במשפחה, אני לא נוירולוג, אבל אני רואה לא מעט חולים עם מיגרנה, בדרך כלל מה שקורה זה שתרופות שלא עובדות הם מפסיקים לקחת. אז זאת אומרת אם זה עובד טוב אז כנראה ימשיכו לקחת ואם לא, אז חשוב לי עוד פעם הניסיון שלי בתרופות למיגרנה הוא קטן אבל מעניין מה הניסיון של המומחים פה והדירוג שלהם הוא לא גבוה. זה מה שאז ככה זה בדיוק העניין זאת אומרת מיגרנה היא מחלה שמי שסובל ממנה היא מאד קשה ומה שעוזר לה נחמד אבל פה בסך הכל הדירוג שלהם נמוך וזה קצת מטריד אותי.
- דובר: עוד משהו?
- דובר: אני חושב שזה תרופה טובה לאנשים שלא יכולים לסבול טריפטאנים כאילו אופציה, זה לא, אי אפשר להגיד שזה אופציה טובה כי היעילות פה היא לא מאד גבוהה אבל מצד שני זה עוזר לחלק מהאנשים ומי שסובל ממיגרנה ומוצא טיפול שיכול לעזור לו בהתקף חריף אני מתאר לעצמי שיש לזה מקום. כמו ש-X אמר אנשים לא ישתמשו בזה אם זה לא עוזר להם אז יש בזה איזה שהוא יתרון לעומת תרופות אחרות שלפעמים אנשים ממשיכים כי מכל מיני סיבות, כאן אם אתה סובל מכאבים אז אתה מן הסתם אתה לא תמשיך אם זה לא עוזר. אני בעד כן לראות כמה חולים יש כאלה אבל.

- דובר: השאלה שלי אני ממש קראתי מתוך הדפים האלה את חוסר ההתלהבות של האיגוד. הם אומרים שזה טכנולוגיה שאפשר להכליל אותה בסל, שאפשר זה לא מספיק טוב לנו. צריך שזה רצוי. גם המיקום וגם הם בעצם אומרים זה תוספת לקיים ללא שינוי משמעותי.
- דובר: כל הקטגוריה D שלהם הן תרופות כאלה.
- דובר: נכון נכון ויש עוד בהמשך עוד כמה כאלה של קטגוריה D והן לא עושות איזה שהוא שינוי.
- דובר: נכון אנחנו נדבר על זה בהמשך כשנדבר על טיפולים מניעתיים שאותם הם באמת דירגו בקטגוריה A.
- דובר: נכון. נכון. אז אני לא יודעת אני לא הייתי מעלה את זה או B7 עם בדיקת עלויות.
- דובר: לכל ה-?
- דובר: כן.
- דובר: גם למי שיש הוריית נגד?
- דובר: מי שיש לו הוריית נגד מה הוא מקבל היום?
- דובר: NSAIDS אצטמינופן. אין לו באמת אפשרות אחרת.
- דובר: מה שכן יש עבודות שמדברות על נכשלי טריפטאנים?
- דובר: יש סב אנליזה מהמחקרים.
- דובר: סאב אנליזה. אין מחקר שעשו ראש בראש. אז כאילו גם אנחנו רוצים להגדיל את הקבוצה הזאת.
- דובר: לא. זה חולים שהיו במחקרים ועשו עליהם אחר כך איזה שהיא סאב אנליזה במחקרים.

- דובר: את יכולה להפנות אותנו לסאב אנליזה?
- דובר: אז זהו, זה פורסם ממש לאחרונה, אז שמופיע אצלכם זה על חולים שכבר נטלו תרופות מניעתיות ומה שלא מופיע אצלכם זה בעצם סאב אנליזה על חולים שהם או נאיביים לטריפטאנים, או לא הגיבו, או נכשלו על טיפול.
- דובר: מה האנליזה מראה?
- דובר: האנליזה מראה שיש אותה יעילות בקבוצה הכללית של המחקר לעומת כאלה שנכשלו או לא מגיבים.
- דובר: כלומר שהם מגיבים לתרופה הזאת למרות שהם לא הגיבו לדברים אחרים.
- דובר: כן. בדיוק. אותה יעילות. אין הבדל בין הקבוצה הכללית של נאיביים שלא השתמשו בטריפטאנים לעומת כאלה שכן.
- דובר: צריך להבין דבר אחד שאנחנו מתייחסים פה לדירוג של האיגוד. האיגוד הוא מאד מחולק בנושא כאבי הראש והמיגרנות וכל זה. חלק מהמומחים למיגרנות הם תומכים נלהבים של ה-CGRP וחלק אחר שלא מטפלים במיגרנות הם תומכים בבוטוקס, חלק בעד הטיפולים המניעתיים למיניהם, כך שלא יושבים ולא מגיעים להחלטה משותפת. חולים שיש להם מיגרנות קשות, החולים עם מיגרנה כרונית איכות החיים שלהם היא לגמרי בזבל. יכול להיות שלחולים האלה אנחנו צריכים לתת איזה שהיא חשיבה יותר קונסטרוקטיבית כי מה שחשבנו בשנים האחרונות וזה הועתק לתוך הביטוחים המשלימים השונים, זה הם צריכים 3 תרופות למניעה ואחר כך את הטריפטאנים למיניהם ורק אחר כך הם זכאים, זאת אומרת גם בכסף קשה להם לרכוש את המוצר.
- דובר: הטריפטאנים מגיעים לפני המניעה. כלומר הטריפטאנים זה טיפול אקוטי.

דובר: לא. לא. המניעה הקלאסי של דרלין ודפלט וכל מיני שטויות שנתנו בעבר.

עכשיו צריך באמת אולי להגדיר אולי יחד עם המומחים איזה שהם קווים מנחים לצערי למיגרנה האקוטית אין מספיק כסף בשלושה סלים כדי לתקצב את העלות של התרופות האלה כי יש, ה-תת הערכה זה 10,000 איש עם מיגרנה בארץ, ה-הערכת יתר זה מאות אלפי חולים, כך שפעם מנחה מקצועי שלי אמר לי שכל בן אדם חווה בחיים שלו תקופה של כאבי ראש מיגרנוטיים. אז אי אפשר להכניס את זה. זאת אומרת הייתי שם את זה A8 או משהו כזה מבחינת הטיפול האקוטי.

דובר: השאלה אם לכלל החולים או גם לכאלה שמיצו כבר טיפול?

דובר: לא. אמרתי לטיפול האקוטי לא הייתי שם את זה בסל כי מיצו זה, אני לא רוצה לפתח פה דיון, מיצו זה משהו שניתן למצות בחודש, חודשיים. אבל להתקפים האקוטיים לא הייתי שם את זה, הייתי שם A8 ולכרוניים צריך לדבר על זה.

דובר: אין התוויה לטיפולים הכרוניים. זה טיפול אקוטי.

דובר: מבחינת ה-evidence המדעי אני חושבת שזה ברמה בינונית של A8 ויכול להיות שתת הקבוצה שיש להם קונטרה אינדיקציה לקבל את התרופות האחרות כן צריך לתת להם, אבל אנחנו מסתכלים על הטבלאות וזה באמת השפעה מינורית ולפלצבו יש אפקט מדהים.

דובר: אני הצעתי להכניס פלצבו לסל.

דובר: בשעתיים הראשונות 47% לפלצבו ובמינון הגבוה זה 54%. היעדר בחילות בשעתיים הראשונות 62%. כאילו רמת evidence זה הבדל נכון.

דובר: לא משמעותי סטטיסטית.

דובר: בסטטיסטיקה הכל יכול להיות, נגיד החופשיות מכאב שעתיים לאחר המנה, 11% בפלצבו ו-19% ב-50 מ"ג ו-21% ב-100 מ"ג. אז סטטיסטית זה משמעותית פי 2 אבל בתוך ה-10 זה 1 לעומת 2 אנשים. אבל אני אומרת יכול להיות שיש את הקבוצה שזה כן עוזר להם כמו שנאמר אין את הפחד כי מי שלא עוזר לו לא ישתמש בזה. עוד נקודה שמחקר העולם האמיתי הראה תופעות לוואי יותר ממה שדווח בספרות במחקרים, שזה גם. אני בעד A8.

דובר: אני גם.

דובר: לכלל הקבוצות ולכלל ההתוויות?

דובר: כן.

דובר: עוד מישהו?

דובר: גם אני.

דובר: אוקיי. אז אפשר להעביר את זה כ-A8.

דובר: אוקיי. אגב יש פה טבלה בערך 2543 X הפנה את תשומת ליבי שתופעות הלוואי לאחר הטיפול זה בין 66-72% ואחרי זה יש תופעות לוואי שקשורות לטיפול שזה פחות אבל לא ברור לי מה הכוונה.

דובר: טוב. אפשר להמשיך.

דובר: החומר הפעיל הוא רימג'פנט כטבליה מתמוססת. ההתוויות הרשומות הן טיפול אקוטי במיגרנה עם או ללא הילה במבוגרים וכטיפול מניעתי למיגרנה אפיזודית במבוגרים. אז ההתוויות המבוקשות הן טיפול אקוטי בהתקפי מיגרנה בחולים עם קונטרה אינדיקציה לשימוש בתרופות ממשפחת הטריפטאנים או שאינם מגיבים לתרופות אלו או שאינם יכולים לסבול את תופעות הלוואי שלהן. עבור חולי מיגרנה עם מחלה קרדיווסקולרית אשר

מהווה התוויית נגד לשימוש בטריפטאנים ועבור חולים עם מיגרנה כרונית הזקוקים למענה של טיפול אקוטי בעת התקף וכן מניעת מיגרנה אפיזודית במבוגרים לאחר כישלון בשתי תרופות מניעתיות קודמות. אז גם הרימג'פנט הוא פועל במנגנון של חסימת הקולטן ל-CGRP ומחקרים בטיפול אקוטי, מחקר פאזה 3 רב מרכזי כפול סמיות בין לאומי מבוקר פלצבו, מתן חד פעמי ומעקב עד 48 שעות, 1186 חולים. הטיפול הביא למובהקות מול פלצבו בתוצאים הראשיים, שיעור החולים עם היעלמות לכאב 19.6% לעומת 12% עם פלצבו והיעלמות התסמין המטריד ביותר חוץ מכאב שעתיים לאחר מתן התכשיר 37.6% עם התרופה לעומת 25.2% עם פלצבו. באשר לתוצאים המשניים חופש מפוטופוביה וחופש מפונופוביה והקלה בכאב שעתיים לאחר מתן התכשיר הייתה עליונות מובהקת סטטיסטית לטיפול בהשוואה לפלצבו. יתר המשתנים השניוניים לא הראו מובהקות ותופעות הלוואי השכיחות ביותר היו בחילות ודלקת בדרכי השתן. מסקנת המחקר הייתה כי טיפול בהתקפי מיגרנה עם רמיג'פנט הביא לשיעור גבוה יותר של חולים שהם ללא כאבים וללא סימפטומים מטרידים אחרים הקשורים למיגרנה בהשוואה לטיפול עם פלצבו. מחקר נוסף רנדומלי כפול סמיות שבחן מינונים שונים של הטיפול בהשוואה לפלצבו וסומוטריפטאן ב-855 חולים, טיפול במנה חד פעמית עבור התקף מיגרנה ומעקב במשך 7 ימים לאחר המתן, מינון 150 מ"ג נמצא יעיל ביותר והביא להיעלמות כאב שעתיים לאחר המתן בכ-36% מהחולים, 31.4% מהחולים חוו זאת עם 75 מ"ג ו-28% מכלל המטופלים חוו היעדר מכלול הסימפטומים אשר נלוו למיגרנה שעתיים לאחר מתן התכשיר ובאופן כללי זרועות הטיפול הראו יתרון מול פלצבו בהגעה לתוצאים המשניים. השיפור בבחילה היה מובהק עבור רמיג'פנט לאחר שעתיים, אך עם סולטרפטאן לא, בהמשך היה שיפור בכל קבוצות הטיפול לאורך 24 שבועות. הטיפול עם רימג'פנט נסבל היטב ולא היו תופעות לוואי קרדיווסקולריות, שיעור תופעות

לוואי היה שווה בין פלצבו לבין זרועות הטיפול האקטיביות. מחקר נוסף פאזה 3 מבוקר פלצבו, בחינת טיפול בהיקף מיגרנה בדרגת חומרה בינונית עד קשה 1466 נבדקים. חולים אשר היו עם קונטרה אינדיקציה לטריפטאנים היו רשאים במחקר, רמג'פנט נמצא יעיל יותר מפלצבו בהגעה לתוצא ראשוני, היעלמות מכאב 21% לעומת 11%, היעלמות התסמין המטריד ביותר שעתיים לאחר המתן 35% לעומת 27% באופן מובהק, בכל התוצאים השניוניים שנבדקו. פרופיל בטיחות וסבילות היה דומה לזה של פלצבו ולא היו תופעות לוואי חמורות. יש מחקר רב מרכזי ארוך טווח של 52 שבועות ונמצא כי הטיפול עם רמג'פנט למשך פרק זמן של יותר משנה בטוח ונסבל היטב בקרב המבוגרים עם מיגרנה שהשתמשו כבר ב-SSRI או בתרופות נוגדות דיכאון אחרות. שיעור תופעות הלוואי שהוביל להפסקת הטיפול היה נמוך ומרבית תופעות הלוואי היו קלות עד בינוניות בחומרתן ונמצאו כלא קשורות לשימוש בתכשיר. אנליזת פוסט הוק שהתווספה השנה מבוססת על 3 מחקרי פאזה 3 ובחנה את היעילות של רמג'פנט לנבדקים עם היסטוריה של כישלון טיפולי עם טריפטאן או שני טריפטאנים ויותר. 3507 נבדקים ומתוכם 26% נכשלו בטרפטאן אחד ו-9.3% נכשלו בשניים ויותר. נמצא כי רמג'פנט יעיל יותר מפלצבו עבור שני התוצאים העיקריים שחרור מכאב שעתיים לאחר המתן ב-NBS בשתי הקבוצות של נכשלי טריפטאנים ובקבוצה הכללית והתוצאים היו עקביים ללא קשר למספר הכשלונות בטרפטאנים. שחרור מכאב בנכשלי טריפטאן אחד היה 20.7% לעומת 12.4%, בכישלון של שני טריפטאנים ומעלה 20% לעומת 10.2%.

דובר: זאת אומרת ב-1 מתוך 5 חולים.

דובר: כן אבל זה די תואם לרוב המחקרים שהתבצעו. כלומר אלה הפערים. מחקר שבחן את הבטיחות הקרדיווסקולרית של רמג'פנט נמצא כי השימוש

ברמג'יפנט היה בו היעדר של סיגנלים קרדיווסקולריים בלתי רצויים ובמחקרים הקליניים לא נראו תופעות לוואי קרדיווסקולריות. מדובר באפשרות טיפולית חדשה בחולי מיגרנה שלהם הוריית נגד קרדיווסקולרית לטריפטאנים. סקירת מקרים של שתי נבדקות שנטלו רמג'יפנט לטיפול אקוטי ועשו שימוש בארנומב כטיפול מניעתי נמצא כי הטיפול עם רימג'יפנט יכול להיות יעיל לטיפול אקוטי במהלך שימוש צמוד עם ארנומב כטיפול מניעתי. יש מחקר רב מרכזי תווית פתוחה בטיחות לטווח ארוך שבחן את השימוש ברמג'יפנט לטיפול ב-13 חולים עם מיגרנה אקוטית כתוספת טיפולית בחולים הנוטלים מעכבי CGRP כטיפול מניעה ונמצא כי טיפול בתוספת לטיפול מניעתי נסבל היטב ולא זוהו סוגיות בטיחותיות, דרושים מחקרים נוספים באוכלוסיות גדולות יותר של חולים כדי לאשר ממצאים אלה. קיים גם מחקר שמטרתו לתאר הימצאות של מדיקיישן אובר הדס הקס בקרב חולי מיגרנה לפני ואחרי שימוש בנורטק, כאשר 64.7% נטלו טריפטאנים קודם לכן שידועים בקשר שלהם לעלייה בסיכון ל-NOH אשר משפיע על עד כ-2% מהאוכלוסייה הכללית ונמצא כי באנליזת חיים אמיתיים זו שימוש בנורטק קשור לשיפור משמעותי קלינית בנטל של ONH כפי שבא לידי ביטוי בשכיחות תקופתית למשך 3 חודשים מהתחלתו ועד 18 חודשים מהתחלת הטיפול ובעיקר בחולים לא נאיביים. יש מחקר פוסט הוק שבחן איכות חיים הקשורה לבריאות ונמצא כי עבור חולים עם שישה ימי מיגרנה חודשיים או יותר, שימוש אקוטי ב-רימג'יפנט לפי הצורך ובמשך שנה קשור להפחתה בתדירות ימי מיגרנות חודשיים, ללא עלייה בתדירות נטילת התרופות ושיפור באיכות החיים הקשורה לבריאות, ולא הייתה עדות לעליה בשימוש בתרופה. בסקירה במטא אנליזה בחולים שהיו עם היסטוריה של כישלון בטיפול בטריפטאנים ועשו שימוש בטריפטאנים לפני הכניסה למחקר, בקרב חולים עם היסטוריה של כישלון בטריפטאנים, היה יעיל יותר מפלצבו באשר לתוצאים הקליניים העיקריים, חופשיות מכאב וחופשיות מ-NDS שעתיים

לאחר המתן באופן מובהק. תוצאים משניים הציגו תגובה רחבה ומשמעותית קלינית והקלה בכאב ויכולת לתפקד באופן רגיל שעתיים לאחר המתן. יש מסקנה של נטוורק מטא אנליזיס שהראתה כי אנטגוניסטים ל-CGRP הם טיפולים מבטיחים לטיפול במיגרנה אקוטית בעיקר בקרב מטופלים שאינם יכולים לקבל טריפטאנים. באשר להתוויה השניה – טיפול מניעתי מחקר פאזה 2/3 רב מרכזי אקראי כפול סמיות מבוקר פלצבו, 1591 נבדקים ומתוכם 747 עברו אקראיות ו-23% עם היסטוריה של מיגרנה כרונית, נמצא כי הטיפול עם רמג'פנט הציג עליונות מובהקת סטטיסטית בהשוואה לטיפול עם פלצבו בתוצא הראשוני ושינוי ממוצע של מספר ימי מיגרנה בחודש במהלך השבוע 9-12 הפחתה של 4.3 ימים בהשוואה ל-3.5 ימים. עבור הפחתה של לפחות 50% במספר הממוצע של התקפות מיגרנה חמורות בחודש שבוע 9-12 49% בהשוואה ל-41%. אנליזת פוסט הוק של משתתפי המחקר הראתה כי פרופיל היעילות נשמר בקרב המטופלים עם היסטוריה או היעדר היסטוריה של מיגרנה כרונית ומרבית תופעות לוואי היו קלות עד בינוניות בחומרתן. הוא רשום בישראל ממרץ 2021 לטיפול אקוטי בהתוויה עבור מניעה של מיגרנה אפיזודית נרשמה בדצמבר 2021. כלול בשב"נים של X אחרי כישלון של 3 טריפטאנים בטיפול אקוטי, לטיפול מניעתי אחרי כישלון של 3 תרופות מניעיות, ב-X ניתן שב"ן לאחר כישלון של טריפטאנים באקוטי וקו שלישי לטיפול מניעתי. ארצות הברית רשום מפברואר 2020 לטיפול אקוטי ובמאי 2021 נרשם גם לטיפול מניעתי. באירופה ב-EMA רשום בתכשיר באידורל שהוא אותו חומר פעיל באפריל 2022 הן לטיפול אקוטי והן לטיפול מניעתי. מבחינת ההנחיות הקליניות הוא כלול בהמלצות של ה-AHS מ-2019 לקבוצת החולים המבוקשת וכך גם במסגרת הטיפולים שהוכיחו עליונות בטיפול אקוטי בעדכון של החברה האמריקאית לכאב ראש מ-2021. בפאנל של מומחים

באירופה ב-2021 טיפול אקוטי קו שלישי. בהגדרות של ה-EHF לטיפול בכאב אקוטי וכישלון בטרופטאנים מ-2022. אותן המלצות כפי שצינתי קודם על אוברלבי מופיעות גם בדו"ח ה-אייסר שביצע נטוורק מטא אנליזיס. הנחיות של ה-NICE בהליכים. המלצות האיגוד הישראלי לנוירולוגיה אותו הדבר לקטגוריה D, תוספת לתרופות קיימות לטיפול משמעותי. הנימוקים שלהם דומים, שאין קונטרה אינדיקציה במתן בחולים עם מחלות קרדיוסקולריות והטיפול כטיפול מניעתי לחולים הסובלים ממיגרנה אפיזודית עם התוויית נגד לשימוש בתרופות ממשפחת הטרופטאנים או שאינם מגיבים או שאינם יכולים לסבול את תופעות הלוואי וכטיפול מונע ממליץ בחולים עם כישלון של 3 תרופות מניעיות ייעודיות בדומה להתוויית של הנוגדנים ל-CGRP ובמיוחד בחולים קרדיו צרבו וסקולריים ובחולים עם נטייה ל-MOH ובקבוצות חולים שזמן מחצית החיים של התרופה הוא שיקול חשוב כמו נשים שמתכננות להיכנס להריון. גם קטגוריה D.

דובר: זה אותו דבר.

דובר: כך גם התרופה הבאה שאני אציג.

דובר: זה תוספת לטיפולים הקיימים ללא שינוי משמעותי.

דובר: שתי התרופות אותו הדבר.

דובר: רק בדירוג בסוף אתם צריכים להפריד בין האקוטי למניעתי.

דובר: אני חושב שכולנו התרשמנו שבהתייחס לשתי ההתוויית, המחקרים לא תומכים באפקט משמעותי ומדובר פה על קבוצה ענקית של חולים ואנחנו לא מדברים על כסף חס וחלילה, אני מדבר על משמעות של קבוצה רחבה מאד של המחלה שהאפקט שהוגש ממש מינימלי וממש לא מרשים בשתי ההתוויית ולכן לדעתי זה לא צריך לעבור לשלב הבא.

דובר: ל-80% היא לא עוזרת. אפשר להסתכל לכמה אנשים היא לא עוזרת ולא לכמה אנשים היא עוזרת.

דובר: עוד מישהו?

דובר: היא לא עוזרת ל-80% ממי שלוקח ופלצבו לא עוזר ל-90% ממי שלוקח.

דובר: אז אנחנו יכולים לסכם את זה כ-A8?

דובר: כן.

דובר: אוקי. נמשיך.

דובר: לשתי ההתוויות כן?

דובר: כן, לשתי ההתוויות.

דובר: אוקי התכשיר הבא הוא קיוליפט. עמוד 2609 החומר הפעיל הוא אטוג'פנט. ההתוויה הרשומה והמבוקשת לטיפול מניעת במיגרנה אפיזודית במבוגרים. במחקר שנערך על 834 נבדקים רב מרכזי רנדומלי נבדקו מספר מינונים של אטוג'פנט מול פלצבו ו-28% דיווחו על שימוש קודם בטיפול מניעתי למיגרנה ו-98% נטלו טיפול אקוטי. 12 שבועות טיפול ו-4 שבועות מעקב. כל המינונים של אטוג'פנט במתן פומי הוכיחו יעילות והפחתה משמעותית של מספר ימי מיגרנה וימי כאב ראש חודשיים לאורך 12 שבועות בהשוואה לפלצבו. גם בפרמטר של הפחתת 50% מימי המיגרנה עם 60 ו-30 מ"ג פעמיים ביום והפחתה בשימוש בטיפול אקוטי עם מינונים אלה, הטיפול נמצא בטוח ונסבל היטב. מחקר אדוונס מחקר פאזה 3 רב מרכזי רנדומלי סמיות כפולה, 3 מינונים של אטוג'פנט מול פלצבו ו-910 נבדקים. 99% אחוז דיווחו על שימוש עכשווי בתרופות לטיפול בהתקפי מיגרנה, ו-70% על שימוש קודם בתרופות למניעת מיגרנה ו-4 שבועות טרום המחקר ו-12 שבועות של מחקר כפול

סמיות ו-4 שבועות מחקר בטיחות. טיפול פומי נמצא יעיל בהפחתת מספר ימי מיגרנה וכאב ראש חודשיים לאורך 12 שבועות טיפול בהשוואה לפלצבו. באנליזת פוסט הוק על מחקר זה נראה כי היתרונות של אטוג'פנט באו לידי ביטוי כבר מהיום הראשון לטיפול וכך גם ב-4 שבועות הראשונים של הטיפול ופעילות מהירה כבר בשבוע הראשון. הפעילות המהירה של התרופה הזאת מהווה יתרון גדול ביחס לתרופות אחרות למניעת מיגרנות כגון חוסמי בטא או נוגדי דיכאון ותרופות נוגדות פרכוסים אשר דורשות טיטרציה כדי להפחית את תופעות הלוואי שלהן ובכל זאת יכולות להביא לעיכוב ביעילות כאשר הם מגיעים למינון אחזקתי נכון. מחקר שבחן את שיעור התגובה במחקר אדוונס נחקרו גם שיעורי תגובה של 25%-75% ו-100% הפחתה בימי המיגרנה ונראתה מובהקות מול פלצבו גם בהקשר הזה. יש גם מחקרי ההערכה אך לא פורסמו רשמית ועושה רושם כי פרופיל תופעות לוואי היה דומה למה שנצפה במחקרים קודמים והטיפול נראה בטוח ובעל סבילות טובה. סקירה סיסטמטית ומטא אנליזה על שני מחקרי פאזה 3 שהצגתי מציינת את ממצאי המחקרים ואת היתרון של הפעילות המהירה של התרופה, שלושת המינונים הביאו לשיפור באיכות חיי החולים. הרישום בישראל מ-2022 וב-FDA רשום מ-2021. בפאנל מומחים שהתכנס באירופה ב-2021 הוא מגדיר התמודדות לטיפול במחלה וגם כן מדובר פה בטיפול מניעתי שיינתן במצב של חולים שמושפעים משני ימים ומעלה למרות טיפול אקוטי וקו ראשון מניעתי ייעשה עם חוסמי בטא וקו שני עם פלומנוזין, סודיום פולפורט וקו שלישי עם נוגדנים מונוקלונליים ל-CGRP. בקונצנזוס אירופאי משנת 2022 ישנה המלצה להתחיל כקו ראשון בטיפול מניעתי עם נוגדנים מונוקלונליים ל-CGRP כאשר איכות המידע היא בינונית עד גבוהה וההמלצה חזקה. NICE הוא מגבש הנחיות בימים אלה באשר לאטוג'פנט וזה עדיין לא פורסם. בהמלצות גם כן קטגוריה D, נימוקים הם מציינים את היעילות שהפגין במחקרים שאין איתה אזהרות

מיוחדות לחולים קרדיווסקולריים, שאין עדיין הנחיות לגבי המלצות קליניות בעולם והוא ממליץ על טיפול למניעה בקיוליפטה בחולים עם כישלון 3 טיפולי מניעה בתרופות ייעודיות בדומה להתוויות של נוגדנים מונוקלונלים ל-CGRP ובפרט בקבוצות חולים שזמן מחצית החיים של התרופה הוא שיקול חשוב כמו נשים שמתכננות להיכנס להריון וחולים קרדיווסקולריים וחולים עם נטייה ל-MOH.

דובר: אוקי. התייחסויות בבקשה.

דובר: אפשר לשאול שאלה? הטבלה בעמוד 2613, שם רשום ששינוי מהבסיס בממוצע ימי מיגרנה חודש מינוס 2 וחצי לעומת מינוס 4.2. כלומר זה מעט מאד. מינוס 2 וחצי. אבל אחר כך שיעור המטופלים עם הפחתה של 50% לפחות בממוצע ימי המיגרנה זה 29% לעומת 60%. זה הבדל יותר גדול.

דובר: כן לפעמים הפרמטר הזה של 50% הפחתה בימי מיגרנה הוא יותר משמעותי מאשר כשלוקחים בחשבון ימים ספציפיים כלומר הפחתה של יום וחצי או יומיים. ככה זה ברוב המחקרים.

דובר: כן אבל איך משתלב מינוס יומיים וחצי לעומת 50%? כלומר אם מישהו היה לו 14 ימים וירד ל-7 ימים זה משמעותי, אבל מישהו שהיה לו 4 פעמים וירד ל-2 אמנם זה 50% אבל זה פחות.

דובר: ככה אני מבינה את זה.

דובר: כן אבל הממוצע של הכל זה היה יומיים, אז אני פשוט לא מבינה איך זה חושב.

דובר: זה פרמטר שונה. זאת אומרת בבדיקה של מחקרים. להגיד לך איך בדקו את זה ומה המשמעות, אבל ברוב המחקרים זה מה שמופיע וגם יש בהקשר של קיוליפטה גם בדיקה של 25%-75%-100%.

דובר: כן. בוא נגיד זה תחום שיש לו הרבה קליינטים. התרופות אמנם המנגנון הוא מאד מבטיח מבחינת המנגנון אבל התוצאות הן ממוצעות מבחינת ההשקעה. לכן אני A8 גם פה.

דובר: אתם רואים גם את הדירוג של המומחים איך הם מתייחסים לזה, הם אומרים שזה תוספת לתרופות קיימות ללא שינוי משמעותי.

דובר: זה מה שהן אמרו גם על השתיים הקודמות.

דובר: כן. אז לכן אני לא חושבת. אם דורג A8 הקודמות אז זה צריך להיות מדורג באותה מידה לדעתי.

דובר: נכון.

דובר: המחקר שפורסם בניו אינגלנד ג'ורנל בכל זאת מחקר מאד איכותי וזה כן מופיע היום בגיידליינס של האמריקאים במיוחד לאנשים שלא יכולים לסבול קווי טיפול אחרים קיימים ויש קבוצה של אנשים כאלה שלא יכולים לקבל, חולים עם מחלות לב או תופעות לוואי לתרופות אחרות אולי בכל זאת לקבוצה הזאת צריכים לשקול לקדם אותו.

דובר: אבל לא רואים שזה עוזר בצורה דרמטית.

דובר: באמת מותר לתת את זה בחולים עם מחלות לב? כי זה לא היה ממש מוחלט.

דובר: לפי המנגנון שלו הוא לא אמור להיות מסוכן, אני מסכים שאני לא יודע ספציפית, אבל המנגנון שלו לא אמור לפגוע.

דובר: לא, גם המומחים אומרים שזו תרופה שכן אפשר לתת לחולים קרדיוסקולריים עם מחלות לב.

דובר: זה טיפול מניעתי וזה לא טיפול אקוטי.

- דובר: פעם קודמת זה היה גם.
- דובר: לא לקחנו שם בחשבון את העובדה שזה אפשר לתת את זה בחולים קרדיוסקולריים. עכשיו רוצים לייחד את זה לחולים עם מחלת לב אז צריך גם את התרופה הקודמת שהיא גם.
- דובר: לכן זה קיבל A8 ולא B6 כלומר אנחנו כן מבינים שיש אפקט מודרייט ולכן דירגנו את זה A8 ולא נבדק באופן ספציפי לחולי לב לראות שבאמת כפי שזה מבטיח שבאמת לא משפיע במנגנון אחר, אולי במנגנון של עליית אגרגציה של טרומבוציטים, אנחנו לא יודעים, זה לא רק כיווץ כלי דם.
- דובר: אני אומרת שגם העבודה הייתה נעשית, אז כנראה שזה היה מראה את אותה אפקטיביות לחולי לב. אין חלופה אבל זה לא שהדבר הזה יהפוך אותם ללא מיגרנות בצורה משמעותית. אני אומרת ש-unmet need זה לא טיעון מספק למה להכניס משהו. unmet need הוא רלוונטי להכנסה כשהמשהו עובד, הדבר הזה לא מספיק עובד, אז זה לא משנה שזה, אם זה היה עובד אז היו מכניסים לכולם ולא רק ללב.
- דובר: זה פעם שניה שאת אומרת את זה אז אני רק רוצה להגיד את דעתי. כשיש unmet need תלוי אם יש חלופה או אין חלופה, ותלוי בחומרה וכמה זה משפיע גם על החיים וגם על איכות החיים. את לא יכולה לשלול unmet need כקריטריון להכנסה לסל. אני אומרת במקרה הזה אני מסכימה שאולי החלופה היא לא מספיק טובה וכו' אבל להגיד באופן סוחף ש-unmet need זה לא אינדיקציה להכניס לסל זה לא נכון.
- דובר: אני לא אמרתי שזה לא אינדיקציה, אמרתי שאם התרופה לא מראה מספיק אפקטיביות.

דובר: ולפעמים יש לנו יותר סבילות כשהתרופה לא מראה מספיק אפקטיביות כשיש unmet need לעומת תרופה שמראה את אותה אפקטיביות ויש חלופה.

דובר: נראה לי שיש הסכמה על A8.

דובר: אוקי אז אנחנו מדרגים כ-A8 ועוברים לקבוצה הבאה של תכשירי המיגרנה שזה ה-CPRG ואנחנו מתחילים מעמוד 2627.

דובר: כן זה אג'ובי. בהמשך אמגליטי תהיה ב-2743 ו-אימוביג' ב-2693. זה בעצם מדובר על 3 תרופות מניעתיות למיגרנה, erenumab, fremanezumab, galcanezumab. כולן בזריקה תת עורית מידי חודש כאשר אג'ובי יכולים לתת גם במשטר רבעוני, רשומות כטיפול מניעתי במיגרנה במבוגרים שיש להם לפחות 4 ימי מיגרנה בחודש. הבקשה היא לפי ההתוויה הרשומה או טיפול במניעת מיגרנה לאחר כישלון 2 או 3 תרופות מניעתיות קודמות במבוגרים עם מיגרנה כרונית. שלושת התרופות פועלות במנגנון פעולה דומה ונוגדן חד שבטי המכוון נגד הרצפטור של חלבון ה-CGRP. על שלושת התרופות יש מחקרים שביססו את היעילות שלהן הן בחולי מיגרנה אפיזודית והן בחולי מיגרנה כרונית לאחר 12 שבועות טיפול נראתה הפחתה בימי מיגרנה חודשיים של כ-4 ימים עם הטיפול לעומת יומיים עם פלצבו, כלומר ישנו הפרש של יומיים במובהק ובנוסף במחקרים ישנו פרמטר של אחוז החולים ונראתה הפחתה של 50% ומעלה בימי המיגרנה החודשיים וגם היו היה משמעותית 34% לעומת 9% עם אג'ובי לדוגמא, גם במחקרים לאחר שנה נראה הבדל מובהק בין פלצבו ושיפור במדדי איכות חיים, פרופיל הבטיחות של התרופות האלה במחקרים נסבל היטב, בשלושת התרופות יש מחקרים שכללו חולים אשר נכשלו על טיפול מניעתי ב-2 עד 4 קבוצות תרופתיות, בחולים האלה השיפור משמעותי יותר הפחתה של כ-3 עד 4 ימי מיגרנה חודשיים ונראתה גם הפחתה בשימוש בתרופות אקוטיות והפחתה בחומרת ההתקפים והשיפור

החל כבר אחרי חודש ונראתה גם הפחתה בימים עם מוגבלות מתסמיני כאב ראש. באשר לאג'ובי ישנה סקירה מ-2020 שמסקנתה היא שטיפול באג'ובי הניתן רבעוני או חודשי הוביל להפחתה משמעותית בתדירות ימי מיגרנה וימי כאב ראש בחומרה בינונית לפחות ומוגבלות הקשורה למיגרנה וכאב ראש בהשוואה לפלצבו, שיפור מתמשך נראה בטיפול ארוך טווח. תת אנליזה של משתתפים עם מיגרנה קשה לטיפול כאלו עם תחלואה נלווית של דיכאון ושימוש יתר בתרופות לכאבי ראש ושימוש בתרופות אחרות למניעה, הראה את היעילות של טיפול רבעוני או חודשי בתרופות. סקירה סיסטמטית משנת 2021 שמסקנתה היא כי תכשירי ה-אנטי CRGP מציגים יחס רווח סיכון גבוה יותר באשר תכשירים אחרים הניתנים במיגרנה שביססו את עצמם ודרושים מחקרים ראש בראש בכדי לבסס מידע זה. לגבי אימוביג' יש מחקר שבחן בטיחות ויעילות לטווח ארוך, מחקר הארכה של 52 שבועות של מחקר מקור, יעילות מתמשכת עם שימוש ארוך טווח בחולים עם מיגרנה כרונית, בטיחות עקבית בפרופיל המוכר ושכיחות תופעות לוואי ברת השוואה לפלצבו. ישנו גם מחקר המשך למחקר פאזה 2 ארוך טווח למשך 5 שנים, רב מרכזי תווית גלויה, 383 נבדקים עם מיגרנה אפיזודית ומעט מאד הפסקת טיפול היו בשל תופעות לוואי או היעדר יעילות, הפחתה משמעותית ב-MMD וב-MSN נראתה בשלב הכפול סמיות ונשמרה לאורך השלב. מחקר 6 אצלכם בחומר הוא מחקר הרמס פאזה 4 אקראי כפול סמיות שבחן את הסבילות והיעילות של ארנומב מול טופירמט למניעת מיגרנה ב-777 חולים, הן נאיביים והן בנכשלי טיפול מניעתי קודם, 24 שבועות, 82 מרכזים בגרמניה, 95% סיימו את המחקר, קבוצת ארנומב 10.6% הפסיקו את התרופה בשל תופעות לוואי בהשוואה ל-39% עם טופירמט הבדל מובהק. יותר חולים באופן משמעותי השיגו הפחתה בימי מיגרנה חודשיים של 50% ומעלה מהבייס ליין עם ארנומב, 54% בהשוואה ל-31.2% חולים ולא אירעו אירועי בטיחות חדשים ומסקנת המחקר

הייתה כי ארנומאב הציג סבילות ויעילות מועדפת לעומת טופירמט. מחקר עולם אמיתי רטרוספקטיבי שבוצע בגרמניה הטלסקופ סטאדי כ-80% מתוך 700 המשתתפים שטופלו בתרופת ארנומאב דיווחו על שיפור משמעותי עד משמעותי מאד במצבם, כ-80% מהמטופלים חשו ירידה בעצמת המיגרנה בעקבות הטיפול ו-92% מהמטופלים דיווחו על ירידה בתדירות ההתקפים, החוקרים מעריכים כי לממצאים האלה משמעות רבה מאד בעת בחירת טיפול מתאים למטופלים. מחקר פוסט הוק אנליזה שניונית על 4 מחקרי פאזה 3 ישנה הפחתה של ימי המיגרנה החודשיים ושימוש בתרופות אקוטיות למיגרנה בשימוש עם ארנומאב לעומת פלצבו בחולים עם או בלי הילה והאמצעים תומכים ביעילות ובטיחות התרופה בחולים אלה. בקשר לאמגליטי, מדובר פה בעדויות נוספות ממחקר ריגין לגבי שיפור משמעותי בתפקוד היומיומי וירידה במוגבלות לעומת פלצבו. במחקר שבחן האם יש הבדלים בהשפעות הטיפול על חולים אשר נכשלו בשתי תרופות מניעתיות ויותר לעומת חולים שלא, מצא כי הטיפול בשני המינונים יעיל בהשוואה לפלצבו בהפחתת ימי המיגרנה החודשיים הן בחולים שנכשלו והן בחולים שלא. יש את מחקר הקונקור חולים עם אפיזודית וכרונית שנכשלו על תרופות מניעה מ-2 עד 4 קטגוריות במהלך 10 השנים האחרונות ונמצא שהוא טיפול העולה על פלצבו במסגרת הטיפולים המניעתיים והוא בטוח ונסבל היטב בחולים שמספר הטיפולים המניעתיים קודמים כשלו וזוהי אפשרות טיפולית חשובה בחולים שלא ירוויחו מטיפולים אחרים. סקירה סיסטמתית ומטא אנליזה שמסקנתה היא שממצאי המחקר תומכים בבטיחות וביעילות גלסנצומאב כטיפול במבוגרים עם מיגרנה כרונית ואפיזודית. אז בעצם היתרונות הם שמדובר פה בנוגדנים ל-CGRP שהם טיפול ספציפי למיגרנה עם מיעוט תופעות לוואי והתכשיר ניתן בהזרקה תת עורית אחת לחודש שמשפרת את היענות הטיפול. תחילת השפעת הטיפול מהירה יחסית לאחר שבוע, מפחית את מספר ימי המיגרנה החודשיים ואת חומרת

ההתקפים ושביעות רצון מהטיפולים גדלה ומשפר איכות חיים והחולים לא נוטים להחזיק על הטיפול המניעתי הקיים כיום אם בשל תופעות לוואי או חוסר יעילות ולכן יש צורך בטיפולים מניעתיים נוספים. אני מצטט את ד"ר X מנהל השרות לנוירולוגיה תפקודית במרכז הרפואי X : הטיפול המונע בכאבי ראש כרוניים מהווה אתגר ממדרגה ראשונה ועד כה היו בידינו טיפולים תרופתיים מונעים מסוגים שונים ותרופות אנטי אפילפטיות טופירומט ולפוריק אסיד ותרופות ממשפחת הבטא בלוקרים והטריציקלין, הקושי העיקרי בשימוש בתרופות אלו הוא פרופיל תופעות הלוואי שלהן וכתוצאה מכך היענות נמוכה לטיפול וישנה קבוצה גדולה של מטופלים שאינם מסתדרים עם טיפולים מונעים אלו ויעילות הטיפול בנוגדי CGRP היא גבוהה יותר מהטיפולים הרגילים הרבה יותר בזכות פרופיל תופעות לוואי נמוך והצורך בטיפול פעם בחודש במקום בנטילת תרופות באופן יומיומי. רוב המטופלים הגיבו בצורה מרשימה וחלה ירידה בתדירות כאבי הראש ללא תלונות על תופעות לוואי משמעותיות ולעיתים מדובר בשיפור דרמטי באיכות החיים. התרופות רשומות כבר כ-3 שנים מנובמבר, אוקטובר 2019 ושלושת התרופות ניתנות בשב"נים של קופות החולים קו שלישי עד רביעי משתנה בין קופה לקופה. שלושת התרופות כלולות בארצות הברית ובאירופה ובמגוון מדינות נוספות. האימוביג' ממומן במגוון מדינות כאשר בחלקן עבור מיגרנה כרונית ובחלקן כקו טיפול שני שלישי ומעלה, אג'ובי במגוון מדינות כאשר בחלקן מתייחסים לכישלון של שתי תרופות פומיות ובחלקן לשלוש, בכולן במיגרנה כרונית ובחלקן גם אפיזודית. הפדרציה האירופאית לכאב ראש מ-2019 תרופות מתאימות לחולי מיגרנה אפיזודית או כרונית וקו שני לאחר כישלון שני טיפולים מניעתיים פומיים או בחולים אשר יש להם קונטרה אינדיקציה לטיפולים קיימים או מטופלים אשר לא יכולים ליטול את התרופות הקיימות עקב תופעות לוואי או היענות נמוכה ותחלואה נלווית. ניתן לשלב את התרופה עם תרופות פומיות למניעת מיגרנה

כאשר יש בכך צורך. המלצות איגוד כאב ראש האמריקאי מ-2019 התרופות מתאימות לחולי מיגרנה אפיזודית בקו שני לאחר כישלון בשני טיפולים מניעתיים פומיים, או בחולים אשר לא יכולים ליטול את התרופות הקיימות עקב תופעות לוואי ובחולים כרוניים לאחר כישלון 2 תרופות פומיות או כישלון שני טיפולים רבעוניים של בוטוקס. בעדכון של ההנחיות האלה מ-2021 מפורטות מתי להתחיל טיפול תרופתי ומתי להמשיך טיפול. פאנל מומחים אירופאי משנת 2021 הוא מדרג את הטיפול קו שלישי מניעתי ובעדכון מ-2022 של EAF הוא משנה את האלגוריתם הטיפולי וממליץ עליהם כטיפול מניעתי קו ראשון. קיימות הנחיות של ה-NICE מ-2012 שעודכנו ב-2015 ועודכנו גם ב-2020 והעדכון האחרון היה ב-2022 לגבי אג'ובי והוא מומלץ כאפשרות טיפולית למניעת מיגרנה במבוגרים לאחר מיצוי של שלושה טיפולים מניעתיים. ה-NICE פרסם את ההנחיות שלו בהקשר של אמגליטי בנובמבר 2020 ואימוביג' ב-2021, ה-SNC הסקוטי גם הכליל את כל התרופות הנ"ל בשנים האחרונות לאחר כישלון מניעתי. אז בסל יש חלופות אך הטיפול המניעתי הוא קלונדין ופרופנולול מייצר הרבה תופעות לוואי ויש טיפול אופ' לייבל בתרופות אנטי אפילפטיות וכאמור הבקשה היא אחרי טיפול מניעתי תרופתי של 3 תרופות מניעתיות. אז האיגוד הנירולוגי דירג את שלושת התרופות בוטוקס בקטגוריה A חיוני ביותר מביא למהפכה בטיפול או שיפור דרמטי באיכות חיים למטופלים. תועלת 1 מקובלות 1 חשיבות 1 והם מנמקים: החשיבות הקלינית של הטכנולוגיה משמעותית מאד ויעילות התרופות גבוה ופרופיל הבטיחות מצוין ביחס לתרופות המניעה המקובלות. טיפול תרופתי למניעה בחולים במיגרנה כרונית ובמגבלה תפקודית ניכרת שלא הגיבו או פיתחו תופעות לוואי לשלוש תרופות מניעה ותיקות. הם מציינים שבעדכון ההנחיות האירופאיות מ-2022 הם אפילו מדורגים כקו ראשון מניעתי. זהו.

- דובר: אוקי. בואו נפתח לדיון. מי רוצה להתייחס?
- דובר: איפה זה ברשימה שלהם?
- דובר: קטגוריה A קלאס A.
- דובר: אג'ובי בוטוקס.
- דובר: גם בוטוקס קטגוריה A אבל.
- דובר: זה חיוני ביותר, מוביל לשיפור דרמטי.
- דובר: יש עוד מישהו שרוצה להתייחס? כן X בבקשה.
- דובר: אני רק רציתי להבין רק סליחה אני לא סגורה על איזה קו זה, כי במקום אחד כתוב קו שלישי ובמקום אחר כתוב קו רביעי.
- דובר: זה מאד משתנה בין מדינה למדינה.
- דובר: לא. בהמלצות שלנו.
- דובר: 3 טיפולים מניעתיים פומיים.
- דובר: כי זה מה שכתוב בהמלצה של האיגוד. בעמוד 2643 הוא אומר התרופה מתאימה לטיפול בקו שלישי לאחר כישלון 2 טיפולים תרופתיים פומיים. אז אנחנו מדברים על מה שהאיגוד זאת אומרת קו רביעי אחרי כישלון של 3?
- דובר: אנחנו יכולים לסייג את מה שהאיגוד ממליץ אבל זה מה שהאיגוד אומר.
- דובר: X אתה רצית להתייחס?
- דובר: אני מסכים שזה צריך לעלות. מדובר בקבוצה של חולים שניסו תרופות אחרות ולא הצליחו ואין להם טיפול והטיפול הזה קיים כבר 5 שנים ויש המון ניסיון בחו"ל עם התרופה הזאת גם הנוירולוגים מאד ממליצים, ב-X זה גם בשב"ן

שלנו והשימוש הוא גובר, אנשים ממשיכים בשימוש וזה עוזר להם, אחרת הם לא היו ממשיכים. יש כמה עבודות מארצות הברית שמראות ירידה בשימוש בתרופות נגד כאב בקבוצה הזאת, וירידה בשימוש באופיואטים ולדעתי זה תרופה שהניסיון הוא טוב ומוכיח את עצמו ונותן מענה לקבוצה שאין לה מענה. גם התרופה הזאת היא לא אידיאלית וזה לא עוזר לכולם אבל גם 50% זה לא רע.

דובר: X בבקשה.

דובר: אין ספק שזה צריך לעלות אבל כדי להיות פרקטיים נצטרך לגבש באיזה התוויה זה עולה כי אחרת כמובן זה ייפול במספרים. אז אולי דווקא בקטע הזה אפשר היה להיעזר קצת בנתונים שבאו מהארץ כי זה בעצם בכל השב"נים ואפשר להיעזר בזה כדי לנסות לאפיין קבוצה שתאפשר לנו כן להכניס את זה לסל.

דובר: בעיקרון זה אחרי כישלון של 3 תרופות קודמות, כמובן שנוכל לטייב את זה יותר בוועדת משנה.

דובר: צריך להגדיר מה זה כישלון.

דובר: זו שאלה שנשאלה גם שנה שעברה וקיבלנו את ההתייחסות של המומחים אז אולי אפשר להראות את זה.

דובר: אולי התייחסות למיגרנה אפיזודית ומיגרנה כרונית.

דובר: יש מחקרים גם לאפיזודית וגם לכרונית.

דובר: אז הם טוענים שבכרונית זה באמת ה-evidence הוא יותר חזק והם ממליצים עליו אבל באפיזודית דווקא לא.

דובר: יש מחקרים גם וגם, האיגוד כן אומר שבהכרח בכרונית.

דובר: והדבר השני שכנראה בישראל אי אפשר לעשות, שם גם יתנו את זה אם לא עוזר תוך 12 שבועות להפסיק.

דובר: נכון יש הגדרות הפסקה ברורות גם לפי ה-NICE וגם לפי הנחיות קליניות בדיוק מתי להפסיק אחרי 30% הפחתה בתועלת או תוך 3 חודשים יש הגדרה מדויקת.

דובר: צריך אבל להגיד שיש קושי גדול בלהכניס הגדרות של מתי מפסיקים ולכן אני מציעה שלא נסתמך על זה אלא נסתכל באמת על, זה ברור שהרופאים והחולים עצמם לא ירצו לקחת במידה וזה לא יעיל אבל בגדול אנחנו יהיה קשוי גדול להגדיר את זה בהגדרות של הסל אז קחו את זה בחשבון. אני דרך אגב מצטרפת ל-A8/9 לעלות למעלה אני חושבת שזה צריך להמשיך הלאה.

דובר: האם אפשר לסכם שזה ממשיך הלאה? A8/9? אוקי. אנחנו נמשיך לבוטוקס ובזה נסיים את המיגרנה. בבקשה.

דובר: אוקי. בוטוקס ב-2793. בוטולינום טוקסין אנחנו גם מכירים אותו לא מעט מהשנים האחרונות. ההתוויה הרשומה היא הקלה בסימפטומים במבוגרים העונים על ההגדרה של מיגרנה כרונית בחולים אשר לא הגיבו כראוי או שאינם סבילים לתרופות מניעתיות למיגרנה. הבקשה היא על פי ההתוויה הרשומה בתוספת כישלון של שני קווים של טיפול מונע. ההזרקה ניתנת באזור הקרקפת והצוואר ב-7 שרירים הכוללים 31-39 אתרים מדויקים, אחת ל-12 שבועות, במרבית המקרים האפקט הטיפולי מתחיל בתוך שבוע מזמן הזרקה ומשפיע למשך 12 שבועות ולעיתים ההשפעה אינה מתחילה לאחר הטיפול הראשון אלא לאחר שניים או שלושה טיפולים. יש מחקרי אפרינט, שני מחקרי פאזה שלוש אקראיים וכפולי סמיות בחלקם. רב מרכזיים בין לאומיים מבוקרי פלצבו למשך 24 שבועות. 1384 מבוגרים הסובלים ממיגרנה כרונית. מהמחקרים

עולה כי מתן בוטולינום טוקסין מהווה טיפול מניעתי יעיל למיגרנה כרונית דבר הבא לידי ביטוי במספר מדדים של כאב ראש והפחתת תכיפות ימי כאב ראש וימי מיגרנות בחודש ביומיים לעומת פלצבו, מוגבלות הנובעת מכאב ראש ושיפור התפקוד, בחיות ובאיכות חיי המטופלים. באנליזה מתוך המחקרים גם חולים שלא נצפתה תגובה לפי מדד של הפחתת תדירות ההתקפים חלה ירידה משמעותית בחומרת הכאב מול פלצבו בשבוע 24 וההבדלים בין הקבוצות צומצמו והפכו ללא מובהקים בשבוע 56. מחקר אקומפל מבחינת השפעה ארוכת טווח מעל 8 שבועות 716 מבוגרים הסובלים ממיגרנה כרונית, לאחר 60 יום מספר ימי כאב ראש פחת ב-9.2 ימים ולאחר 108 שבועות מספר ימי כאב ראש פחת ב-10.7 ימים, שיפור מובהק התקבל גם בדירוג ההיט 6. תת אנליזות שנערכו על מחקר זה נמצא כי בוטולינום היה יעיל בחולים שסבלו מכאב ראש יומיומי ובחולים שסבלו מחרדה, הטיפול הוביל לשיפור בסימפטומים של חרדה, מחקר פוורד רב מרכזי אקראי פוסט השוואתי מול טופירמט למשך 52 שבועות 288 מבוגרים הסובלים ממיגרנה כרונית, הראתה נשירה משמעותית מהטיפול עם טופירמט בשל חוסר יעילות ותופעות לוואי ובוטוקס הראה יעילות על פני טופירמט גם בפרמטרים משניים. מסקנת המחקר היה כי בוטוקס בעל יעילות קלינית גדולה יותר מאשר טופירומט בעיקר בשל סוגיות סבילות הקשורות לטופירמט ושיעור גבוה יותר בהרבה של חולים שהחזיקו טיפול על בוטוקס. אז בשנים האחרונות הצטברו עדויות מהחיים האמיתיים ובחומר לפניכם מופיעים כ-14 מחקרים כאלה והסיכום אם אני צריכה לסכם את המסקנות מהמחקרים האלה מדובר פה בתקופת מעקב של עד 3 שנים שהראתה יעילות בהפחתת ימי כאב ראש ומיגרנה והפחתה בעצמת הכאב בהתקף ושיפור באיכות החיים והדיווח על היתרון בטיפול הוא ניכר, פתרון יעיל ובטוח ניתן לדחות את הזריקות לכל 4 חודשים לעומת כל 3 חודשים. בחולים שנכשלו על טיפולים מניעתיים במעקב למשך שנה נראתה

הפחתה בתדירות ההתקפים ובעוצמתם ובתרופות לשיכוך כאב, השיפור היה מתמשך לאחר שנה ב-95% לא היו תופעות לוואי ושביעות הרצון מהטיפול הייתה גבוהה. במחקר רטרוספקטיבי למשך 3 שנים היתרונות היו מתמשכים ולא נצפו תופעות לוואי חמורות נשירה בעקבות תופעות והייתה הפחתה מתמשכת בתדירות ההתקפים ושיפור מתמשך באיכות החיים. במחקר ב-61 חולים עם מיגרנה כרונית רפרקטורית 73% בעלי מעל 50% הפחתה בתדירות מקרי המיגרנה ו-48% הראו מעל 50% הפחתה בימי כאב ראש חודשיים, טיפול יעיל ויציב, מחקר נוסף למשך שנתיים ב-172 חולים שנכשלו לפחות על תרופת מניעה אחת הוכחה עליונות המינון הגבוה 195 יחידות, במחקרים נראה כי בקרב חולים שלא הגיבו למחזור טיפול ראשון או שני עם המשך מחזורי הטיפול חלה עליה בקרב שיעור המגיבים של השפעה על הפחתת תדירות כאבי הראש, חומרתם ואיכות חיי המטופלים. סקירה שיטתית ומטא אנליזה מ-2011 נכללו מחקרי RCT שדיווחו על חמישים אחוז תגובה עם הטיפול בטופירמט בוטולינום ומעכבי CGRP. נעבור למימון, ניתן בשב"נים של קופות החולים X ו-X וב-X לאחר כישלון של שני טיפולים מניעתיים. מותווה למיגרנה כרונית בארצות הברית. רשום גם במדינות האיחוד האירופאי על פי ההתוויה הרשומה. בהנחיות ה-AAN האמריקאי מ-2016 יש להציע בוטולינום כאופציה טיפולית בחולים עם מיגרנה כרונית כדי להעלות את המספר הימים החודשיים החופשיים מכאב ראש, המלצה בלב A יש לשקול את השימוש בו להפחתת השפעת כאבי ראש על איכות חיי החולים המלצה בלב B. העמדת ה-AHAS מ-2019 לטיפול במיגרנה כרונית עם יעילות מוכחת ועדכון ב-2021 מצוין כי יש לו את הפוטנציאל להעלות כמו CGRP וגם ה-NICE מ-2020 ממליצים למי שלא הגיב לטיפול תרופתי קודם ב-3 תרופות. פדרציית כאב הראש האירופאי מ-2018 מומלץ כטיפול לחולי מיגרנה כרונית קו טיפול שלישי

או רביעי וקיים גם קונצנזוס יוני ומתבסס על הקונצנזוס של ה-EIHF וממליץ על הטיפול בבוטוקס או CGRP בחולים עם מיגרנה כרונית ולאחר כישלון של 2 טיפולים מניעתיים. בסקירה ובהנחיות מ-2021 הוא קיבל המלצה חזקה לטיפול במיגרנה כרונית. פאנל מומחים אירופאי מ-2021 טיפולים מניעתיים בעלי מידע יעילות במיגרנה כרונית כוללים את טופירמט, בוטוקס ומונוקלונלים ל-CGRP. טופירומט היא תרופת הבחירה בשל עלותה הנמוכה ורשויות רגולטוריות לרוב מגבילות את השימוש בבוטוקס ומונוקלונלים ל-CGRP בחולים שנכשלו ב-2 עד 3 טיפולים מניעתיים קודמים למרות שרק טופירמט בעל מידע המוכיח את השימוש בו. ממומן ציבורית במגוון מדינות בעולם, הסקוטים מ-2018 ממליצים לאחר כישלון טיפולי של 3 תרופות פומיות וכך גם קנדה ואוסטרליה. האיגוד הנירולוגי הישראלי דירג בקטגוריה A – תועלת 1 חשיבות 1 מקובלות 1. טיפול תרופתי למניעה בחולים עם מיגרנה כרונית ועם מגבלה תפקודית ניכרת שלא הגיבו או פיתחו תופעות לוואי ל-3 תרופות מניעה פומיות. בארץ הטיפול בבוטוקס זכה לחדירה נמוכה גם בגלל שאינו בסל וגם בגלל חסמים מערכתיים, זמינות נמוכה של נירולוגים בכלל ומומחי כאב ראש בפרט וחסר במרפאות המיועדות להזרקה וחסמים אלה אינם מתפלגים באופן שווה ברחבי המדינה והם משמעותיים יותר בפריפריה. מכאן החשיבות להכללה של תרופה זאת במקום השני מבחינת תעדוף ביחס לתרופות אחרות בתחום הכאב הראש שהוגשו בסל.

דובר: אוקי בואו נפתח להתייחסויות בבקשה.

דובר: זה נמצא בקו שלישי של טיפול במיגרנה כרונית וזה כנראה מקובל אם התוצאות פחות או יותר דומות למרות שאין השוואה הד טו הד.

דובר: יש מול טופירמט.

- דובר: רק מול טופירמט. אבל לא כנגד ה-CGRP. שזה נמצא באותה קטגוריה.
- דובר: אותה קטגוריה אבל לא במקומם. כלומר אי אפשר לתת בוטוקס בלי ה-CGRP וקודם צריך לתת את ה-CGRP ואם זה לא אז כן בוטוקס. אבל לא בוטוקס בלי ה-CGRP.
- דובר: כלומר זה רשום קו שלישי אבל בנוסף אם זה נכשל.
- דובר: נכון. או במקביל.
- דובר: אוקי.
- דובר: אנחנו אבל כרגע צריכים להכליל את ה-CGRP בסל כדי שהבוטוקס יוכל להיות בקו טיפול שני, לכן השנה זה לא נראה לי רלוונטי עם כל זה שיש עדויות לגבי זה אנחנו יודעים שיש קושי בכל הנושאים המערכתיים של מתן הבוטוקס, ההכשרות, צורת ההזרקה ופרק הזמן שזה עובד ואין ספק שזה הרבה יותר מורכב ביחס ללקחת טיפול תרופתי וגם המומחים שמים את זה בחשיבות שניה או במקום שני אחרי ה-CGRP. לכן מתוך כל הדבר הזה אני הייתי מגדירה את זה A8 והייתי הולכת השנה עם ניסיון לראות אם אפשר להכליל את התרופות ל-CGRP בתוך הסל.
- דובר: אני אגיד לך מה זה יכול להיות שיצאו, ואנחנו לא יודעים את העלות, יכול להיות שיצאו קרחים מכאן ומכאן.
- דובר: אבל אם זה קו שני, אם זה קו מתקדם אחרי ה-CGRP אז נכניס את זה בלי שיש להם את ה-CGRP? זה קצת. זה לא שאי אפשר לעשות את זה.
- דובר: כן ברור.
- דובר: אבל זה יהיה רלוונטי רק לאנשים שאו יקבלו את זה דרך השב"ן כי אני מבינה שזה בשב"נים של הקופות או לחילופין ירכשו את זה באופן פרטי.

- דובר: אבל כשהנוירולוגים כתבו את החסמים שלהם להשתמש בתרופה לא נכנס זה שאין בסל את הקבוצה.
- דובר: נכון.
- דובר: הם אומרים שזה בגלל הזה שזה לא בסל וגם בגלל שאין להם מספיק מרפאות להזריק. זה 31 הזרקות כל 3 חודשים, אז אני מסכימה עם X שאנחנו יכולים למצוא את עצמנו בלי שום מענה אז אולי כדאי להעביר את זה בינתיים.
- דובר: להעלות גם את זה, אין בעיה.
- דובר: A8/9 ואחרי זה אנחנו נראה מה מזה.
- דובר: אין שום בעיה.
- דובר: שנזכור את זה.
- דובר: אין בעיה.
- דובר: שאלה, לבוטוקס יש רק חברה אחת או שיש?
- דובר: 2.
- דובר: פה כאילו זה הגשה של אחת אז זה.
- דובר: זה חומר פעיל, מכניסים לסל חומר פעיל.
- דובר: הבעיה זה שאין רופאי כאב ראש בכלל וזה צרה צרורה לכשעצמה, שיש אוכלוסייה אדירה עם כאבי ראש.
- דובר: לכן, הציפו פה את החסמים ואת מה שיכול להיות מבחינת ההכנסה. אבל יכול להיות באמת שזה בשלב השני אחרי הזה. אז בואו יש פה רצון להעלות את זה.

דובר: הוועדה גם אם ה-CGRP לא ייכנס היא לא תפתור את הסוגיה של המצב האנושי. בבתי חולים כל הזרקה לוקחת בין 20 דקות אצל מיומנים ל-40 דקות אצל פחות מיומנים. בתי החולים לא רוצים לתת את הזמן הזה לרופאים. הם גם לא מתגמלים אותם על עבודה נוספת. אז גם אין אינטרס לרופא לעשות את זה. הקופות גם לא נותנות את הזמן הזה. אז יש מצב שמעט מאד מקרים ומעט מאד אנשים עושים את זה דרך המושלם וגם זה בתשלום בשן ועין.

דובר: אני קצת חולק על החברים שלי מקופות אחרות, אצלנו דווקא הכשרנו רופאים בקהילה לתת בוטוקס באינדיקציה הזאת, מממנים זה לא מסות אבל זה זמין בקהילה יחסית שוב יחסית לכל שוק אחר תחום הנירולוגיה הוא לא זמין בכלל בקהילה וזה לא קשור לבוטוקס, אין מספיק ניורולוגים. אבל יש ניורולוגים בקהילה אצלנו שנותנים ויש חולים שמקבלים.

דובר: אז אנחנו נמשיך עם זה A8/9 ואנחנו נראה בסיבוב הבא. אנחנו ממשיכים אוקי. הלאה. אנחנו עוברים כרגע לנירולוגית ילדים. תודה רבה X. מצטרפת אלינו X ואנחנו מתחילים בעמוד 2841.

דובר: ריברילה. אנחנו מתחילים את תחום ניורולוגיה ילדים. התכשיר הראשון מכיל את החומר הפעיל Glycopyrronium bromide לטיפול סימפטומטי ברירור יתר חמור מגיל 3 ומעלה בילדים עם הפרעה ניורולוגית כרונית. הוא מופיע לכם בחומר וכלול בסל בתכשיר ל-COPD וכאן ההתוויה המבוקשת היא לילדים עם רירור כרוני חמור. רירור יתר משמעותו הזלה עודפת של הפרשת רוק באופן לא מכוון כתוצאה ממוגבלות ביכולתו של האדם לשלוט או לבלוע את ההפרשות דרך הפה ובתינוקות זאת תופעה נורמלית וזה הופך לפתולוגי אם זה נמשך מעל גיל 4. הרירור יכול להיות קדמי או אחורי כאשר קדמי הוא הפשרה שמרטיבה את הבגדים ואת הפנים וגורם להפרעות בהיגיינה ולריח רע ולזיהומים בעור ולהפרעה חברתית ורירור אחורי הרוק נשפך לדרכי הנשימה

ויכול להוביל לאספירציה וגירוי כרוני וזיהום חוזר בטרכיאה ויכול להוביל גם לדלקות ריאה. במרבית החולים זה גם וגם. הריר הוא לשני הכיוונים. הסיבה הנפוצה היא הפרעה בתפקוד הנירומוטורי ונפוץ בחולי CP חולי שיתוק מוחין. יש דרגות חומרה של דרגת חמורה בינונית עד קשה מדובר על 10-37% מילדים ונוער עם עיכוב התפתחותי ועם השפעות רפואיות ופסיכוסוציאליות משמעותיות ופגיעה באיכות החיים. הטיפול הוא משולב התנהגותי וכירורגי תרופתי. הגישה ההתנהגותית מדגישה את הצורך בניגוב תכוף ובבליעה ומניעת הכנסת אצבעות או חפצים לחלל הפה ואפשרות התערבותית היא ניתוח והזרקה של בוטולינום טוקסין או תכשירים אנטי כולינרגיים כאשר התכשיר שאנחנו מדברים עליו כאן הוא אחד מהם. הוא התכשיר היחיד שרשום לאינדיקציה הזאת וכל השאר זה שימוש בתכשירים אנטי כולינרגיים הוא שימוש אופ לייבל. הגליקופירונים ברומיד הוא אנטי-כולינרגי כמו שאמרתי שפועל על עיכוב תחרותי של הקולטן הכולינרגי המוסקריני במערכת העצבים הפריפרית ועיכוב של אצטלין כולין בתאים האוטונומיים המפעילים שריר חלק מביא להפחתה בעצבוב בלוטת הרוק והפחתה בכמות הרוק המיוצרת. הוא יותר ספציפי למערכת העצבים הפריפרית ולא חודר BBB. אז הוא יותר סלקטיבי. הוא ניתן בצורה של תמיסה כך שהשימוש בו הוא נוח יותר עם פחות תופעות לוואי ושאפשר לדייק את המינון שלו. לעשות טיטריציה. מבחינת ההוכחות המחקרים בעמוד 2843 המחקר של זלר ועמיתיו כלל 38 חולים מחקר פאזה 3, היו לרוב בגילאי 3-16 שנים, עם ריור חמור שזה הוגדר 5-7 ימים בשבוע עם בגד רטוב. בעצם האינדיקציה היא הריר הקדמי אבל כמו שאמרנו זה בדרך כלל משולב. המחקר ארך 8 שבועות ו-אנד פוינט היה שיעור התגובה לפי סקאלה של MTDS שזה בעצם דירוג של המטפל או ההורה על השינוי בהרטבה של הבגדים. אז נמצא שבהשוואה לפלצבו שיעור המגיבים שזה שיפור של 3 נקודות ומעלה כמו שאמרתי ב-MTDS היה כמעט 74%

מגיבים לעומת 17.6% מגיבים בפלצבו. התגובה נצפתה חלק מהשבוע השני ומבחינת תופעות לוואי תופעות מוכרות של אנטי-כולינרגי שזה יובש בפה, הקאה, עצירות, גודש באף ובעצם חולה אחד בקבוצת הגליקופירולט וחולה אחד בפלצבו הפסיקו את הטיפול בשל תופעות לוואי. היה גם מחקר המשך פתוח ללא זרוע השוואתית של 137 חולים ל-24 שבועות, אותו ה-אנד פוינט של שינוי של תגובה בשבוע 24 ואז היו כאן פחות, היו 52% מגיבים וגם פירוש של תופעות הלוואי הנפוצות שהיו בשכיחות גבוהה יחסית. מחקר נוסף של 90 ילדים שהשווה לזרוע פעילה של תכשיר שנקרא איוצין שהוא גם מאותה משפחת תרופות אנטי-כולינרגיות.

דובר: בארץ?

דובר: לא. לא בארץ. אין אף תכשיר בארץ חוץ מזה שאנחנו מדברים עליו. הוא מיובא. 29. הוא גם לא רשום כאינדיקציה. אופ לייבל. אז איוצין התגובה שלו בהשוואה לגליקופירוניום הייתה דומה וכאן הסקאלה היא שונה של האימפקט סקיל בשבוע 4, אבל זה גם דירוג של ההורה או המטפל לאורך יש פירוט יותר גדול של השאלות אבל ניקוד של בין 0-100 אז כאן היה שיפור של 26 נקודות בגליקופירוניום ו-25 באיוצין שזה די דומה. מבחינת הסבילות האיוצין נסבל פחות טוב והוא ניתן בפאטצ' אז הייתה תגובה עורית לטיפול אבל בעיקרון זה היעילות הייתה דומה. יש לכם בחומר גם סקירת קוקריין מ-2012 ואמרתי את זה אבל תכשיר מאד ותיק, זה לא חומר פעיל חדש אז גם המחקרים בהתאם, לא מהשנים האחרונות, אז מ-2012 סקירת קוקריין הם לא יכלו לעשות מטא אנליזה בגלל ההטרוגניות הרבה בין המחקרים אבל כן הם סיכמו שהיה שינוי מסוים מובהק סטטיסטית לזרוע הטיפול אחרי חודש בכל הטיפולים שבדקו שזה היה בוטולינום טוקסין ומסקופין וגליקופירולט. כמו שאמרתי הטיפול היתרון שלו שהוא ניתן בתמיסה ומאפשר טיטרציה איטית ולאזן בין יעילות

לתופעות לוואי והוא לא חודר מחסום BBB. מבחינת הבטיחות בעמוד 2846 שהתופעות הנפוצות מעל 15% הסמקה, עצירות, הקאה, יובש בפה, גודש באף וזיהום בדרכי נשימה עליונות, כשהתופעות לוואי החמורות הן יותר נדירות של תופעות לוואי לבביות של טכיקרדיה פרפור פרזדורים, הפרעות במעי, בגלל השפעה על העצירות חסימת מעי וכו'. התכשיר מצוי בהליכי רישום בישראל והוא עוד לא סיים רישום אז הדיון פה הוא על תנאי קיבלנו את התייחסותו של ד"ר X שהוא מנהל היחידה הנירולוגית של הילד ממרכז רפואי X – הוא אומר כי התחלת הטיפול היום התחלת הטיפול הוא התנהגותי ולא תרופתי, כשזה לא עוזר יש לעבור לטיפול תרופתי כאשר הקו הראשון הוא הגליקופירולט המומלץ גם בהנחיות קליניות הקיימות כיום, טיפול נסבל ועם מעט תופעות לוואי אנטי כולינרגיות ובעיקר עצירות ויובש בפה ועצירת שתן. במהלך השנים האחרונות ישנו ייבוא של תכשירים עם אותו חומר פעיל וצורות מתן שונות על פי נוהל 29ג, אוכלוסיות הרלוונטיות רישום והכללה של המוצר בסל התרופות ייתר את הצורך במילוי טפסים ותתן לנו הרופאים את האפשרות לטפל במוצר רשום כמקובל כיום ברוב המדינות המערביות, מוצר מאושר על ידי FDA ו-EMA והכללת המוצר בסל הבריאות תאפשר לילדים ונוער עם שיתוק מוחין לקבל טיפול יעיל ובטוח ברירור שישפר את מצבם הרפואי והפסיכו חברתי. כמו ש-X אמר התכשיר רשום בארצות הברית ובאירופה והוא מצוי בהנחיות קליניות שמפורטות לכם בחומר כקו תרופתי ראשון בעצם. מבחינת מימון ציבורי יש באנגליה ובסקוטלנד ומופיעות להם בחומר ההמלצות של ה-NICE וה-SMC כאשר הסקוטים ממליצים על הטיפול בילדים עם הפרעה ניורולוגית מגיל 3 והם אומרים שתוספת העלות היא קטנה והטיפול הוא מאושר ורשום. בעמוד 2853 יש את ההמלצות של האיגודים. האיגוד לנירולוגיה של הילד דירג את התכשיר במקום ה-1 מתוך 14 תכשירים שהם

דירגו כשהם אומרים הטיפול המקובל בארץ ובעולם לריוור יתר בילדים עם מוגבלות לא קיים טיפול חליפי בסל וניתן כיום ב-29ג ובבקשה פרטנית עבור כל ילד. קיבלנו את התייחסותם גם של האיגוד לרופאי אף אוזן גרון ראש צוואר, הם דירגו אותו במקום ה-3 מתוך 4 תחת הקטגוריה תרופות שאינן לסרטן. זהו.

דובר: אוקי. בואו נפתח להתייחסויות. X בבקשה.

דובר: א' ברור שאיכות החיים של הילד וגם של הסובבים אותו והמשפחה היא מאד מאד לא נעימה וזה אירוע מאד לא נעים ואם אפשר להקל על זה, זה חשוב מאד. דבר שני בגלל תופעות לוואי הקשות שאף אחד לא מתכחש אליהן אז ברור שיתנו את זה רק כשבאמת צריך ושהתופעה היא, אני תמיד מאלה שאומרים שמשוהו סובייקטיבי ואיך מודדים אותו, אז פה אין לי בעיה, ברור לי שתופעות הלוואי יאזנו את המצב ויתנו את זה באמת למי שרק צריך. הדבר היחיד שלא הבנתי זה מה זאת אומרת רק לילדים? כשהילד יעבור את גיל 18 הוא יפסיק לקבל או שהתופעה חולפת? לא הבנתי. זה מה שלא היה ברור לי פה. פרט לזה ברור שצריך לעבור הלאה.

דובר: ההתוויה הרשומה היא מגיל 3.

דובר: אז לא הבנתי.

דובר: X רוב החולים האלה לא עוברים את גיל 18.

דובר: לא, אבל אם הם יעברו הם ימשיכו את הטיפול.

דובר: ימשיכו.

דובר: אוקי בסדר. ככה גם אני חושב אבל זה לא מסתדר עם ההתוויה אבל ברור שהם ימשיכו.

- דובר: כן X ו-X. מי עוד רוצה? בבקשה X.
- דובר: היה כתוב בחוות הדעת שזה הטיפול המועדף זה טיפול התנהגותי ואם זה נכשל אז נותנים את הטיפול הזה ולא מוגדר מהו טיפול התנהגותי וזה לא נראה שהוא קיים בסל. כלומר מה זה הטיפול ההתנהגותי שנותנים אותו? והאם יש איזה שהיא מסגרת בסל שמממנת איזה שהוא איש מקצוע שאני לא יודעת. מה הכוונה הטיפול ההתנהגותי שהוא המועדף ואחר כך התרופה? זה משפט שכתוב ולא ברור לי מה התוכן שלו.
- דובר: אני הבנתי שזה אוכלוסייה מאד קשה שרובם נמצאים בכלל, זה ילדים עם פיגור או עם מחלה מטבולית מאד קשה, נכון? CP ודברים מהסוג הזה.
- דובר: זה לא חייב להיות פיגור.
- דובר: בסדר, זה אוכלוסיות שנמצאות בעיקר במוסדות מהסוג הזה. ככה הרושם שלי. נכון?
- דובר: לא. יש אנשים עם CP שהם מתפקדים לגמרי ולדעתי בגלל שזה ספקטרום רחב אז יש כאלה שכן אפשר לטפל בהם התנהגותית. כמו בכל התנהגות כמו כל דבר התנהגותי שאתה עושה עם ילד. לא כולם מפגרים.
- דובר: מי עוד רצה להתייחס?
- דובר: שאלת הבהרה, זה כבר רשום?
- דובר: לא. זה דיון על תנאי וזה נמצא רק עכשיו בתהליכים ראשוניים ויכול להיות שהוא לא ישלים את התהליכים הראשוניים עד שנסיים פה בוועדה ואז הוא לא ימשיך, זה דיון על תנאי ואנחנו נעדכן בהמשך אם זה ממשיך איתנו או לא.

דובר: אני רציתי להציע A8 * כי בכל זאת ה-evidence פה הוא מצומצם וזה ימשיך להמשיך דיון אבל עדיין מבחינת ה-evidence אני חושבת שמגיע לזה A8, בכל זאת קבוצה קטנה של חולים.

דובר: X זה סטנדרט, אנחנו נותנים כל הקופות נותנות אותו ועד עכשיו הביאו אותו, וזה לילדים האומללים זה או הגלוקו או ה-, זה שני הדברים שאנחנו נותנים להם למניעת ריור יתר ומניעת אספירציות ומניעת אשפוזים חוזרים. עכשיו אני הבנתי שמה שקורה שכרגע שרושמים את התרופה ויחד עם רישומה כמו שקרה לנו עם תרופות אחרות המחיר עולה.

דובר: אני כרגע יודעת להגיד שזה הוגש. זה עוד לא עבר את התהליכים הראשוניים בזה ולכן הדיון הוא על תנאי ואני לא מתעסקת עכשיו אם כמה זה כן או לא יעלה בהמשך. השאלה היא אם ה-evidence מספיק ל-A8/9 או ל-A8 כוכבית.

דובר: ה-evidence זה היסטוריה. ה-evidence מצדיק הכללה ברורה. עכשיו צריך בכל אופן למרות שאנחנו לא מדברים על כסף כי אנחנו עדיין בשלב הזה, צריך לזכור שכל הקופות נותנות את זה ואם היבואן שרושם את זה יעלה את המחיר של זה פראי, אז יכול להיות שחלק מהקופות לא יתנו את זה ושוב כל החולים יעברו ל-X.

דובר: חברים זה לא רלוונטי פה לוועדת הסל. סליחה. זה לא רלוונטי לוועדת הסל. בוועדת הסל עכשיו האם זה עולה וממשיך הלאה. אני מבינה שיש פה A8/9 ולהמשיך הלאה. בבקשה X ואחר כך אנחנו נדרג את זה סופית. בבקשה.

דובר: אין ויכוח שמדובר במצב מורכב מאד, ילדים שבלאו הכי מתמודדים איתם בקשיים רבים מאד ונושא הריור הוא נושא שהוא מקשה על איכות החיים שלהם וגם על הטיפול בהם, ואין ספק שאנחנו צריכים למצוא לזה פתרון. עכשיו, יש פתרון שקיים היום שזה מדבקות, זה נושא שקיים והוא לא, זה לא

שאין טיפול ויש טיפול שהוא כנראה יעיל לפחות באותה המידה, זה מצד אחד.
לכן, אני גם כן מצטרף ומצד שני אני מצטרף ל-X בזה שזה לא כל כך מובהק
ושזה לא אוכלוסייה שאין לה טיפול או אין לה אנחנו לא יכולים להיענות לצרכים
שלה, אני לא מתנגד ל-A8/9 אבל זה בהמשך שאנחנו נעשה סדרי עדיפויות
אני לא בטוח שזה מה שאנחנו צריכים לתעדף.

דובר: כן X אתה רוצה לדבר בבקשה.

דובר: אני גם רוצה להגיד שזה A8/9 בעיניי ואני לא אכנס עכשיו אבל עצם זה שגם
קופות נותנות את זה מטעמן מראה את החשיבות בעיניי לפחות של הדבר
הזה.

דובר: אוקי אני חושבת שבזה סיכמנו A8/9 וממשיכים הלאה. התכשיר הבא וילטפסו.

דובר: עמוד 2857 וילטפסו אנחנו עוברים לתחום הדושן, יש לנו 3 תכשירים לדיון
השנה שהיו עוד תכשירים שבפיתוח אבל לא הספיקו להגיע מבחינת הרישום.

דובר: גם פה צריך להגיד שזה דיון על תנאי כי עוד לא עבר את השלבים הקריטיים
של הרישום.

דובר: נכון וילטפסו אנחנו מחכים עדיין לאישורים שלו בישראל וזה דיון על תנאי. שני
התכשירים הבאים שנדבר אנחנו כבר מכירים שנים רבות, להבדיל. אז
Vitrolarsen מותווה לטיפול בחולי דושן עם מוטציה מתאימה לדילוג על הקסון
53, בקצרה על מחלת הדושן: מדובר במחלה נירומוסקלרית ניוונית
פרוגרסיבית חמורה המאופיינת בירידה מתמדת בתפקוד הפיזי וזו מחלה
גנטית השכיחה מבין פגיעות השריר בילדות. מופע קל שלה הוא נקרא מחלת
בקר. דושן נובעת ממוטציה בגן דיסטרופין המקודד את חלבון דיסטרופין שהוא
אחראי על מתן יציבות מכנית ויכולת התכווצות של סיבי השריר. הוא חיוני
לתפקוד השריר כאשר הדיסטרופין הוא לא שלם כתוצאה מפגיעה ומוטציה,

זה מוביל לניווט שרירים פרוגרסיבי ובגילאים הצעירים השריר מצליח לפצות על הפגיעה בייצור תאי שריר בזכות ייצור של תאי שריר חדשים אך בהמשך יש ירידה בסיבי השריר והרקמה הופכת להיות צלקתית ולא פונקציונלית. חולשת השרירים היא פרוקסימלית ומתחילה בגפיים התחתונות ומתקדמת לפלג הגוף העליון. התסמינים כוללים נפילות דחופות, סרבול וקושי בהליכה ובריצה ומעבר לעמידה, שמירה על תנוחת ישיבה. כשהמחלה מתקדמת יש פגיעה בניידות ובעצמאות בגיל העשרה המוקדמים מרבית החולים עוברים לכיסא גלגלים עם הפרעות בנשימה וקושי בנשימה ובתפקוד הסרעפת ובתפקוד הלב, ונפטרים בגיל צעיר בערך 30. באשר לתפקוד האמבולטורי זאת אומרת אי הגעה לכיסא גלגלים הוא פקטור חשוב מנבא בהתקדמות המחלה. המטרה היא לשמר את ההליכה כמה שיותר וכמה שאפשר. יש מספר מוטציות שגורמות למחלה הזו, מוטציות שונות יכול להיות החסרת אקסונים ויכול להיות הכפלה או הוספה או החסרה או מוטציית פסק. אני אזכיר שנכללה בסל ב-2020 בדיקת סקר גנטי לאוכלוסייה כללית לאיתור נשאים לדושן עם חשיבות של המניעה הראשונית הזאת. הגישה הטיפולית לחולים היא גישה רב מערכתית שכוללת תרופות והרבה תמיכה מעבר לכך של פיזיותרפיה ותמיכה תזונתית אורטופדית, מבחינת תרופות הטיפול בסטרואידים משפר את יכולת הנשימה אבל עם תופעות לוואי המוכרות לנו מסטרואידים של השמנה, פריכות עצמות ועוד. מדד מרכזי שמשתמשים בו במחקרים ונתקל בו הרבה היום זה ה-6 דקות מבחן הליכה שמעריך את המרחק אותו עובר החולה בהליכה מהירה על משטח ישר במשך 6 דקות. יש בדיקות נוספות שהם עוברים. החומר הפעיל Vitolarsen שיין למשפחת האנטיסנס לליגונוקאולטיקים שזה גם נקראת משפחת ה-PMO והוא מתוכנן להיקשר לאקסון 53 כך שהוא יחתך מתהליך העיבוד של ה-MRNA ויוביל לדילוג על המוטציה וכתוצאה יתורגם חלבון שהוא קצר יותר אבל הוא תפקודי ופעיל.

מבחינת התרופות כל תרופה פועלת על אתר אחר ב-MRNA במוטציה הספציפית אז כך שהחולים הם אמנם קבוצת חולי הדושן אבל אלה חולים אחרים, כל קבוצת חולים עם מוטציה שלה. מבחינת המחקרים אנחנו כרגע מדובר מחקר פאזה 2 שהוכיח את היעילות של התכשיר והוא כלל 16 חולי דושן בגיל 4-9 והמחלה היא רק בבנים אם לא אמרתי. מרחק 6 דקות הליכה בבסיס היה 372.4 מטר והמחקר היה בנוי ככה כש-4 שבועות היה בקרה של פלצבו ואחרי זה ביחס ל-3 ל-1. זה 16 חולים אז סך הכל שניים קיבלו את הפלצבו ולאחר מכן הם חולקו לשני מינונים של ה-Vitolarsen 40 ו-80 מ"ג לקילוגרם. 8 ילדים בכל קבוצה. אז אפשר לראות שמבחינה יש גם את הבדיקות בביופסיה את התוצאות מעבדה של הרמות דיסטרופין והייתה עליה בשבוע 25 של אפשר לראות שהדיסטרופין היה כ-6% מבן אדם בריא ומבחינת הבדיקות הקליניות של המטופל השינוי בזמן מעבר לשכיבה ועמידה בשניות השתפר ב-19 שניות ב-Vitolarsen לעומת התדרדרות בקבוצת הביקורת של 66 שניות. אפשר לראות את יתר המדדים שהם בודקים פה שיפורים קלים לעומת התדרדרות בקבוצת השוואה. אז אפשר לראות בעצם ש-Vitolarsen הביא ליציבות או שיפור בהשוואה לקבוצת ההשוואה היסטורית, חוץ מהמדד של טיפוס במדרגות זה לא היה בשתי הקבוצות. מבחינת בטיחות לא היו תופעות לוואי משמעותיות, שלשול, הקאה, הצטננות ושיעול. הטיפול נסבל היטב. החולים האלה ה-16 המשיכו למעקב ארוך טווח של 109 שבועות ועדיין אפשר לראות איזה שהיא שמירה על יציבות עם יתרון מובהק בהשוואה לבקרה ההיסטורית חוץ מה-טיפוס במדרגות, כל המדדים שבדקו היו בהבדלים קלים.

דובר: סליחה על ההפרעה. תוכלי גם להגיד מספרים מוחלטים?

דובר: אמרתי שבהתחלה הם הלכו 372 בבסיס.

- דובר: זה הפך ל-400?
- דובר: יש איזה פילוח לגבי השכיחות של המוטציה הספציפית הזאת? באקסון 53?
- דובר: זה אחר כך במספרי חולים.
- דובר: לא. אני שואלת את זה כי יש 2 תרופות לאותה מוטציה שעכשיו מגישים. אז אני רוצה לדעת אם זה משהו שהוא מאד שכיח או לא. אם את לא יודעת אז אפשר לבדוק אם יש פילוח.
- דובר: יש פילוח פשוט אין לי את זה כאן. אז כמו שאמרנו המעקב היה עד עכשיו של 109 שבועות ובאוקטובר האחרון ממש פורסם מעקב של 192 שבועות כשהם מסכמים, שזה פרסום בפוסטר אז ממה ש-, אין את כל השיטות, אבל מה שהם מראים שבשנתיים הראשונות התפקוד המוטורי נשמר ושנתיים לאחר מכן הייתה האטה בהתקדמות המחלה בהשוואה להתדרדרות בקבוצת הבקרה. זהו, זה מחקר פאזה 2. מחקר פאזה 3 עדיין מתנהל ומגייס וצפוי להסתיים עוד שנתיים.
- דובר: הוא רק התחיל לפי מה שהם אומרים.
- דובר: נכון. הוא יהיה מחקר יותר גדול, עד עכשיו זה היה מידע מ-16 חולים אז המחקר פאזה 3 אמור לגייס 74 חולים. אבל זה יקח עוד זמן. בעמוד 2861 יש את הבטיחות שאפשר לראות תופעות לוואי נפוצות מהמחקרים מבחינת אזהרות יש את הרעילות הכלייתית שצריך לנטר ורישום אמרנו על תנאי ולא סיים רישום והוא רשום בארצות הברית וביפן. נעבור לדירוג, אז האיגוד הישראלי לנורולוגיה ילדים עמוד 2864 דירג אותו מקום 10 מתוך 14 כשהם מנמקים שאין כרגע חלופה מאושרת לחולים ומצד שני אין עדיין נתוני יעילות סבירים. מחקר פאזה שלישי רק החל והעליה בדיסטרופין גבוהה יחסית למה שמדווח בתרופות אחרות עד 5.9% מהנורמה ורושם מניסויים ראשונים

שהתרופה יעילה יותר משאר האקסון סקיפיניג. את ההתייחסות של האיגוד הגנטיקאים הרפואי בישראל גם קיבלנו ודירגו אותו מקום 19 מתוך 22.

דובר: אוקי בואו נפתח לדיון. בבקשה.

דובר: אני מתרשמת שזה מוקדם מידי אני חושבת גם יש פה רק פאזה 2 ופאזה 3 תתחיל אז צריך לפחות לאפשר את ההשלמה של פאזה 3 וכמו שהאיגוד אומר וזה בא לידי ביטוי בדירוג של שני האיגודים גם הנוירולוגים וגם הגנטיקאים אין עדיין נתוני יעילות מספיקים ויש רושם שזה תרופה יעילה אבל בעיניי אין מספיק evidence ולכן אני לא הייתי מעלה אותה.

דובר: X עוד מישו רוצה?

דובר: שתי הערות. אחת, זה שהם לוקחים, המחקרים האלה, עם קבוצות ביקורת היסטוריות, שזה מאד בעייתי ואני מבין שהמספרים הם קטנים אבל זה מאד נפוץ בכל התרופות של הדושן לקחת איזה שהוא קוהרט היסטורי אני לא יודע עד כמה זה, עד כמה זה טוב, אין יותר טוב מזה, אבל לדעתי זה מאד מאד בעייתי. אפילו הפאזה ה-1 וה-2 שלוקחים שרוב קבוצת הביקורת היא קבוצת ביקורת מותאמת היסטורית, זה מאד בעייתי, יש פה unmet need כי אין פתרון אחר וזה מעביר אותנו אחר כך לבעיות מאד מאד קשות. אבל בסופו של דבר אני מסכים שכרגע וגם הם כתבו שהפאזה הראשונה והשנייה המטרה שלה הייתה לבדוק לא יעילות אלא בטיחות ו-האנד פוינט שלהם הוא גם ביוכימי כאילו בדיקת רמת דיסטרופין. אז זה באמת מוקדם מידי. אני רק בספק אם נהיה פעם יותר חכמים.

דובר: אני מניחה שבסוף פאזה 3 שזה סוף 2024 נהיה הרבה יותר חכמים וכתוצאה מזה כנראה הצפי של ההגשה שלהם לרישום באירופה הולך להיות רק אחרי הפאזה המתקדמת. אני, אני מצטרפת לחברים ואני חושבת שזה צריך עוד

לחכות לאסוף מידע. אנחנו מבינים שיש פה סיטואציה של קבוצת חולים שזקוקה לטיפול יעיל אבל אנחנו לא בטוחים שזה הטיפול, אני בעד שלא ימשיך הלאה. B7 נראה לי.

דובר: אני מסכימה עם מה שאת אומרת X אבל אני לא בטוחה שנהיה יותר חכמים כי זה 8% מכלל החולים עם המוטציה הזאת. אז 16 חולים זה המון. אני לא יודעת כמה אפשר יהיה לגייס קבוצות הרבה יותר גדולות.

דובר: אז יש פה לפי התכנית מחקר, כמה הם מגיעים ל-?

דובר: 74.

דובר: 74 חולים עם המוטציה לא בישראל. בעולם.

דובר: X אין ספק אבל גם במצטבר, גם כשאתה צובר מחקרים וגם מחקר יותר גדול שמתוכנן מתודולוגית נכון, הוא נותן לך ערך קליני הרבה יותר משמעותי בקבלת ההחלטה.

דובר: הוא כן אמור להיות מבוקר פלצבו.

דובר: אבל אם הוא מסתמך על נתונים היסטוריים זה גם חשוב, אבל גם פה יש גם נקודת בטיחות שעוד לא הובהרה. כלומר אני בעד כן להמתין.

דובר: אני מסכימה. האם אפשר לסכם את זה כ-B7? B7 וממשיכים הלאה. אנחנו ממשיכים עדיין בדושן. התכשיר הבא טרנסלרנה 2867 X בבקשה.

דובר: אוקי, טרנסלרנה מוגש מזה מספר שנים ומכיל את החומר הפעיל Ataluren ומתווה לחולי דושן אמבולטוריים עם מוטציה מסוג פסק ורשום מגיל שנתיים ובעבר היה מגיל 5, אבל זה הורחב בישראל. כאשר מבחינת המנגנון שלו הוא נקשר לריבוזום והוא מאפשר התעלמות בעצם מקולטני פסק מוקדמים ומשלים את הסינתזה של חלבון דיסטרופין בלי החלקים שהוא קורא דרכם. מבחינת

המחקרים חלק מהמחקרים מאד ותיקים וגם כאן יש כבר פאזה 3 וחלק יש גם חידושים. אז בעמוד 2869 ה-DMD כלל 230 חולים וגם כאן ה-פריימרי אנד פוינט היה 6 דקות מבחן הליכה ו-48 שבועות מחקר, כאשר ההשוואה לפלצבו הראתה שהיעילות אינה מובהקת מבחינת מרחק הליכה ב-6 דקות וכאשר הם עשו ניתוח לתת הקבוצה שהלכה בין 300-400 מטר אז הם מצאו כן שיש מובהקות סטטיסטית בחולים האלה עם איזה שהיא תאוריה שהחולים שהולכים את המרחק הזה הם בעצם לא איבדו את יכולת ההליכה וזה הטווח האופטימלי לטיפול. בקבוצה של בין 300-400 זה הוסיף להם 42,

דובר: בפלצבו לא קרה כלום?

דובר: זה האקסטרה על הפלצבו, אין לי את הנתון של הפלצבו, זה ההפרש.

דובר: זה ההפרש.

דובר: זה היה המחקר האקט DMD מ-2017 ופורסם בלנסט. מחקר סטרייד הוא מחקר של פאזה 4 של מעכב עולם אמיתי בעמוד 2870 שהוא עוקב אחריהם במשך 5 שנים לפחות, על אותם החולים של האקט DMD וכאן הוא הראה התדרדרות של 35 מטר אחרי 48 שבועות בהשוואה לתחילת המעקב, זאת אומרת הם התדרדרו אבל זה פחות בהשוואה לנתונים שהיו בקבוצות השוואה. גם מבחינת זמן ריצה של 10 מטר היה עיכוב של 1.6 שניות בחולים האלה לעומת 2.3 במחקרים אחרים, הייתה התדרדרות פחותה בזמן עליית וירידת מדרגות ומעבר משכיבה לעמידה, מבחינת בטיחות לא היו איזה שהם סיגנלים מיוחדים, חוץ מהליכה בודקים גם פרמטרים של נשימה והייתה הפחתה בהתדרדרות בתפקוד הנשימתי בחולים האלה בהשוואה לחולים לא מטופלים. שני אלה מחקרים וותיקים שראינו בשנים קודמות, בעמוד 2872 יש עדכון על המידע מהסטרייד שגם כאן עשו איזה שהוא פרסום מכנס שגיל

המטופלים שהגיעו ל-FBC מתחת ל-60% היה גדול ב-1.8 שנה לעומת הבקרה ההיסטורית, זאת אומרת איזה שהוא עיכוב בהתדרדרות זה מה שהמחקרים העדכניים מראים כשעוקבים אחריהם לטווח ארוך. פוסטר נוסף הראה עיכוב באובדן האמבולציה של 4 שנים, שוב בהשוואה לזרוע המחקר ההיסטורית, הם בעצם עשו איזה שהיא ניתוח של הנתונים והראו שהגיל החציוני לאיבוד האמבולציה בחולים שטופלו ב-Ataluren עמד על 17 ובגיל 17 הם עברו לכיסא גלגלים לעומת גיל 13 שזה בהיסטורי, זה ממש פרסום מאוקטובר האחרון. מחקר חדש שמופיע לכם בחומר פרסום בפוסטר של מחקר 041 גם כן מחקר פאזה 3 מבוקר פלצבו בחולי דושן 72 שבועות שכאן שוב אפשר לראות בתוצאות שיש התדרדרות בהליכה ב-6 דקות מבחן הליכה – בשבוע 72, התדרדרות של 53 מטר ב-Ataluren לעומת התדרדרות של 67.4 בפלצבו. זה ההבדל מובהק סטטיסטית. כשעשו ניתוח לפי הולכים בבסיס בין 300 ל-400 מטר אז גם היה 55, נתונים די דומים. 55 מטר התדרדרות לעומת 80 מטר התדרדרות בפלצבו. כשהם ניתחו את זה הם אמרו שיש האטה של 21% והתדרדרות באוכלוסיה הכללית ו-30% האטה בהתדרדרות בהולכים בין 300 ל-400 מטר בבסיס. יש לכם בחומר גם את הניתוח של החולים מתוך הסטרייד ו-041 על התפקוד של הגפה העליונה שהראה איזה שהוא פחות התדרדרות שוב בחולים של Ataluren לעומת פלצבו. זה האטה של ההתדרדרות וזה לא מונע את המחלה וזה לא עוצר אותה או משפר אותה. מבחינת הניסיון בארץ – התכשיר רשום בישראל. יש לכם את המטופלים כפי שקיבלנו את הדיווח של עמותת צעדים קטנים. יש מטופלים בישראל והניסיון שהצטבר גם משאלות של הוועדה בשנים קודמות. מבחינת הניסיון בעולם.

דובר: מה יש בארץ?

דובר: מה הניסיון בארץ?

- דובר: הניסיון זה מה שוועדת הסל פנתה בעדכון 2021 לכל ה-,
- דובר: לא, אבל אין לנו שום עדכון מהשנים האחרונות?
- דובר: יש לך נתונים מה-NICE. בואו היא תמשיך, ויש לך את הנתונים מה-NICE שעשה בדיוק את ה-real world evidence שאנחנו מחפשים.
- דובר: מבחינת הניסיון בעולם התכשיר רשום באירופה ב-EMA כשנתיים, כאשר היסטורית אושר על תנאי מ-2017 וחיכו לתוצאות של מחקר ה-020 וחידשו את הרישום ב-2017 וביקשו נתונים נוספים שזה מחקר 041 שהוא ממש עכשיו סיים אז יכול להיות שיהיה גם פה שינוי אבל כרגע הרישום בתוקף באירופה, בארצות הברית הוא נדחה ברישום, ב-2017 הם הגישו ונדחו שוב ואין צפי לרישום בארצות הברית נכון להיום. ניו זילנד גם דחו את הרישום של התכשיר הזה. הערכה בעמוד 2885 של הסקוטים ושל ה-NICE שב-2016 NICE המליצו על הכללה שלו ובטיטה עדכנית ל-2022 הם דוחים את התכשיר אחרי מידע מהעולם האמיתי שהצטבר הם חישבו יחס עלות מועילות של מעל מאה אלף לירות סטרלינג והם לא מפרטים כמה בדיוק ומידע מסווג, מדובר עדיין בטיטה אבל הצפי לדיון הבא הוא בדצמבר. אז נכון לעכשיו ה-NICE דחו את הטיפול הזה.
- דובר: זאת אומרת הם מימנו את זה תקופה מסוימת בבריטניה ואספו נתונים ועכשיו אחרי כמה שנים הם דוחים.
- דובר: נכון.
- דובר: תודה על ההבהרה.
- דובר: בעמוד 2890 ההמלצות של איגוד נירולוגיה ילדים שדירג את התכשיר מקום 11 מתוך 14, זאת אומרת מקום אחד מתחת לתכשיר שדיברנו קודם, כשהם

אומרים התרופה עם יעילות נמוכה יחסית שנכשלה בשני מחקרים מבוקרים בהשגת התוצא הראשי אך מטא אנליזה שכוללת את שני המחקרים הגיעה למובהקות גבולית בכלל הקבוצה ומובהקות טובה יותר בחולים אמבולטוריים שהולכים בין 300 ל-400 מטר ב-6 דקות. מחקר עולם אמיתי הראה איחור ב-3 שנים באובדן אמבולציה ואיחור בולט באובדן נשימה עצמונית, הם מדווחים על יעילות נמוכה יחסית שבשלה לא התקבל עדיין אישור FDA לתרופה, אין חלופה ספציפית למטופלים עם מוטציה זאת. האיגוד לגנטיקה דירג את התכשיר במקום 10 מתוך 22 תכשירים שהם דירגו והם אומרים שהטיפול ב-Ataluren מאריך את משך הזמן האמבולטורי של החולים ב-2 עד 3 שנים בממוצע ומעכב החמרה בתפקודי ריאה בכ-3 שנים ועם פרופיל בטיחות גבוה.

דובר: בואו נפתח להתייחסויות בבקשה. תודה X.

130

דובר: אני רק רוצה להבין מה הכוונה ב-NICE הם קודם נתנו ועכשיו לא נותנים יותר?

דובר: ב-2016 כשהטיפול נרשם הם הכלילו אותו.

דובר: אבל מי שקיבל ממשיך לקבל. אין שמה הפסקת טיפול. פשוט לא מכניסים חולים חדשים.

דובר: כי אין הצדקה.

דובר: מה זה משנה לעמדתך?

דובר: לא. אני רק רציתי להבין האם ב-NICE מפסיקים את הטיפול או לא והתשובה שקיבלתי היא שלא. אני מציע מה שכולם מציעים.

דובר: מי עוד רוצה להתייחס בבקשה? X ו-X.

דובר: האמת הדיון כאן הוא באמת קשה כי יש ניצנים אנחנו מחפשים גם על העור בטיפולים כאלה, אז יש תת קבוצה שבהתחלה הראו שכן הייתה להם האטה

והיה בסדר יותר ה-300 עד 400 אז סביר להניח שהתחילו אצלם אולי בשלב יותר מוקדם ואולי המוטציה הייתה קצת יותר מגיבה ושם היה כן שיפור באמבולציה ובסך הכל הנתונים כן הייתה דחייה בהתדרדרות הנשימתית וכן לזכות בעוד שנתיים שלוש של תנועתיות זה לא של מה בכך. זה חשוב. אז זה לא שזה נכשל לגמרי. היעילות היא פחותה אבל מי שמגיב הוא כן היה לו דחייה של השיתוק לחלוטין ואת ההפרעה בתפקודי הנשימה.

דובר: בנשימה בעיקר.

דובר: כן שזה משמעותי.

דובר: בהשוואה למה?

דובר: הכל קוהורט היסטורי כן.

דובר: זה בעייתי.

דובר: נכון אבל אלה החולים אתה לא יכול יש לך תרופה ביד ולא לתת אותה.

דובר: התרופה הזאת עולה לא מעט שנים לסל, ובכל שנה בשלב הזה לא מרגיש לנו נעים להגיד שזה יוצא אז אנחנו שואלים עוד פעם את המומחים, האם אתם רוצים את זה? ואז הם שולחים לנו הבהרות וכותבים בצורה די ישירה שנה אחר שנה שהתרופה הזאת עם כל הצער שבדבר, ומדובר ברופאים שמטפלים בילדים האלה ורואים אותם יום יום ורוצים בהצלחתם ורוצים שישתפרו ורוצים למצוא שביב תקווה, פעם אחר פעם חוות הדעת שלהם אומרות בצורה די ברורה, זה לא מספיק יעיל, אם זה היה יעיל היינו רוצים את זה. הסתכלתי בדיוק התכתבתי עם X תוך כדי מצאתי התכתבות שלי ושלה בדיוק על התרופה הזאת מלפני איזה שנתיים או שלוש שהמומחים כותבים לנו לסיכום כמו שכתבנו לא המלצנו עליהם במקום גבוה פשוט כי הן לא יעילות מספיק, אין ספק שאילו היה מדובר בתרופות עם יעילות גבוהה יותר היינו ממליצים עליהן.

דובר: הרי זה ברור החולים לא יתחילו לרוץ, אבל אני אומרת שדיחוי בשנה שניים, תארו לעצמכם חולה סרטן שאתה דוחה את המוות שלו בשנה.

דובר: לא, אבל הם היו רואים.

דובר: אבל זה בהשוואה להיסטורי.

דובר: לא אנחנו צריכים להיות אלה שמחליטים על התרופות האלה ואני אחזור להגיד את זה כל הזמן.

דובר: אני לא מפחדת להחליט על התרופות האלה. X אני לא מפחדת אבל אני אומרת מה המשמעות.

דובר: לא, אבל X אני רוצה להאמין, אני רוצה להאמין ומהניסיון עם מומחים בתרופות אחרות, אם התרופה הזאת באמת הייתה דוחה בשנה את ה-, ונותנת תוצאה משמעותית במניעת ההתדרדרות אז המומחים היו אומרים לנו שיש כאן משהו משמעותי. הם לא אומרים את זה. כל קבוצת מומחים תמיד נלחמת שהתרופה שלה תכנס ושהחולים שלהם יקבלו את התרופות שלהם. המומחים פה שנה אחר שנה ומדובר באנשים שהכי רוצים שזה ייכנס ושהכי רואים את המטופלים, שנה אחר שנה, בסדר? אומרים, והתרופה הזאת היא לא חדשה וכבר יש להם ניסיון ויש חולים בארץ שמקבלים את התרופה והם שנה אחר שנה אומרים לוועדת הסל תשמעו מצטערים, הלואי, אנחנו ישרים מספיק להגיד לכם שלא מדובר פה בבשורה לא ב-evidence בחיים האמיתיים ולא במחקר וגם לא במניעת התדרדרות, אם היא הייתה מונעת התדרדרות בצורה דרמטית הם היו רוצים.

דובר: X קונקרטי, 2894. דוחה בשנתיים בממוצע ומשפר תפקודי ריאה ודוחה צורך בהנשמה. זה שחור על לבן.

דובר: זה ב-2021.

- דובר: זה הפסיק לעשות את זה?
- דובר: לא. זה בדיוק אחד הדברים שמאד בלט לי כשקראתי את זה, שהדירוג יורד משנה לשנה. לפני 3 שנים הוא היה הרבה יותר גבוה. הזמן מוכיח שזה לא יעיל. זאת הבעיה.
- דובר: זה מתחבר עם מה שאומרים הבריטיים.
- דובר: ה-FDA לא רשם את התרופה. בסדר? לא עזבו רגע.
- דובר: ניו זילנד לא רשמה.
- דובר: זה לצערנו הרב זה נראה בהתחלה חשבו שזה בשורה וכלל שהזמן חולף זה נראה שזה לא.
- דובר: אתם רוצים ללכת אחד אחורה? אחד אחורה זה כן מקובל על ידי ה-FDA.
- דובר: זה משהו אחר. שם יש פאזה 2.
- דובר: כן X בבקשה.
- דובר: זה לא סוד, אולי חלק מהאנשים לא יודעים, אבל X הגיש בג"צ בנושא של טרנסלרנה ואנחנו הפסדנו. אנחנו חושבים שיש כאן בעיה שסל הבריאות למעשה מייצר כאן משום שזאת תרופה בניגוד למדינות אחרות שמבטלים רישום של התרופה כאן לא עושים את זה ואני לא מבין למה אם ה-FDA ביטל את הרישום של התרופה וה-NICE גם כן, למה אנחנו לא עושים את זה? זה גורם להפסד ל-X של עשרות מיליונים בשנה. מי שלא ממליץ בכל זאת רושם ואז אנחנו נאלצים לתת לחולה תרופה שעולה מיליון שקל בשנה ובגלל שכל החולים מעדיפים דווקא X זה לא אכפת לאף אחד חוץ מ-X.

דובר: אני רציתי להעיר שדווקא פה יש לנו אחריות בתור סל כלפי הרופאים בשטח. כי הרופא בשטח צריך להתמודד עם האמא והאבא על תרופה שהוא יודע שהיא פחות יעילה ואנחנו פה אם ה-FDA לא אישר וה-NICE מושך החוצה האחריות שלנו צריכה להגיד לא וזה מאד יקל על האנשים בשטח. ככה אני חושבת.

דובר: אי אפשר כאן לא שהוא סוג של לא כי זה לא מספיק יעיל, אם נגיד שהתרופה לא עוזרת כבר נבטל את הרישום שלו כבר, כלומר זה לא הגיוני, פשוט גורמים להפסד לקופה הציבורית, בסופו של דבר X זה גם קופה ציבורית של עשרות מיליוני שקלים שלא מבטלים את הרישום.

דובר: הרישום והמימון הציבורי זה שני דברים שונים והם לא זהה לא אחד לשני. יש להם ממשקים כמו תנאי סף אבל אנחנו לא נקבע רישום או לא במדינת ישראל בגלל מה זה יעשה במימון הציבורי או לא. לכן אנחנו כן שמים פה את תנאי הסף שדברים שלא רשומים לא מגיעים לוועדת הסל ולא עוברים את השלב המכריע אבל עדיין לא נבטל רישום בגלל בעיה של קופת חולים X או Y.

דובר: זה קטע של אחריות ציבורית של משרד הבריאות. אי אפשר להגיד אוקי אנחנו רשמנו ושהקופות יתמודדו.

דובר: סליחה, יש שיקולים שונים בין רישום במדינת ישראל ובין מימון ציבורי במדינת ישראל. זה שיקולים שונים והשיקול של הרישום הוא יותר רחב בהיבטים של לאפשר פה תרופות עם היבטים אחרים של חבות ושל מה צריך להיות פה זמין מבחינת אספקת תרופות והרבה מאד שיקולים אחרים אז לכן הנושא הזה אני מבינה שיש פה מקרה ספציפי שאולי היה נוח שנבטל רישום, אבל אנחנו לא נבטל את הרישום אלא אם כן תהיה סיבה שתואמת את נושא הרישום מתי מבטלים ומתי לא. זה לא קשור להחלטות כרגע. אל תנסו לקשור את זה.

דובר: אני מסתכלת על עמוד הסיכום ב-2898, כי זה מסוכם בדף אחד. אומרים שזה לא יעיל ופה משפט אחרי משפט כתוב בכחול כמה שזה טוב וכמה שזה מועיל וכמה, אם בוא נתחיל ב-2897 במחקר הסטרייד אוקי? נכון לינואר 2022 דווח על עיכוב באיבוד האמבוליציה בהשוואה לקוהרט של 4 שנים 26.8 בקבוצת הסטרייד, גיל חציוני לאיבוד אמבוליציה במטופלי התרופה עמד על 17 שנים לעומת 13 שנים בקוהרט הבקרה, זה 4 שנים. זה במחקר הזה. יורדים נכון לינואר תפקוד נשימתי אחוז החולים שהגיעו לאבני דרך נשימתיות, היה קטן יותר בתרופה לעומת ההשוואה. אחר כך במחקר למטה.

דובר: X את צריכה לקחת בחשבון שבשנים האלה של הביקורת ההיסטורית אז אנחנו מאד השתכללנו בפיזיותרפיה גם נשימתית וגם פיזיותרפיה רגילה ולכן אני חושבת שהשוואה לקבוצה היסטורית היא מסוכנת כי זה להשוות בין שני דברים שונים לגמרי.

דובר: נכון. את צודקת. אבל לא הייתי שמה אותו 6B. לדעתי זה כמו שדיברנו על המיגרנה, זה באותו לבל של A8.

דובר: לא, אני חושבת שזה פחות.

דובר: ה-FDA לא רשם את זה והבריטים הוציאו את זה, איך אפשר להגיד שזה A8?

דובר: X בבקשה ואז X.

דובר: כל העדכונים מ-2022 אין כמעט מחקרים שפורסמו.

דובר: תראו אני רק רוצה לחדד. יש לנו בעמוד 2881 בעצם החוות דעת המאד חיוביות הן מ-2016 ונדמה לי שזה ההגשה הראשונה. בעדכונים לא קיבלנו עדכונים מהמטפלים קיבלו מעמותת צעדים קטנים וקיבלנו מ-X לפני שנתיים, ולפני שלוש שנים מ-X אבל אין המומחים המטפלים עצמם שזה קבוצה מאד

מאד קטנה ואקסקלוסיבית לא באו וכתבו לנו ב-2022 מכתבים נרגשים כמו ב-2016, ב-2016 היא כותבת פעם ראשונה שהיא מאפשרת לטפל, אני יודע, בדרגה גבוהה להכללה בסל, שינוי במהלך מחלה קטלנית, זאת אומרת הרבה מאד סופרלטיבים שהיו ב-2016 ולא חוזרים מאז.

דובר: זה לא רק שלא חוזרים. הפוך. מה ש-X הקריאה קודם זה מ-2021 נדמה לי נכון?

דובר: כן.

דובר: בואו נסיף עוד משהו בשולי הדיון, המחלה יורדת וגם כסוגיה לאומית זו מחלה שהולכת ומצטמקת.

דובר: אני חושבת שיש הסכמה לגבי זה שזה לא ממשיך האלה. השאלה איך אתם רוצים לדרג את זה?

דובר: B7.

דובר: בלי בדיקת עלויות.

דובר: B6. ל-X היה קשה עם ה-B6.

דובר: אוקי אנחנו ממשיכים הלאה. אז אנחנו דירגנו את זה אני מבינה B6 זה הדירוג.

דובר: כן.

דובר: אנחנו ממשיכים הלאה לתכשיר הבא אקסונדיקס 51, עמוד 2899. בבקשה X.

דובר: תכשיר אחרון בתחום הדושן. גם הוא מוגש מספר שנים כבר לטיפול בחולים עם דושן עם מוטציה מגיבה לדילוג על אקסון 51. אז גם התכשיר הזה שייך למשפחת ה-PMO כמו וילטפסו שדיברנו עליו בהתחלה. הוא דואג שהחלק המוטנטי ייחתך מתהליך העיבוד באקסון הזה והתרגום שבחלבון ימשיך עם

תוצאה של חלבון דיסטרופין קטום אך פעיל, כלומר קצר יותר. מבחינת העדויות אין לכם בחומר הרבה חדש בניגוד לטרנסלרנה שעדכנו ועושים המשך מעקבים פה יש פחות פרסומים. מחקר פאזה 3 פתוח זה מחקר שלא הצליח לגייס זרוע פלצבו, למרות שניסו, אז אין נתונים השוואתיים של פלצבו, הוא כלל סך הכל 79 חולים אז ההשוואה היא לעצמם, אפשר לראות שבבסיס הם הלכו 376 מטרים ובשבוע 96 הם הלכו 275 מטרים. זאת אומרת התדרדרות איטית. כך גם בתפקודי הנשימה יש התדרדרות. בשבוע 96 גם 12 איבדו את הניידות שלהם ואת היכולת לקום עצמאית מהרצפה. בעצם אפשר לראות כי התוצאות לא היו מובהקות גם לזרוע ההיסטורית מבחינת ההתדרדרות ב-6 דקות מבחן הליכה. אז זה מחקר הפרומובי. אם אפשר להתקדם פה לעדכונים האחרונים שיש יש מחקר פאזה 2 שמפורטים בחומר בעמוד 2907 יש מחקר מס' 7 שם בחומר שבחן את ההתדרדרות הריאתית מנתונים פוסט הוק מחקרים 204 ו-301 השוואה לזרוע בקרה היסטורית. הם מצאו שבאמצעות מודל חישבו שההאטה בהתדרדרות אפשר לתרגם אותה לדחייה של 5.72 שנים בדחייה בהנשמה ממושכת ו-3.61 שנים עיכוב בהגעה להנשמה בלילה ו-2.11 שנים בהזדקקות לסיוע במשעל בהשוואה לטיפול הסטנדרטי. זה מחקר שפורסם. אחרי זה יש פירוט של האבסטרקטים שפורסמו גם כן מדברים על שיפור גיל חציוני של איבוד אמבולציה גיל 15.7 ב-Exondys 51 לעומת גיל 13 בטיפול הסטנדרטי, יציבות בפרמטרים תפקוד פיזי פעילות יומיום, כאב וחולשת שרירים. זהו מבחינת החידושים. בעמוד 2908 אפשר להזכיר שוב את ההערכה של האייר שמשכמת אחרי ניתוח של כל הנתונים שהטיפול לא יעיל כלכלית בכל תועלת שעשויה להיות לה, האייר התקבל מעל 450 אלף דולר. זהו בערך. ניסיון בארץ, התכשיר רשום בישראל שוב גם כאן יש מטופלים בישראל, מפורט בחומר. קיבלנו את התייחסותה של פרופ' X לתכשיר הזה בעמוד 2911 למעלה, היא אומרת שחשוב לציין

שהתרופות הנ"ל לא מרפאות אך בהחלט מראות האטה בקצב ההתדרדרות של החולים למשפחות הנאבקות על כל יום נוסף של יכולתו של ילדם ללכת, כל יום נוסף של עצמאות של ילדם בשירותים ויכולת להאריך חיים עם מחלה איומה זו, לתרופות אלו יש חשיבות. טכנולוגיות חדשות לטיפול במחלת הדושן כדוגמת טיפול גנטי נמצאות בפיתוח בימים אלה ממש אולם למרות המהפכה הגדולה שהן עושות, יעבור עוד פרק זמן של שנים בטרם יסתיימו הניסויים הקליניים ויעילותם ובטיחותם תוכח. אז זאת התקווה. בעולם בעמוד 2914 התכשיר רשום בארצות הברית ואושר במסלול מואץ ב-2016 על סמך הנתונים של הדיסטרופין והיה מותנה ועדיין מותנה, פשוט הם הורידו את החלק של היעילות לא הוכחה אבל עדיין מותנה בתוצאות של מחקרים. אירופה דחו את הרישום החלטה סופית, אחרי ערעורים.

- דובר: אנחנו יודעים למה?
- דובר: למה ה-EMA דחו את האישור? המחקרים, היעילות, המחקרים שהיו נתונים להם באותו הזמן 12 חולים 24 שבועות וזה מפורט בהחלטה.
- דובר: היה ערעור שם נכון?
- דובר: נכון.
- דובר: היה ערעור ודחו את זה סופית.
- דובר: נכון.
- דובר: אז כאן זה הפוך. יש אישור FDA אין אישור באירופה. בארצות הברית זה ממומן ציבורית.
- דובר: אבל עדיין לא נרשם סופית.
- דובר: זה רשום.

דובר: הוא מותנה אבל בקבלת תוצאות מחקרים, זאת אומרת הם רושמים ומבקשים לקבל נתונים המשכיים.

דובר: במקור הם חיכו למחקר הפרומובי ועכשיו הם מחכים לעוד.

דובר: צריך להגיד שיש בחלק מהרשויות הרגולטוריות מה שהם עושים הם רושמים כדי שזה ייכנס מהר לשוק אבל אחר כך הם מבקשים עוד דברים ויש מקרים שה-FDA מבטל רישום בעקבות תוצאות אז אני לא אומרת שזה מה שקורה במקרה הזה, אבל אני אומרת באופן כללי הגישה הרגולטורית בחו"ל מאפשרת רישום ואז חזרה אחורנית.

דובר: מבחינת ההמלצות של האיגוד אז זה מתקדם עוד צעד למטה, מקום 12 מתוך 14 באיגוד לנוירולוגיה של הילד וכשהם מנמקים ביעילות נמוכה יחסית ואפילו מחקר שהשווה בין טיפול לקבוצה שונה גנטית שלא טופלה בפריימר אווטקאם נכשל ב-primary outcome ירידה ביכולת ההליכה ל-6 דקות ומצד שני המחקר הראה הבדל מובהק מבחינת אובדן נשימה עצמונית. הראה איחור באובדן אמבולציה של כשנתיים. למרות יעילות נמוכה הושג אישור FDA ברוב זעום אך לא EMA. אין חלופה למטופלים עם חסר גנטי והאיגוד הגנטי דירג את התכשיר במקום ה-12 מתוך 22.

דובר: בואו נפתח לדיון בבקשה. כן X.

דובר: כמה הערות ושאלות. הערה מספר אחת, זה לגבי הדחייה של ההנשמה אז חשוב להבין שזה לא מבוקר אלא מודל. הם אומרים שאם הקצב של ההתדרדרות בקבוצה שלהם בהשוואה לקוהרט ההיסטורי והתרופות הקודמות וכו' אז צפוי שיהיה דחייה של ההנשמה. זה לא הוכח. זה רק מודל. צריך לזכור את זה. הוכחה מדעית מאד נמוכה. דבר שני, ה-FDA אישר על

תנאי ואני ניסיתי לבדוק וכרגע האישור הוא קבוע והם הסירו את התנאי למרות שכדי לקיים את התנאי היה צריך להשיג איזה תוצאות של מחקר שלא הוצג.

דובר: רגע אתה מדבר על זה שהם הורידו מההתוויה את המשפט the clinical benefit of Exondys 51 is not being established על זה אתה מדבר?

דובר: לא, זה לא על תנאי יותר, זה אישור קבוע. ככה אני הבנתי. אני פחות מבין אבל שווה לבדוק את זה.

דובר: אנחנו נבדוק את זה.

דובר: אבל לפי מה שאני בדקתי זה הפך להיות אישור קבוע למרות שלא הוצג אותו מחקר שהחברה הבטיחה להציג עכשיו אני לא יודע אם היא עשתה את המחקר או לא הצליחה לגייס חולים או לא פרסמה את התוצאות. אין לי מושג.

דובר: אנחנו נבדוק.

דובר: אבל זה שווה לבדוק את זה. הם התחייבו לעשות מחקר חדש עם פלצבו אמיתי ולבדוק outcome קליני אמיתי.

דובר: זה המחקר הפרומובי והם לא הצליחו לגייס לזרוע פלצבו. הם לא הצליחו.

דובר: לא עשו אותו. זה בדיוק מה שאני אומר. הם לא עשו אותו ולמרות זאת ה-FDA ביטל את הזמניות והפך את זה לאישור קבוע. מה שאני רוצה להגיד זה שבעצם הדבר הזה ופה לא רק X יש עוד קופות שמטפלות בחולים כאלה והם דנו על זה בוועדות חריגים ובתי משפט וכו' וזה מאד בעייתי כי כמו שאתם רואים החוות דעת, יש פה בעצם את האיגוד שדירג מאד נמוך אבל לעומת זה המספר הקטן של המרפאות שעוסקות בתחום אם זה היה תלוי בהן הן היו ממשיכות לתת לזה דירוג מאד מאד גבוה כאילו תראו את כל החוות הדעת משלוש המרפאות שהתבקשו להביא חוות דעת פה לסל הן מאד מאד

אופטימיות ואם היינו קוראים רק אותן בלי לקרוא את כל השאר, היינו חושבים שיש פה תרופה מאד טובה.

דובר: איפה אתה קורא?

דובר: כל מה ש-X אמרה הכחולים.

דובר: עמוד 2911.

דובר: ציטוט מעמודים 11-2910, פרופ' X נותנת פה חוות דעת מאד טובה וגם אחר כך פרופ' X אמנם יש פה רק 2 חולים אבל גם נותן חוות דעת מאד טובה. ככה שזה שהאיגודים בסוף דירגו נמוך פה זה קצת בעייתי למרות שאני חושב שבאמת הדירוג צריך. אבל זה בעייתי. כי תזכרו שבקרב המומחים יש כל מיני מומחים.

דובר: X ה-EMA דחו נכון?

דובר: כן.

דובר: את החולים שמקבלים את התרופה הבעיה שלנו שמי שמקבל את התרופה מוקדם מאד השאלה אם יש לו פרוגנוזה אחרת, להכניס את כולם אין לנו את זה, כי יכול להיות שככל שנתחיל מוקדם יותר אולי ההתדרדרות תהיה יותר איטית אבל זה היפותזה, כלומר אין לנו את הנתון הזה. רק אם אפשר בכל זאת לשקט הנפשי לשאול האם הקוהורט ההיסטורי הוא מלפני 50 שנה או האם זה מלפני עשר שנים?

דובר: את כבר שאלת את זה. וכבר בדקנו את זה. בשנים האחרונות סביב 2013 אני יכולה להראות לך בדיוק את הפרטים, אבל זה לא מאד ישן.

דובר: זאת הנקודה, כל הטיפולים של הפיזיותרפיה וזה אנחנו לא מדברים על שיטות מלפני 40 שנה אלא משהו לפני עשור.

דובר: לפני עשור לא היה גם את הדפלזוקורט שהם היום מקבלים את הסטראואידים שהוכיחו יעילות יותר גבוהה בחולי דושן למשל.

דובר: אנחנו לא יכולים להימנע מלהתרגש מבחינת המומחים מאד ספציפית, מומחה יש לו מרפאה מאד ספציפית, יש לו 3 חולים או 10 והוא עוקב אחריהם שנים והוא מעורב. אנחנו כוועדה חייבים להיות מנוטרלים מהשפעה של $N=1$ ו- $N=2$ ועדיין הביקורת נשארת כמו שהייתה קודם. פרופסיה לא רואה את זה ככה והעדויות הן חלשות והביקורת כמו שענו לך כרגע וגם הנהנת בראשך כי השתכנעת היא לא רלוונטית. קבוצת הביקורת. לדעתי זו בדיוק דינה של התרופה הזאת כמו התרופה הקודמת.

דובר: אוקי אני רק רציתי להעיר שככל שהרופא קרוב יותר לחולה ולמשפחה כך הוא ימליץ יותר ואני חושבת שאנחנו צריכים לעזור גם למשפחות וגם לרופאים, אם אין הוכחה ברורה בתרופה כל כך יקרה שאני יכולה לראות את עצמי מוכרת בית בשביל לתת אותה, אז האחריות שלנו זה להתבסס על העובדות ולא על המלצה של הרופא שיושב מול האמא או מול החולה.

דובר: אז אני מבינה שיש התכנסות שזה לא עולה ושהדירוג צריך להיות נמוך. עוד משהו רוצה להציע? B6? B7?

דובר: ברשותכם, אני מסכים עם ההחלטה, רק שזה יהיה כן לפרוטוקול, אנחנו בדרך כלל אנחנו לא כל כך אוהבים לצטט מה ששייך לוועדת המשנה עם המומחים אבל פה זה היה מאד מאד צורם שאיגוד רפואת הילדים אמר בפירוש שהתרופה היא לא הוכחה כיעילה ויש לו ניסיון רע עם התרופה וזה כן כתוב אולי בפרוטוקול ויהיה אפשר לשאול למה אתם כן ממשיכים רק בגלל לחץ של משפחות אם כרופאים חושבים שאין מקום לתרופה הזאת.

דובר: אוקי. אני מבינה שיש קונצנזוס סביב B6/B7 אנחנו נמשיך הלאה.

דובר: B6?

דובר: B6 ואנחנו ממשיכים הלאה. התכשיר הבא זה Zolgensma עמוד 2931.

דובר: Zolgensma חומר פעיל Onasemnogene abeparvovec. עמוד 2931

מותווה לטיפול ב-SMA כמו שאמרנו SMA מחלה שקיבלה התייחסות משמעותית בוועדה הזאת בשנים האחרונות עם פריצות דרך משמעותיות. נכון להיום כל התכשירים כלולים החדשים כל הטיפולים כלולים בסל והחולים מטופלים. כאן הבקשה היא לגבי Zolgensma הוא הטיפול הגנטי, מי שצריך תזכורת, התרפיה הגנטית טיפול חד פעמי והבקשה היא בעצם לשנות את ההתוויה בסל מכיוון שהשתנה הרישום שלה. כשהתכשיר נרשם על פי אישור של ה-FDA והייתה מגבלת טיפול עד גיל שנתיים וכך גם הכללנו בסל שהתרופה תינתן לטיפול בילדים עד גיל שנתיים וכן הלאה עם כל הפירוט. ההתוויה החדשה כמו שהיום מאושרת בישראל לא מכלילה את המגבלה הזאת של גיל שנתיים כך שיש מספר חולים שיכולים גם להתאים לאינדיקציה הזאת למרות שהחולים מטופלים כמה שיותר מוקדם ולא צפויים להיות חולים חדשים כאלה כי ברגע שהם מזוהים הם מותווים לטיפול ומקבלים אותו. עדיין יש מספר חולים כמו שקיבלנו מהמומחים בערך 5 חולים שיתאימו לטיפול הזה.

דובר: יש איזה שהוא מחקר או חומר שרלוונטי? אין אף מחקר שבדק את היעילות

מעל גיל שנתיים נכון?

דובר: הרישום כשהוא נרשם ב-FDA הוא נרשם עד גיל שנתיים והמחקרים בעיקרון

כללו חולים עד גיל חצי שנה. אבל כשהוא נרשם ב-FDA הייתה את מגבלת הגיל. אירופה רשמו את זה בלי מגבלת גיל כשהם הסתכלו על הנתונים וכבר הייתה הצטברות של מידע הם רשמו את זה כשנה או שנתיים אחרי ה-FDA כך שהתאפשר להם לעשות האקסטרקולציה גם מבחינת גיל וגם מבחינת

משקל והם מאפשרים גם במשקל יותר גבוה. אבל אין מחקר שבדק את זה.
יש reward דאטא בודדים. יש חולים שטופלו בגיל יותר מבוגר.

דובר: הסתכלתי בחומר האם יש מישהו שקיבל מעל גיל שנתיים ויש לנו איזה שהוא evidence לגביו ולא ראיתי.

דובר: אין evidence פרטני גם פניתי לחברה אולי יש איזה דאטא און פייל ואין.

דובר: X ואחרי זה X.

דובר: בישראל רוב המטופלים מטופלים ממש מוקדם, כך שאני חושב שזה תהליך של הפורמלי של האישור.

דובר: מי עוד רצה להתייחס? ניתן ל-X לסיים את ההצגה.

דובר: קצת קפצנו, מבחינת evidence באמת זה מפורט לכם בחומר כל העדויות שהצטברו באופן כללי מאז שזה נכנס לסל התעדכנו דברים ופורסם המחקר האירופי אבל זה לא כמו שציינתם זה לא רלוונטי לבקשה וזה לא מוכיח את היעילות. אנחנו פנינו לאיגוד ואתמול קיבלנו את ההתייחסות וזה לא מופיע לכם בחומר.

דובר: תנו לה לסיים להציג, יש לה אני מאמינה את כל התשובות בהצגה שלה.

דובר: אתמול קיבלנו את ההתייחסות של דר X בשם האיגוד לנוירולוגיה ילדים, וזה לא מופיע לכם בחומר כי זה הגיע רק אתמול. הוא אומר למיטב הבנתי יש בארץ 5 מטופלים עם SMA מסוג 1 שמתאימים לדעתנו לטיפול בישראל בהתאם להתוויה המבוקשת ואינם עונים על קריטריוני הסל כיום שזה עד גיל שנתיים והם מטופלים שפספסו בכמה חודשים את הרף של עד גיל שנתיים כאשר נכנסה ה-Zolgensma לסל. למען הסר ספק לא צפויים מטופלים נוספים מסוג 1 שלדעתנו יתאימו לטיפול פרט ל-5 המטופלים האלה, לא בשנה הזאת

ולא בשנים הבאות שכן בעתיד כולם יקבלו את זה כבר בינקות לפי הקריטריונים בסל כיום. אם שאלתם על הנתונים אז הכל נתונים של דיווחים ריל דאטה על חולים שנכללו בגיל גבוה יותר משנתיים, אבל אין לנו ניתוח ספציפי על החולים האלה. זאת אומרת אני לא יכולה להגיד שזה יעיל עליהם כשמבודדים את הנתון שלהם. כן היעילות פוחתת ככל שהגיל עולה וזה משהו שידוע, ככל שמצטבר נזק, אבל הם מטופלים ב- ספינרזה היום מצבם יציב וזה סך הכל לא צריכה להיות, זאת אומרת הרופאים ממליצים לתת להם את הטיפול הזה. אני רק אזכיר שמבחינת בטיחות הניסיון שהצטבר אז גם יש עדכון בטיחות מאוגוסט השנה לפגיעה הטוקסיות של הכבד שגרם לשני מקרי מוות אז זה משהו שצריך גם להיות מעודכנים לגביו.

דובר: הנושא של הבטיחות הוא קשור לגובה למינון שניתן וזה גם חשוב לציין. ככל שהמינון עולה שזה גם פונקציה של המשקל והגיל אז גם הסיכון עולה מבחינת הבטיחות לפחות להבנתי, כי יש קשר בין הדברים.

דובר: נכון אז כמו שצינו זה גם אושר באירופה מ-2020 שזה אישור חדש בהשוואה למה שהיה כשנכנס לסל. אני חושבת שניסויים בהמלצות גם סקוטלנד המליצו מאז על הכללה שלו ואין שם מגבלת גיל ל-SMA 1.

דובר: אבל הם המליצו על הכללה כי הם עוד לא הכלילו?

דובר: כן כן זה חדש, כל האירופה זה חדש.

דובר: סקוטלנד המליצו להכניס את זה מה שאנחנו עשינו כבר לפני שנתיים או שלוש.

דובר: נכון.

דובר: הם המליצו להכניס את הקבוצה של שנתיים ומעלה.

דובר: לא. הם לא מדברים על זה כי הם לא הכניסו את זה עם איזה שהיא מגבלה.

מבחינת האיגוד הישראלי לנזירולוגיה של הילד זה דורג במקום שלישי מתוך 14 תכשירים שהם דורגו כשהם אומרים נותנת מענה קל יותר למטופל במערכת הבריאות בהשוואה לטיפולים בספינרזה וביסיפלן וכנראה גם יעילה יותר בהשוואה אליהם. האיגוד הגנטי דירג מקום 11 מתוך 22.

דובר: זה מחליף את ספינרזה עבור אותם חולים?

דובר: כן.

דובר: ספינרזה זה כל הזמן. זה רק פעם אחת וזהו.

דובר: אבל יש איזה שהיא אינדיקציה שאם הם יקבלו את זה, הקופות יוכלו להפסיק לתת להם את הספינרזה?

דובר: כן.

דובר: לא.

דובר: זה לא ידוע.

דובר: תאורטית זה מה שצריך לקרות.

דובר: רגע אני אתן תשובה לזה. יש הסכם בהכללה של ה-Zolgensma קודם כל הפריסה של התשלום היא ל-6 שנים תחת מבחן פרפורמנס. למה? כדי לא להגיע למצב שמי שנכשל על טיפול ב-Zolgensma מאבד את הזכאות שלו לספינרזה, זאת אומרת החולים בעצם מתקצבים פוראבר במקרה של החולים האלה, אם הם נהנים מהטיפול של הזולגזמה אז הם לא זקוקים יותר לספינרזה, אם לא, מפסיקים את התשלום לחברה על הזולגזמה וזה מוגדר בהתחייבות וממשיכים את הספינרזה, ככל שיש יותר ילדים שמגיבים לזולגזמה ולא צריכים פוראבר אנד אבר את הספינרזה מבחינת התקציב

- הציבורי המצב שלנו משתפר וככל שאני יודעת ו-X יתקן אותי רוב הילדים מגיבים כמו שרצינו נגיד ככה, התגובה היא טובה.
- דובר: אבל עוד פעם, אין לנו, אני רוצה רגע להבין. אנחנו רגע עוד לפני הדיון הכלכלי שהוא חשוב מאד ויהיה בשלב הבא, אני מנסה להבין כרגע על סמך מה ברמה הקלינית אנחנו יכולים לקבל החלטה מושכלת.
- דובר: על אותו סמך שנתת לשנתיים ולא לחצי שנה פעם קודמת.
- דובר: לא, זה לא תשובה טובה.
- דובר: לא נכון. לא נכון.
- דובר: למה לא תשובה טובה?
- דובר: כי אז היה מחקר.
- דובר: המחקר היה על חצי שנה.
- דובר: לא, היה לשנתיים.
- דובר: המחקרים שני המחקרים כללו חולים של עד גיל חצי שנה. זה היה בקריטריוני הכללה של המחקר.
- דובר: אבל היה גם מחקרים אחרים.
- דובר: האישור הרגולטורי.
- דובר: רגע, ראשית בעיני זו לא תשובה, גם אם זה קרה בעבר זו בכלל לא תשובה טובה ועניינית לגבי הסיטואציה שבה אנחנו נמצאים עכשיו. כעת אנחנו לא רואים שום מחקר עד גיל שנתיים ואם פעם מי שהיה פה קיבל החלטה על סמך משהו שלא היה זו שאלה עליו ולא עלינו. שנית, היו גם מחקרים על השנתיים לפחות למי מה שאני זוכר כן הייתה קבוצה כזאת.

- דובר: לא ב-SMA 1. שנתיים היו החולים היותר קלים. SMA 2-3.
- דובר: אני באמת חוזר לשאלה שלי. על סמך מה אנחנו יכולים עכשיו? כי המשמעות של להכניס את זה לסל תהיה שלקופה תהיה אפשרות להגיד אוקי קח את זה במקום את ספינרזה לצורך העניין ועל סמך מה אנחנו יכולים לעשות את זה בלי שיש לנו שום מידע על האנשים האלו.
- דובר: בעמוד 2940 שם יש מחקר תצפיתי אמנם, שכללו גיל ממוצע 2 וחצי, בין שנתיים לשלוש שנים, נכון?
- דובר: את מדברת על הריסטור?
- דובר: על הסטארט LPFU.
- דובר: אז זה מחקר אחד שכן כללו ולמטה כתוב נכון ליוני 2020 הגיל החציוני היה 38.9 חודשים, כלומר כן ניתן לחולים יותר מבוגרים.
- דובר: איפה את מסתכלת?
- דובר: בעמוד 2940.
- דובר: יש לנו חלוקה של הגילאים בתוצאות שם כדי להבין? הנה דווקא זו דוגמא טובה.
- דובר: אבל זה מחקר ארוך טווח של מעקב וזה לא מחקר שהם קיבלו את הטיפול.
- דובר: הרי כל החידוש בתרופה הזאת שאם אתה נותן בגיל מוקדם מספיק חד פעמי, אז זה משנה את ההתקדמות של המחלה לאור הריפוי הגנטי. זה שאתה עוקב כשהילד כבר קיבל בגיל חצי שנה ואתה עוקב אחריו בגיל 4, שוב זה לא עונה על השאלה של מתי נתנו לו וכמה כבר הגוף שלו ואני לא יכולה לדבר בטרמינולוגיה הרפואית המתאימה אבל כמה כבר הגוף שלו התדרדר ויכול לעבור את הריפוי.

דובר: הגיל שלהם בהתחלה יש שם קבוצה של ילדים, אם הממוצע היה 2 וחצי, אז חלקם הם מעל גיל שנתיים וחצי בהתחלה במאפייני בסיס יש אותם, רק אין לנו את הדאטה לגביהם.

דובר: אבל אין לנו חברים מי שבן שנתיים וחצי בישראל מכיוון שהתרופה הזאת כבר שנתיים בסל כבר קיבל אותה. הילדים שאנחנו מדברים עליהם בישראל הם בני 5 לפחות. בני 5 לפחות. אני לא חושבת שיש מחקר שמראה מה קורה בגיל 5. מצד שני אני חושבת אנחנו מדברים בסך הכל מכיוון שה-Zolgensm בסל וכל ילד היום שנולד עם SMA מקבל את זה עד גיל שנתיים, אנחנו בסך הכל מדברים על קבוצה של 5 ילדים חד פעמית, בסדר? אין כאן עניין אפילו של האם אנחנו מכניסים לסל אלא פתרון פרטני ל-5 ילדים. זה הכל. זה לא רלוונטי להכנסה לסל כי אין ילד שנגלה שפתאום יהיה בן 5 ופספסנו אותו. אוקי? מי שהיום חולה זה בסל עבורו. לכן אני לא חושבת שצריך לנהל דיון על ההכללה על האם צריך להכניס את זה לסל. קופות החולים וזה משהו, אין סיבה להכניס את זה בהתוויות לסל כי ההחלטה הרשמית של ועדת הסל כי מחוץ מ-5 ילדים פרטנית, לא יהיה לנו יותר מקרים כאלה.

דובר: יהיו עולים, יהיו מהגרים.

דובר: ולכן, ולכן כל מה שצריך לראות האם יש פתרון פרטני לאותם 5 ילדים, בסדר? עכשיו X הנהן קודם כששאלתי אותו ואני זוכרת X אם אני זוכרת נכון אתה ב-X גם לא חיכיתם להכנסה של ה-Zolgensma כי אתה אמרת שממילא מכיוון שהתרופה ספינרזה בסל זה יוצא לך יותר משתלם. בסדר? אז כמו שיוצא לך יותר משתלם בהכנסה מקורית.

דובר: זה לא היה יותר משתלם.

דובר: זה כן היה יותר משתלם. עובדה שהוא התחיל לתת את זה וזה גם מה ש-X אמר שלטווח הארוך זה יותר משתלם.

דובר: מה יותר משתלם?

דובר: Zolgensma.

דובר: רגע X לכן צריך לראות איפה חמשת החולים האלה נמצאים בסדר? והאם הקופות מוכנות לתת להם פתרון פרטני? זה אפילו לא דיון לוועדת הסל, כי אין כאן ענין של התוויה כללית לסל, זה 5 חולים שלא חוזרים על עצמם. לצורך העניין אם הם בטעות כולם אצל X ו-X חושב בטעות שזה בסדר לתת להם את זה אז הוא פשוט יפתור את זה. אז הכל בסדר. אז אין כאן דיון בכלל.

דובר: גם לא ברור אם כולם ירצו לעשות את זה. הם לא עשו את זה עד עכשיו.

150

דובר: אפשר להתייחס לזה בשני אופנים. אופן אחד זה ש-5 החולים האלה נראה פרטנית באיזה קופות הם וכל קופה תגיד האם היא מוכנה או לא מוכנה לתת את הטיפול לאותו הילד ואז לא צריך לתת לזה דירוג כי אפשר להוציא את זה מהדיונים בסדר? או לתת לזה B7 מה שתבחר, זה לא מאד משנה. אבל אין כאן החלטה של ועדת הסל, זה מאד נקודתי.

דובר: בשביל הסדר הטוב, זה צריך להיכנס לסל לשיטתך.

דובר: בשביל הסדר הטוב זה כבר בסל.

דובר: אני אומר לשיטתך אני אומר אם בסוף כולם נגיד יחליטו באיזה שהיא מועצת חכמי הקופות שזה בסדר, עדיין זה צריך לעבור את המסננת פה?

דובר: לא.

דובר: אם עוד שנה יגיע איזה מקרה ויגידו היי מאיפה באת לנו.

- דובר: אפשר לאשר בוועדת חריגים.
- דובר: לא. התשובה היא לא. לשאלתך, התשובה היא שאם פתאום יתגלו עוד שנה שפספסנו עשרה ילדים ולא תפסנו אותם בגיל שנתיים התשובה העקרונית שלי היא לא, כי אין מחקר שמראה שלתת את זה לילד.
- דובר: אז למה רשמו את זה הרשויות הרגולטוריות הרחיבו את ההתוויה?
- דובר: אני לא יודעת, אבל אין שום evidence. לא סתם זה נרשם כמו שזה נרשם בהתחלה. בסדר? לא יודעת למה אחר כך שינו את זה.
- דובר: אבל יש במחקר המקורי גם ילדים מעל גיל שנתיים.
- דובר: לא.
- דובר: כן. יש.
- דובר: כן.
- דובר: לא במקורי.
- דובר: אנחנו מדברים על קבוצה של מעל גיל 4 וחצי כמו ש-X ציינה. לא שנתיים. אנחנו מדברים עכשיו על קבוצה של ילדים שהיו בני יותר משנתיים כאשר זה נכנס לסל.
- דובר: יכולים להצטרף ילדים גם בגיל מבוגר בהמשך. יכולים לעלות לארץ.
- דובר: צודק ואין לנו את המידע.
- דובר: בוא נתמקד עכשיו.
- דובר: ל-5 החולים האלה אם אפשר לתת להם מענה ברמת הקופה פנטסטי ואם יגיע כמו שאומר X ונגלה בהמשך נדון בזה שוב.

דובר: אני רק רוצה להגיד דבר אחד, מה שלא עובר דרך החוק ודרך הוועדה אין לנו שום דרך להבטיח שזה יקרה.

דובר: את צודקת.

דובר: אבל אני רוצה גם לסיים X. הרעיון להגיד בוא נקבל איזה שהיא החלטה זה מקסים בשולחן הזה שכולנו חברים והכל טוב. זה לא מחזיק 4 דקות בחוץ. זאת אומרת ההחלטה היא או שזה בסל והחולים מקבלים או שזה לא בסל. זו ההחלטה. זה החלטה שלכם ולא שלי ואני רק מדגישה.

דובר: לא. סליחה. סליחה. עם כל הכבוד. מבחינת הוועדה כמו שאני מבינה הכיוון של החברים כרגע לא לדרג את זה גבוה. כרגע הוצע לעשות בדיקות פרטניות, בדיקות פרטניות אחת נעשה בירור איפה חמשת החולים האלה כדי שנראה אם אפשר למצוא פתרון מהותי או פרקטי והדבר השני X כל הזמן עולה כן או לא עד כמה יש מידע לגבי היותר מבוגרים, אז את צריכה למצוא אפילו לדוג אותם מתוך המאמרים לראות אם יש כאלה יותר מבוגרים שקיבלו את זה יותר מבוגרים אם אפשר לחזק את הדאטה, השני זה חמשת המקרים האלה שלא ברור לי עדיין אם כולם רוצים לעבור את זה בכלל או לא אבל אנחנו נראה. אז שיעורי בית לקופות החולים אנא בדקו אצלכם, אנחנו נבדוק אצלנו. כרגע לפי מה שאני מבינה זה לא מדורג יותר מאשר B7 ואנחנו ממשיכים הלאה. תקבלו עדכון אחרי העדכונים אם תחליטו שאתם רוצים לשנות את הזה תשנו. מקובל?

דובר: כן.

דובר: אוקי.

דובר: טוב תכשיר אחרון בתחום נויורולוגיה ילדים Brineura.

דובר: יש לי שאלה לפני שמתחילים דיון. אין חולים.

- דובר: אין חולים ידועים כרגע.
- דובר: לפי מה שראיתי אין חולים וגם בשנה שעברה לא דירגנו את זה כי לא היו חולים, אז יכול להיות שאפשר לחסוך.
- דובר: גם לפני שנתיים. לא דירגנו את זה כי אין חולים.
- דובר: אני מציעה לא לדרג כי אין חולים.
- דובר: כולנו עברנו על החומר וכולנו ראינו את העדויות ולאור אי הרלוונטיות כי אין חולים אני מצטרפת להצעה שלא צריך לדרג את זה.
- דובר: מקבל.
- דובר: אז Brineura אין חולים לא נדון. אנחנו עוברים כרגע לראומטולוגיה. X תציג.
- דובר: עמוד 2983. תחום ראומטולוגיה. נתחיל בשני תכשירים ל-Psoriatic arthritis דלקת מפרקים ספחתית. הראשון הוא Tremfya שהחומר הפעיל הוא Guselkumab רשום בארץ עבור פסוריאזיס ועבור דלקת מפרקים ספחתית וכלול בסל עבור פסוריאזיס. Guselkumab הוא מעכב אינטרלוקין מסוג IL-23 אשר מעורב בהפעלת המערכת החיסונית. הוגשה בקשה להכנסה לסל עבור דלקת מפרקים ספחתית כקו שני ביולוגי, כלומר לאחר כישלון על תרופה ביולוגית אחת. דלקת מפרקים ספחתית היא מחלה דלקתית כרונית הקשורה ב-פסוריאזיס, כ-6% עד 42% מהמטופלים הסובלים מ-פסוריאזיס מפתחים דלקת מפרקים ספחתית. המחלה מופיעה בגברים ובנשים במידה שווה ומופיעה בעיקר בין הגילאים 30-55 שנים ובעלת ביטויים רבים ופוגעת במפרקים ברקמות הרכות ובעור פגיעות המשפיעות כולן על איכות החיים. ביותר משליש מהמטופלים המחלה פוגעת ברקמות רכות וכוללת ביטויים קליניים כגון אנטזיטיס. אנטזיטיס נובעת מדלקת ברקמות החיבור של הגידים

או הרצועות לעצמות ופוגעת לעיתים קרובות הגיד האכילס או בחיבור לעצמות האגן, החזה או עמוד השדרה. דקטיליטיס היא נפיחות באצבע אחת או יותר ביד או ברגל ונחשבת לסמן נוסף לחומרת המחלה. דלקת מפרקים ספחתית מתאפיינת ב-פסוריאזיס ועשויה לנוע בין מחלת עור קלה לבין מחלה קשה. לעיתים קרובות חומרת הנגעים העוריים אינה תואמת את חומרת דלקת המפרקים. המחקרים הקליניים בחולים הסובלים מדלקת מפרקים ספחתית פעילה כ-75-80% מהמטופלים סבלו מ-פסוריאזיס שכללה מעורבות של העור על פני שטח גדול מ-3% משטח הפנים של הגוף בנקודת ההתחלה. ה-פסוריאזיס מופיעה במוצע 10 שנים לפני דלקת המפרקים ב-80% מהמטופלים הסובלים מהמחלה. המחלה מובילה לפגיעה בתפקוד, לירידה באיכות החיים ולתמותה בשכיחות גבוהה יותר מאנשים בריאים. הפגיעה בתפקוד עשויה לנבוע ממעורבות מפרקים ומהרס מבנה המפרקים החל מביטויים כמו אנטזיזיס ודקטיליטיס העלולים להגביל את כושר ההליכה של המטופל ואת השימוש בידיו במיוחד אם הם חמורים. הטיפולים בדלקת מפרקים ספחתית מיועדים להקל על סימני ותסמיני המחלה ועל הפגיעה בתפקוד שגורמת המחלה. לבלום את הנזק המבני הנגרם על ידי הדלקת ולשפר את איכות החיים של החולים. הנחיות האיגוד האירופאי לראומטולוגיה תומכות באופן כללי בטיפול בשלבים. הקו הראשון בתרופות NSAIDS תרופות אנטי דלקתיות שאינן סטרויאידליות, אם או בלי הזרקות מקומיות של סטרואידים. בחולים בהם הטיפול ב-NSAIDS כשל הקו השני הוא דימרס, תרופות אנטי ראומטיות המשנות מחלה כגון מטוטרקסט. כישלון על טיפול בתרופות מסוג דימר יוביל לטיפול בתרופה שניה מסוג דימרס או לטיפול משולב בתרופות דימרס. אם הטיפול בתרופת הדימר השניה או הטיפול המשולב נכשל, יש לעבור לטיפול בתרופות ביולוגיות. מופיע לכם בעמוד הראשון בעמוד 2983 מה כיום קיים בסל לטיפול בדלקת מפרקים ספחתית.

כקו ראשון יש לנו את מעכבי ה-TNF, את מעכבי אינטרלוקין, ומעכב ג'ק, וכן שני יש לנו את הרינבוק שהוא מעכב ג'ק שנכנס לסל בשנה שעברה כטיפול קו שני. מבחינת הוכחות במחקרים יש לנו שני מחקרים עיקריים שנעשו לטיפול בדלקת מפרקים ספחתית. המחקר הראשון מופיע אצלכם ונקרא דיסקבר 1 אשר כלל גם מטופלים נאיביים לטיפולים ביולוגיים וגם נבדקים אשר כשלו על טיפול ביולוגי קודם, כ-30% נכשלו על מעכבי TNF ו-90% מהנבדקים נכשלו על טיפול קודם בתכשירים ממשפחת הדימרס. מחקר דיסקבר 1 נערך על 381 נבדקים בהשוואה לפלצבו ומתן היעד הראשוני אשר נבדק שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד 20ACR כלומר שיפור של לפחות 20% במצב המחלה. מדד ה-ACR זה מדד שאנחנו נראה אותו גם בתכשירים אחרים היום שהוא מדד מקובל בעולם אשר מודד שיפור במספר המפרקים הנגישים ומודד את שיעור השיפור של 5 קריטריונים הכוללים הערכת מצב המחלה לפי הרופא המטפל והמטופל, הערכת תפקוד של המטופל והערכת כאב ומדדי דלקת, כל קריטריון נמדד בנפרד ולבסוף מבצעים שקלול של הקריטריונים לקבלת שיפור במדד ACR. שיפור למשל של 20% מציין שיפור של לפחות 20% במצב המחלה מהבייס ליין. מחקר דיסקבר 1 נערך במשך 24 שבועות עם אפשרות למחקר המשך של עד שנה. תוצאות המחקר הראו כי לאחר 24 שבועות של טיפול, 52% מקבוצת הנבדקים אשר טופלו ב-Tremfya השיגו מדד 20 ACR בהשוואה ל-22 בקבוצת הפלצבו. שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד 20 ACR בקרב נכשלי מעכבי TNF כלומר בקו שני, עמד על 56% בהשוואה ל-18% בפלצבו וזהו נתון מרשים בהתחשב בעובדה שחלק מהחולים מפסיקים להגיב לטיפולים מעכבי TNF ונאלצים לעבור לקו טיפול מתקדם או אחר. הבדל מובהק בין קבוצות הטיפול ניתן לראות גם בתוצאות מדדי 50 ACR ו-70 ACR. שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד 50 ACR בקרב נכשלי תרופות ביולוגיות עמד על

29% כשהתכשיר ניתן כל 4 שבועות, בהשוואה ל-13% פעם בחודשיים בהשוואה ל-0 בפלצבו. שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד ACR 70 בקרב נכשלי תרופות ביולוגיות עמד על 18% כשהתכשיר ניתן כל 4 שבועות בהשוואה ל-7% פעם בחודשיים ובהשוואה ל-0 בפלצבו. מדד נוסף חשוב הוא מדד הפסי 75, מדד זה בודק את שיעור השיפור של 75% לפחות בחומרת ה-פסוריאזיס ובשטח הפנים. ניתן לראות שבעקבות הטיפול ב-Tremfya 75% השיגו מדד זה בהשוואה ל-14% בקבוצת הפלצבו, ניתן לראות כי 25% מקבוצת הטרמפיה השיגו מדד פסי100 כלומר רימיסיה מלאה של ה-פסוריאזיס בהשוואה ל-6% בקבוצת הפלצבו. תוצאות מחקר ההמשך של שנה הראו תוצאות אף טובות יותר עם 60% נבדקים אשר השיגו מדד ACR 20. יש מחקר נוסף שאני לא אתעכב עליו כי הוא נערך רק על נבדקים נאיביים והבקשה פה היא לקו שני. אז אנחנו נעבור למחקר בשם קוסמוס והוא נמצא אצלכם בעמוד 2989. מחקר על 285 נכשלי TNF, המחקר התפרסם לאחרונה ובו נמצא כי טיפול ב-טרמפיה הביא לשיפור מובהק במדדי המחלה בקרב נבדקים אשר נכשלו בעבר על תרופות מקבוצת מעכבי TNF. בשבוע 48 לאחר שגם קבוצת הפלצבו עברה לקבלת טיפול ב-Guselkumab נמצא כי 54-57% מהנבדקים השיגו מדד ACR 20. שיעור הנבדקים אשר השיגו רמיסיה מלאה של פסוריאזיס עמד על 39-53% מהנבדקים משבוע 48 שיפור ניכר נצפה גם בדקטליטיס ואנטזיטיס בקרב הנבדקים. במטא אנליזה וסקירה ספרותית שהתפרסמה על ידי מיס ועמיתיו בוצעה השוואה בלתי ישירה של Guselkumab לחלופות שונות לטיפול בדלקת מפרקים ספחתית. תוצאות המחקר הראו כי Guselkumab אינו נחות ביעילותו בדלקת מפרקים ספחתית מהחלופות השונות ואף הראה עליונות על פני החלופות מבחינת ההשפעה על המופע העורי. אני רוצה לצטט חלק מחוות הדעת של ד"ר X מנהלת יחידה ראומטולוגית מהמרכז הרפואי X:

ביחידה הראומטולוגית מחקרים קליניים המרכז הרפואי X אנחנו השתתפנו במחקר קוסמוס וטיפלנו ב-3 חולים אשר נכנסו לטיפול לאחר כישלון בטיפול ב-TNF וכל שלושת החולים הראו תגובה מהירה לאחר תחילת טיפול בתרופה ובסוף תקופת טיפול במסגרת שלב פתוח, כלומר חולים כבר טופלו בתרופה ללא פלצבו כל שלושת החולים נכנסו לרמסיה או לואו דיזיס אקטיביטי. לא היו תופעות לוואי במשך כל תקופת הטיפול, החולים אף ציינו השפעה חזקה ומועילה עם התרופה בהשוואה עם הניסיון שלהם בטיפול בנוגדני TNF. במעקב אחר חולים עם PSA במסגרת עבודתי במרפאות חוץ ובקופות החולים אני רואה חולים אשר סובלים מ-PSA ומטופלים ב-Guselkumab בהתוויה ל-פסוריאזיס ואף הם מציינים את ההשפעה של התרופה על מצב של מפרקים דלקתיים והעלמת סימני תהליך דלקתי במפרקים בעת הטיפול. אני רוצה לצטט עוד חלק מחוות הדעת של פרופ' X – מנהלת המכון הראומטולוגי מרכז רפואי X: במכון הראומטולוגי ב-X אני מקיימת מרפאה בשיתוף עם רופאת עור בנושא פסוריאזיס ודלקת מפרקים פסוריאטית ובמהלך השנים האחרונות צברתי ניסיון בטיפול בחוסמי 23IL בחולי דלקת מפרקים פסוריאטית וטיפלנו עד כה בכ-30 חולים עם Guselkumab ועוד כ-12 חולים עם סקיריזי. לרוב הטיפול ניתן בקווים ביולוגיים מתקדמים ואחרי כישלון של תכשירים רבים, בלמעלה מ-90% מהמטופלים צפינו בתגובה טובה כשהחולים שהגיבו ממשכים עם הטיפול לאורך זמן כשהתרופות הנ"ל מצטיירות כתרופות בטוחות ללא תופעות לוואי יוצאות דופן. יש לציין שתרופות אלה כלולות בהמלצות של היולר בטיפול בדלקת מפרקים פסוריאטית בשל קבוצת הגרפה אשר הוצגו ב-2022. היות וקיימים תכשירים ביולוגיים נוספים כגון חוסמי TNF אשר נמצאים בשוק שנים רבות והינם בעלי יעילות גבוהה ובטיחות ארוכת טווח ידועה, אני לא רואה כעת סיבה להתחיל בחוסמי 23IL בקו טיפול ראשון.

יחד עם זאת חשוב שהתכשירים הנ"ל ייכנסו לסל כקו טיפולי ביולוגי שני וזאת על מנת להרחיב את הארסנל הטיפולי בחולים האלו. מבחינת רישום בעולם התכשיר רשום בהתוויה הזאת בארצות הברית, באירופה, קנדה ואוסטרליה. ממזמן ציבורית במדינות רבות. המלצה למימון ציבורי של ה-NICE וה-SNC עבור דלקת מפרקים ספחתית לאחר כישלון טיפולי בשני תכשירים ממשפחת דימרס ולאחר כישלון טיפולי על לפחות תכשיר ביולוגי אחד. מבחינת המלצות מופיע אצלכם ההמלצות של האיגוד הישראלי לראומטולוגיה בעמוד 2997 והאיגוד דירג את התכשיר מקום 2/6 והתועלת הקלינית של הטכנולוגיה משמעותית מאד והטכנולוגיה מהווה סטנדרט בשימוש קליני נרחב, טכנולוגיה שחיוני להכלילה בסל שירותי הבריאות. הם אומרים שמדובר בתרופה ביולוגית כנגד IL23 הנמצא בעל תפקיד מרכזי בפתוגנזה של פסוריאזיס ופסוריאטיק אטריטיס. עם הבנה טובה יותר של פתוגנזה המחלה ברור כיום כי במטופלים שונים המסלול הפתוגנטי הדומיננטי שונה, על כן חשוב לכלול בסל תכשיר הפועל על מנגנון אחר אשר ייתן מענה למטופלים.

דובר: בואו נפתח לדיון. מי רוצה להתייחס?

דובר: אני הייתי שמח.

דובר: בבקשה X.

דובר: מצד אחד, אני נלהב והחולים האלה סובלים מדלקת פרקים פסוריאטית ולא מגיבים לטיפול באנטי TNF ועכשיו צריך משהו נוסף. מצד שני, כשאני מסתכל על המחקר המוביל קוסמוס שציטטתם, שימו לב שעם כל הפרמטרים האפקט 24 שבועות ואחרי 48 הוא כמעט נעלם. זאת אומרת אנחנו נצטרך בעתיד קו נוסף. זה לא שולל את מתן התרופה אבל שימו לב זה בעמוד 2989, תוצאות

המעבר שפה מדובר על מעבר מפלצבו אפילו ולא אנטי TNF אבל נגיד שאנטי TNF שנכשל.

דובר: לא. הם כולם נכשלי TNF פשוט בהתחלה חלק קיבלו פלצבו.

דובר: בסדר אבל שימו לב בשבוע 24 אפקט יפה בכל המדדים, ACR וכן הלאה גם בפסי וכו', אבל כשאתה עובר לשבוע 48 האפקט מתבטל. בשבוע 48 ה-A CR 20 הוא 57 לעומת 54.

דובר: אני לא רואה את זה. אתה יכול להראות לי? אני רואה הפוך.

דובר: עמוד 2989. אם אני לא מבין משהו אז תסביר לי. תוצאות לאחר מעבר מקבוצת פלצבו לטיפול ב-Guselkumab.

דובר: ה-19 ל-54 ברגע שהם עברו לתכשיר.

דובר: זה פלצבו, זה מעבר תרופה.

דובר: בסדר, אוקי אבל מה קרה אחרי 48? 54 למעלה?

דובר: התייצבו.

דובר: התייצבו, סליחה. זה מסביר. נכון. צודקים. סליחה. אוקי. יש פה אפקט מרשים, לכן מבחינתי אם ככה זה A8/9.

דובר: אין פה מחקרים ראש בראש והכל בהשוואה לפלצבו.

דובר: בסדר אני טעיתי בהבנת הנקרא.

דובר: לא, אני אומרת אין פה מחקרים ראש בראש והכל בהשוואה לפלצבו. יש לנו

חלופות בסל מעבר ל-TNF יש לנו גם הרינבוק כקו שני ולכן אני מבחינתי

חושבת שבסך הכל יש פה חלופות ואני איפה שהוא מסתכלת על זה B7

ובדיקת עלויות כתוספת נוספת שזה יהיה או/או.

- דובר: או/או/או.
- דובר: לא. קו שני זה רינבוק ואפשר להוסיף לקו השני אפשרות ולכן מבחינת הדברים היות והבקשה פה לכלול את זה אחרי כישלון של תרופה ביולוגית מבחינתי זה שווה ערך לאיפה שיושב רינבוק ולכן אני חושבת שצריך להכניס את זה או לא להכניס את זה לבדוק B7 ובדיקת עלויות. כן X.
- דובר: השאלה אם זה בכל זאת הפרופיל בטיחות. בכל זאת הרינבוק בעייתי מבחינת האזהרות ולתרופה הזאת אין. לא בטוח שזה נכון לשים אותם באותו קו. זה עוד קו לטיפול במחלה אני מסכים אבל הוא מאד מאד יעיל והתוצאות הן די מרשימות. לדעתי B7 לא משקף את היעילות של התרופה הזאת.
- דובר: אז איך היית רוצה לדרג את זה? A8 ולבדוק עלויות?
- דובר: אותו דבר שדיברנו לפני כן כ-X אמרה שדה פקטו מה שיקרה זה אנשים אם הם עוברים, אבל אנשים יעדיפו את זה בלי התופעות לוואי מאשר הרינבוק.
- דובר: נכון. אתם רוצים שזה ימשיך להמשיך דיון A8 כוכבית? או שאתם חושבים שזה צריך להיות לתת דירוג בגלל היעילות כ-A8 ולבדוק עלויות?
- דובר: ניתן כבר מימון בסל לתרופה אחת.
- דובר: לרינבוק יש מימון בסל.
- דובר: אוקי אז לבדוק עלויות.
- דובר: השאלה של X הייתה שהוא טען שבכל זאת בגלל תופעות לוואי של הרינבוק יכול להיות שיש פה תועלת נוספת.
- דובר: אני חושבת שהשאלה מעבר ל-, סליחה רגע על שיטת הדירוג אבל בסוף זה לא מאד משנה אם זה A8 בדיקת עלויות או B7 בדיקת עלויות. בסוף השאלה

מה יקרה האם בדיקת העלויות תראה שאי אפשר להכניס את זה ללא תוספת עלות. זאת בסוף השאלה. אני לא מכירה את הנתונים על הרינבוק ואין לנו ראש בראש, אבל האם שנה שעברה כשהרינבוק נכנס אז מול פלצבו הוא הראה משהו דומה, אם זה יחסית, אם הפער במחיר אל מול הפער בתועלת הוא לא דרמטי אז לא הייתי מכניסה את זה, אבל אם הפער הוא.

דובר: אני לא יודע, אולי צריכים להעביר עוד פניה לראומטולוגים אם באמת יש הצדקה מבחינת היעילות על הרינבוק.

דובר: הם דירגו את זה 2 מתוך 6 והם מנמקים לך. הם חושבים שיש מקום וזה לא שלא. אבל שוב, אני מבינה את הצורך לתת מענה בעוד קו טיפולי, השאלה אם אנחנו חושבים שזה unmet need אז אני טוענת לשיטתי שזה לא unmet need, יכול להיות שזה לא תשובה אידיאלית בגלל תופעות לוואי לחלק מהחולים אבל לפני שעתיים דנו על רינבוק ודירגנו אותה גבוה בגלל היעילות הגבוהה שלה ושהיא צריכה להיכנס, אז פתאום כשהיא פה היא פחות יעילה? או תופעות לוואי שלה מגבילות? אני לא רואה את זה ככה. שוב, אני לא אתעקש על דירוג זה או אחר ואני חושבת שבסופו של דבר להגיד שזה A8/9 כי אין חלופה בסל אני לא מתחברת לזה. אבל לבוא ולהגיד אם זה B7 ובדיקת עלויות או קצת יותר גבוה A8 ובדיקת עלויות זה מבחינתי המקום המתאים ולא מעבר לזה.

דובר: אני מתחברת לדברייך.

דובר: אז A8 ובדיקת עלויות?

דובר: כן.

דובר: אוקי. אנחנו עוברים הלאה. התכשיר הבא.

דובר: התכשיר הבא סקיייריזי הוא גם מעכב IL23.

דובר: גם עליו דיברנו היום אז את כל המנגנונים אנחנו מכירים.

דובר: מצוין אני גם לא צריכה לתאר את המחלה כי זה לאותה המחלה. גם דורג אגב

ביחד עם טרמפיה באותו מקום. אז אנחנו נעבור על המחקרים. מופיע אצלכם

בעמוד 3004. גם פה הבקשה היא כקו שני ויש לנו שני מחקרים אחד שנקרא

קיפסיק 1 שהוא נעשה רק על נבדקים נאיביים לטיפולים ביולוגיים ואנחנו

רואים פה תוצאות יפות ואני אתעכב עליו טיפה פחות בגלל שהוא על נבדקים

נאיביים ושם אנחנו רואים ששיעור הנבדקים אשר השיגו מדד ACR 20 תחת

טיפול בסקיייריזי עמד על 57% לעומת 33% בפלצבו. אנו רואים גם תוצאות

יפות מבחינת המופע העורי. שיעור הנבדקים שהשיגו מדד פסי 90 עמד על

52% לעומת 10% בפלצבו. יש לנו את המחקר קיפסיק 2, שכולל נבדקים

אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים. 46% מהנבדקים פה נכשלו על טיפולים

ביולוגיים והמחקר נעשה על 444 נבדקים. אורך המחקר היה 24 שבועות עם

אפשרות למעקב ארוך טווח. פה אנחנו אם נתייחס לכלל הנבדקים אז אנחנו

רואים ששיעור הנבדקים אשר השיגו מדד ACR 20 עמד על 51% תחת

סקיייריזי לעומת 26% בפלצבו, לגבי נכשלים על טיפולים ביולוגיים שיעור

הנבדקים אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים קודמים והשיגו מדד ACR 20 עמד

על 46% לעומת 15% בפלצבו. שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד פסי 90

בקרב נכשלי תרופות ביולוגיות עמד על 53% תחת סקיייריזי לעומת 9%

בפלצבו. אנחנו רואים גם הבדלים מבחינת מדדי אנטזיטיס ודקטליטיס כאשר

ריפוי מלא של דקטליטיס למשל בקרב נכשלי תרופות ביולוגיות עמד על כ-

70% תחת סקיייריזי לעומת 38% בפלצבו. זה מבחינת המחקרים. יש לנו גם

תוצאות לטווח ארוך של שנה שהוצגו בכנס באירופה בשנה שעברה, שם רואים

שבתום 52 שבועות שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד ACR 20 עמד על 63-

70% מהנבדקים במחקר קיפסייק 1, ושיעור הנבדקים אשר השיגו מדד ACR 20 לאחר 52 שבועות במחקר קיפסייק 2 עמד על 55-58%. תוצאות דומות ניתן לראות גם במדד ACR 50 ו-70. שיעור המגיבים למדד פסי 90 אף עלה בשבוע 52 והגיע לבין 59-64% ולא נצפו ממצאי בטיחות חדשים. מבחינת ניסיון בעולם התכשיר רשום בארצות הברית ובאירופה. דירוג האיגוד דירג אותו 2/6 יחד עם הטרמפיה והם אומרים שלסקייריזי יש יתרון, אני אקריא: מדובר בתרופה ביולוגית כנגד IL23 הנמצא בעל תפקיד מרכזי בפתוגנזה של פסוריאזיס ופסוריאטיק ארטריטיס, חשיבותו דומה לזה של גלזקומב עם יתרון נוסף בהיותו יעיל גם לטיפול במחלת קרוהן וכך ייתכן מענה לחולים הסובלים משתי המחלות.

דובר: אפשר שאלת הבהרה? מדברים פה על הקרוהן? מה הבקשה בדיוק?

דובר: כקו שני בפסוריאטיק ארטריטיס. פשוט במקרה.

דובר: זה קשור לקרוהן?

דובר: לא, זה לא קשור לקרוהן. יש כאלה שסובלים משתי המחלות. זה קורה לפעמים.

דובר: הבנתי, אבל אין קשר בין ההתוויה לבין האמירה זאת?

דובר: לא.

דובר: זה אמירה מיותרת.

דובר: אוקי. את זה לא הבנתי תודה.

דובר: אני מצטטת.

דובר: את יכולה להסביר עוד פעם מה ההבדל ושוב סליחה על הבורות הרפואית, מה ההבדל בין הסיטואציה שאנחנו דנים עכשיו לבין אותה תרופה על פסוריאזיס שדנו בה מקודם?

דובר: איזה? רינבוק?

דובר: לא.

דובר: הטרמפיה?

דובר: כן.

דובר: מה שהעלינו מקודם?

דובר: כן. מה ההבדל? מבחינת היעילות?

דובר: לא. מבחינת האינדיקציה.

דובר: אותה אינדיקציה. שניהם לפסוריאטיק ארטריטיס כקו שני לאחר כישלון על תרופה ביולוגית אחת.

דובר: אותו דבר.

דובר: כן.

דובר: תודה.

דובר: נראה לי הדין שלה כמו דין הקודמת.

דובר: כן.

דובר: שוב גם פה יש תוצאות ל-24 שבועות והתוצאות הארוכות יותר לאורך שנה הוצגו בכנס ואין לנו בכלל מאמרים שהם ריוויד וגם אני סבורה שזה דומה מאד למקרה הקודם ויש מקום לקבל את אותה ההחלטה. הדבר היחידי שחשבנו ככה להסתכל עליו אולי זה לתת קבוצה של חולי קרוהן שיש להם גם דלקת

מפרקים פסוריאטית ויכול להיות שאותה תת קבוצה על ידי תרופה אחת תקבל את המענה לשני הדברים, אז השאלה אם אתם רוצים שאנחנו ננסה להסתכל על זה בוועדת המשנה ובמידה ויהיה משהו רלוונטי אז נעשה.

דובר: שישכנעו אותנו שהם יודעים להבדיל בין פסוריאטיק אטריטיס לקרוהן אטריטיס.

דובר: אוקי.

דובר: כנראה הם יודעים, אבל שישכנעו.

דובר: אוקי, בהשוואה לא ישירה בעצם בשתי התרופות מסתכלים על 20 ACR בנכשלים, נראה שהתרופה הקודמת הייתה קצת יותר יעילה, נכון?

דובר: כן. אבל זה תלוי מחקר. עד שלא עושים השוואה של הד טו הד אז אי אפשר באמת להגיד שזה יותר טוב מהשני.

דובר: מבחינת הפלצבו אני מסתכלת על שניהם. אבל זה 57.9% במינון של כל 4 שבועות לעומת 45%.

דובר: כעיקרון אמורים אבל להסתכל באמת על כל 8 שבועות, כי לאורך זמן זה יינתן כל 8 שבועות. זה לפחות ככה רשום.

דובר: אז כמו הקודם.

דובר: המומחים התייחסו לזה אותו דבר מבחינתם. אז כמו הקודם.

דובר: אוקי אז אנחנו דירגנו את זה גם A8 ובדיקת עלויות ואנחנו נעשה בדיקה לגבי תת הקבוצה בוועדת המשנה ובמידה ויהיה משהו רלוונטי נעדכן ובמידה ולא זה לא ימשיך הלאה. אנחנו ממשיכים הלאה לקוסנטיקס לילדים ל-Juvenile psoriatic arthritis אני צריכה לציין פה שהדיון פה הוא על תנאי כי זה עוד לא עבר את שלבי הרישום הראשוניים. בבקשה X.

דובר: אוקי, אז מופיע אצלכם בעמוד 3015. קוסנטיקס. מעכב IL17. הוא כלול בסל עבור מבוגרים להתוויה הזאת ומבקשים להכליל אותה בסל גם עבור ילדים עבור דלקת מפרקים פסוריאטית ועבור דלקת מפרקים שקשורה באנטיזיטיס. זאת הבקשה. אז JIA או Juvenile idiopathic arthritis היא דלקת מפרקים אידיופטית של גיל הילדות, היא מושג רחב אשר מתאר קבוצה הטרוגנית קלינית של דלקות מפרקים שסיבתן אינה ידועה, אשר החלו לפני גיל 16. JIA הינה המחלה המפרקית הנפוצה ביותר באוכלוסייה הפדיאטרית באירופה ובצפון אמריקה. הילה מסווגים את ה-JIA ל-7 קטגוריות בהתבסס על מאפיינים קליניים ומעבדתיים כולל מספר המפרקים המעורבים והימצאות או היעדר ראומטיק פקטור, ההקשר ל-פסוריאזיס אנטיזיטיס וממצאים נוספים. בין 7 הקטגוריות השונות יש לנו את ה-ERA ו-JPSA שזאת בעצם הבקשה שלנו. ERA Enthesitis-related Arthritis דלקת מפרקים הקשורה לאנטיזיטיס, הינה קבוצה הטרוגנית אשר כוללת בתוכה ילדים ובני נוער אשר סובלים בעיקר מאנטיזיטיס הן דלקת מפרקים והן אנטיזיטיס, ספונדיליטיס של הילדות ודלקת קדמית או דלקת מפרקים הקשורה למחלת מעי דלקתית. בדומה למבוגרים ממצאים רדיוגרפיים של מפרקי העצה והכסל יכולו היצרות של המרווח המפרקי וסקלרוזיס אוסטאופורוזיס של האגן. ל-ERA נטייה גנטית חזקה מה שבא לידי ביטוי בהיסטוריה משפחתית ובנוכחות של HLA b27 בחלק גדול מהמטופלים. ERA מהווה בין 3-11% מכלל ה-JIA ושכיחה יותר בבנים. גיל ההתחלה הינו לרוב ילדות מאוחרת או גיל ההתבגרות אך חלק מטופלים לפעמים בגיל מוקדם יותר. ה-JPSA היא דלקת מפרקים עם מעורבות עורית בדמות פסוריאזיס ודומה למה שדיברנו עליו קודם, כרגע קריטריוני ההילה מכילים תחת הגדרה זאת מטופלים דומים לחולי PSA בוגרים, JPSA מהווה בין 2-11% מכלל ה-JIA ומעט שכיח יותר בבנות. גיל ההתחלה בעל שני פיקים

כשהמוקדם הוא בין גיל 2-4 והמאוחר הוא בין גיל 9-11. מה הם הטיפוליים הקיימים כיום? קודם כל אין טיפולים בסל. הקו הטיפולי הראשון הינו נוגדי דלקת לא סטרואידליים ונוגדי TNF מומלצים למי שאינו מגיב לטיפול או שאינו יכול לקבל NSAIDS וסובל מאנטזיטיס. נוגדי TNF באירופה ובישראל כוללים את האטנלספט שמותווה ל-JPSA ו-ERA מגיל 12 ומעלה, כלומר שזה לא עונה בעצם על הצורך של כל הילדים בגילאים הצעירים יותר, ו-הדלימומב מותווה לילדים מעל גיל 6 ל-ERA אך לא ל-JPSA. יש לנו מחקר אחד בעמוד 3018, קוראים לו ג'וניפרה מחקר פאזה 3 כפול סמיות, על 86 נבדקים בגילאי 2-18 אשר סובלים מאבחנה של ERA או JPSA למשך 6 חודשים לפחות והילדים נכשלו על טיפול קודם בתרופה אחת לפחות ממשפחת הדימר או NSAIDS והם לא טופלו בעבר בתרופות ביולוגיות. אורך המחקר היה שנתיים. המחקר נחלק ל-3 חלקים ובחלק הראשון היו 86 נבדקים שבו כולם קיבלו בזרוע פתוחה קוסנטיקס עד לשבוע 12. בחלק השני של המחקר המשיכו 75 נבדקים, רק נבדקים אשר הגיבו לטיפול לפי מדד ACR 30 בשבוע 12 נחלקו בצורה אקראית להמשך טיפול בקונסטיקס או קבלת פלצבו פעם ב-4 שבועות עד להתלקחות מחלה או עד לשבוע 100. תקופת הטיפול של החלק השני נמשכה על פי הפרוטוקול עד שהגיעו ל-33 מקרים של התלקחויות או עד שבוע 104. בחלק השלישי של המחקר נבדקים אשר חוו התלקחות של המחלה בחלק השני של המחקר ונבדקים אשר סיימו את החלק השני עד שבוע 104 הצטרפו לשלב השלישי של המחקר בו כולם קיבלו קוסנטיקס בזרוע פתוחה. ה- primary end point היה הזמן להתלקחות המחלה בשלב השני של המחקר, שלב הכפול סמיות, התלקחות מחלה מוגדרת כהחמרה של יותר מ-30% ב-3 פרמטרים מתוך 6 וללא הטבה של 30% באף אחד מהפרמטרים בהשוואה לסוף החלק הראשון של המחקר. נבדקו מדדים אחרים גם כמו ACR 50 ו-70

מחלה לא פעילה, מצב האנטזיטיס ובטיחות. בממצאי המחקר, נתחיל בשלב הראשון של המחקר שם כולם קיבלו בזרוע פתוחה אנחנו רואים תוצאות מאד יפות, 90% הגיעו ל-ACR 30 ו-86% השיגו ACR 50 ו-70% השיגו מדד ACR 70. 36% מהילדים הגיעו למצב של מחלה לא פעילה. לאחר מכן בחלק השני, הכפול סמיות, בעצם בדקו מספר התלקחויות בשלב השני של המחקר ואנחנו רואים שקבוצת הנבדקים שקיבלו קוסנטיקס סך הכל היו שם 10 התלקחויות לעומת 21 בפלצבו. עוד אנחנו רואים ששיעור הנבדקים שהשיגו ACR 30 בשלב השני של המחקר עמד על 89% לעומת 65% בפלצבו.

דובר: 89% מתוך ה-90% נכון?

דובר: לא. זה לא ממשיך. לא כל הנבדקים.

דובר: מתוך אלו?

168

דובר: כן. כן. עכשיו הבנתי. כן. מתוך אלה שהמשיכו. ACR 70 אנחנו רואים ש-67% השיגו מדד זה תחת קוסנטיקס לעומת 43% בפלצבו. אנחנו רואים שחלק מהתוצאות פה לא יצאו מובהקות כנראה בגלל מספר הנבדקים הקטן יחסית שהיה בכל קבוצה, היו 37 נבדקים בקבוצה אחת ו-38 בקבוצה השנייה. גם אנחנו יודעים שלוקסנטיקס יש זמן מחצית חיים ארוך יחסית של בין 22-31 יום אז לוקח זמן עד שהתרופה מופרשת ויוצאת מהגוף. בעצם אנחנו רואים שממצאי המחקר מלמדים כי טיפול בקוסנטיקס הוביל לשיפור מובהק במדדי המחלה, מספר ההתלקחויות בשלב 2 של המחקר עמד על 10 תחת טיפול בקוסנטיקס בהשוואה ל-21 בפלצבו. זמן ההתלקחות היה ארוך יותר תחת טיפול בקוסנטיקס בהשוואה לפלצבו. טיפול בקוסנטיקס הביא לירידה של 72% בסיכון להתלקחויות של המחלה. השגת מדדי ACR 50, 90 ו-100 היה גבוה יותר בקבוצת המטופלים בקוסנטיקס אך התוצאות לא היו מובהקות.

פרופיל בטיחות התכשיר בילדים היה דומה לידוע בספרות. אני רוצה לצטט זה מופיע אצלכם בעמוד 3020 מתוך חוות הדעת של פרופ' X מנהל היחידה לראומטולוגיה ילדים ב-X: עד כה הטיפול התרופתי של שני הסוגים האלה נכללו תחת הטיפולים שאושרו לטיפול ל-JIA באופן כללי, בייחוד נוגדי TNF ולא נערכו מחקרים ספציפיים על תת הסוגים האלה של JIA. בהמלצות של האגודה האמריקאית לראומטולוגיה מומלץ לתת נוגדני TNF לחולי ERA לאחר כישלון טיפולי ב-NSAIDS. לאחרונה פורסמו התוצאות החיוביות של המחקר המבוקר ג'וניפירה שהטיפול בקוסנטיקס בשני הסוגים האלה של דלקות מפרקים בילדים והתרופה אושרה לטיפול על ידי ה-FDA בסוף 2021. המחקר הראה שבחולים שהמשיכו את הטיפול בקוסנטיקס אירעו הרבה פחות החמרות של המחלה לעומת החולים שתחילה הגיבו לטיפול ועברו לפלצבו. המחקר הראה שמשך התועלת של הטיפול נמשכה עד שנתיים ותופעות הלוואי היו בגדר הידוע לתרופה זאת ללא תופעות שונות בילדים לעומת מבוגרים. לכן כמו במבוגרים אני ממליץ להתוויה שתאושר בילדים תהיה לילדים עם JPSA שכשלו או לא סבלו דימרס, וב-ERA בילדים שלא הגיבו לטיפול ב-NSAIDS לפי ההמלצות ה-ACR. התכשיר רשום בארצות הברית מגיל שנתיים ומעלה ול-ERA מגיל 4 ומעלה. רשום באירופה מגיל 6 ומעלה. מבחינת ההנחיות הקליניות של ה-ACR מ-2019 התכשיר הזה עדיין לא נכלל והוא בהנחיות הקליניות כי הוא עוד לא נרשם בזמנו. הם בעצם חוזרים על אותם הנחיות שדיבר עליו מקודם פרופ' X מבחינת הפרוטוקול הטיפולי המקובל. מבחינת דירוג מופיע אצלכם בעמוד 3024. האיגוד לראומטולוגיה ילדים דירג אותו 1 מתוך 2.

דובר: צריך להזכיר שהדיון פה על תנאי כי זה עוד לא עבר את השלבים הראשונים של הרישום. זהו. אני אשמח לפתוח להערות והתייחסויות.

- דובר: רציתי לשאול שאלה דווקא בהתייחס לרישום ב-FDA ובאירופה שהם יש שמה פילוחים של גילאים. קודם כל יש מגיל שנתיים וה-ERA מגיל 4 ובאירופה זה בכלל מגיל 6. לנו יש מחקר אחד פאזה 3 של ילדים מגיל שנתיים עד 18. איך אנחנו יכולים כרגע לתת את דעתנו לגבי ה-evidence שמתייחס לגילאים?
- דובר: אז אין ממצאים לפי גילאים. כאן אני ביררתי וזה אמור להירשם מגיל 6 ומעלה. בהתאם למה שרשום באירופה.
- דובר: כנראה כי זה עוד לא עבר את השלבים.
- דובר: אחרי שיירשם מדובר על 6 ומעלה.
- דובר: 6 ומעלה. אוקי. זאת אומרת שבכל מקרה הדיון כאן שהוא מותנה ברישום הוא צריך לדבר על 6 ומעלה. עכשיו השאלה אם יש לנו איזה שהוא evidence לגבי 6 ומעלה ספציפית.
- דובר: אני אבדוק את זה שוב. עד כמה שידוע לי אין. אני בדקתי את זה ואני יכולה לבדוק את זה שוב דווקא את ה-6 ומעלה. כי המחקר כלל מגיל שנתיים עד 18.
- דובר: אני יודעת, נכון.
- דובר: יכול להיות שהמסה של הילדים שמ-6 ומעלה היא יותר גדולה ומאפשרת להגיע לזה. אבל גם התוצאות פה הן לא מובהקות בחלק גדול מהדברים.
- דובר: בחלק הן לא מובהקות כי המחקר קטן יחסית. חוץ מה-primary end point שזה המספר התלקחויות ששם יש מובהקות והגיל הממוצע במחקר אם אני זוכרת נכון הוא 13.
- דובר: אני חייבת להגיד.
- דובר: אני לא מרגישה שיש לנו מספיק כדי להעלות את זה הלאה.

דובר: אני מסכימה לגמרי. אני עם כל הקושי ועם כל העובדה שבאמת יש פה צורך לסייע לילדים במחלה שהיא מחלה לא פשוטה, אני חושבת שזה מוקדם מידי ומעט מאד ילדים והעדויות לא מאד מרשימות והגילאים עוד באמת נמצאים במחלוקת בין אירופה לארצות הברית, לא מופיע באף התוויה קלינית ואני חושבת שזה השנה לא צריך להמשיך הלאה. אני חושבת שיש גם אחריות מול הילדים לתת להם טיפול שאנו יודעים בוודאות שהוא בטוח ושהוא יעיל. אנחנו לא יודעים מה ההשפעות של זה לאורך זמן.

דובר: מה נותנים לילדים האלה שבסל היום?

דובר: אין בסל. אין תכשירים כרגע בסל. נותנים להם נוגדי TNF שגם לא רשומים לגילאים הצעירים, תלוי לאיזה התוויה אבל אין כרגע תכשיר בסל.

דובר: אז אני מסכים שזה מוקדם אבל מצד שני אנחנו מאפשרים לתת טיפול שבכלל לא ניתן לעומת משהו ש-,

דובר: לא. התכשירים זה שזה לא בסל זה לא אומר שזה לא נבדק. זה אומר שהם רשומים רגולטורית. הם כן רשומים אבל הם לא בסל.

דובר: הוא מדבר לילדים.

דובר: אני מדברת על ילדים.

דובר: איזה מחקרים יש על TNF בילדים?

דובר: אני יכולה לבדוק את זה, אבל נרשמו על בסיס המחקרים האלה. הם נרשמו ורשומים. אני יכולה להגיד לך מה רשום למה. על בסיס זה הם נרשמו רגולטורית. אני אגיד לך. הנה. אטנלספט רשום ל-2 התוויות מגיל 12 ומעלה, והדלימומב מותווה לילדים מעל גיל 6 עבור ההתוויה של ERA.

דובר: האם יש התכנסות לגבי זה שזה לא צריך להמשיך הלאה בשנה הזאת?

- דובר: A8.
- דובר: אפילו B7. אבל בסדר. אוקי.
- דובר: A8.
- דובר: A8 בגלל שאין חלופה.
- דובר: אוקי אז A8 ואנחנו ממשיכים הלאה.
- דובר: אנחנו ב-Xeljanz שהוא מעכב ג'ק שהוא כלול בסל עבור דלקת מפרקים, דלקת מפרקים פסוריאטית וקוליטיס כיבית. הוגשה השנה בקשה להכליל בסל גם עבור דלקת מפרקים מקשחת כקו שני לאחר כישלון טיפולי בתכשירים מעכבי TNF. התכשיר ניתן בצורה פומית. כרגע בסל קיימים תכשירים הבאים עבור מחלת Ankylosing spondylitis - AS. כקו ראשון יש לנו את המעכבי TNF מעכב אינטרלוקין וכקו שני יש לנו את הרינבוק שהכנסנו אותו שנה שעברה כקו שני עבור ה-Ankylosing spondylitis. מחלות ספונדילוארטרופתיות מוגדרות כקבוצת מחלות דלקתיות של המפרקים המאופיינות בדלקת של מפרקי הגפיים העליונות והתחתונות. מפרקי עמוד השדרה ומפרקי הסקרואינדיקלים באגן. החלוקה הינה בהתאם לאזור הנפגע בגוף אקסיאלי או פריפרי והן נחלקות ל-5 מחלות עיקריות. אחת מהמחלות היא דלקת מפרקים מקשחת Ankylosing spondylitis או בקיצור AS. דלקת מפרקים מקשחת הינה מחלה אקסיאלית המתאפיינת בתהליך של התקשות עצמות החוליות והמחלה פוגעת בעיקר במפרקי עמוד השדרה ובמפרקים הסקרואינדיקליים באגן ופוגעת בדרך כלל בצעירים ונדירה לאחר גיל 40. המחלה שכיחה פי 2 עד פי 3 אצל גברים בהשוואה לנשים. המנגנון העיקרי של Ankylosing spondylitis הינו תהליך התקשות פעיל המתרחש כתוצאה מתהליך דלקתי הנגרם מסיבות לא ידועות. עמוד השדרה הינו המושפע העיקרי בתהליך הדלקתי וההתערבותי.

מבין תופעות המחלה כאב יומי ונוקשות הינם הנפוצים ביותר ובמרבית החולים מתגברים במשך השנים. המחלה עלולה להתפתח לנכות פונקציונלית עקב הקשחה של עמוד השדרה לכל אורכו ומעורבות מפרקים פריפריים. הסימפטום הקליני העיקרי של Ankylosing spondylitis הינו כאב גב דלקתי המתרחש בעיקר בלילה ומשתפר תוך הליכה או בטיפול ב-NSAIDS. ב-30% מהחולים קיימת מעורבות של מפרקי הברכיים הירכיים והכתפיים. כיום קיימים מספר טיפולים ביולוגיים לטיפול ב-Ankylosing spondylitis לאחר חוסר תגובה לטיפול ב-NSAIDS וביניהם הדלימומב ואנטגרספט הכלולים בסל שירותי הבריאות להתוויה הזאת. הפרוטוקול הרפואי המקובל הוא התחלה של טיפול של פיזיותרפיה בתרופות מקבוצת NSAIDS ובמקרה של כישלון ב-NSAIDS יש לעבור לטיפול במעכבי TNF ובמקרה של כישלון במעכבי TNF יש לעבור לטיפול במעכבי אינטרלוקין, איקסקינומב או סקוקינומב. טיפול ב-טפסטרין במקרה של כישלון הקווים הקודמים. יעילות במחקרים אפשר לראות בעמוד 3030. יש לנו מחקר פאזה 3 על 269 נבדקים בני 18 ומעלה אשר סובלים מ-Ankylosing spondylitis ונצפתה אצלם דלקת חוליות מקשחת בבדיקה רדיולוגית של מפרקי העצה והכסל. 23% מהנבדקים נכשלו על טיפול ביולוגי קודם. משך המחקר ארך 48 שבועות. החלק הראשון של המחקר, מחקר סמוי למשך 16 שבועות ולאחר מכן כל הנבדקים עברו להמשך מחקר פתוח על קבלת טיפול ב-Xeljanz עד לשבוע 48. ה-*primary end point* היה שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד *ass* 20 בשבוע 16, כלומר שיפור של לפחות 20% במדדי המחלה לפי קריטריונים של הערכה כללית של המטופל, תפקוד פיזי, רמת כאב ורמת הדלקת. תוצאות המחקר הראו כי טיפול ב-Xeljanz הביא לשיפור מובהק בתסמיני המחלה, 56% מהנבדקים אשר טופלו ב-Xeljanz הראו שיפור של 20% לפחות לפי מדד *ass* בהשוואה ל-29% בקבוצת הפלצבו. שיפור של 40% ויותר במדד *ass* נצפה אצל 40% בקרב

נבדקים אשר טופלו ב-Xeljanz בהשוואה ל-12% בקבוצת הפלצבו. שיפור גדול יותר במדד לאיכות חיים נצפה בקרב נבדקים אשר טופלו ב-Xeljanz. שיפור מובהק בתסמיני המחלה נצפה גם בקרב נבדקים מקבוצת הפלצבו לאחר שעברו לקבלת טיפול ב-Xeljanz עד לשבוע 48. תוצאות נצפו כבר משבוע 4 ואילך. שיפור בתסמיני המחלה נצפו גם בקרב נבדקים אשר נכשלו על טיפול ביולוגי בעבר בהשוואה לפלצבו, אך לא כל התוצאות שם עם מובהקות מבחינת הנכשלים על טיפולים ביולוגיים. פרופיל תופעות לוואי היה כידוע וכפי שמוכר בספרות ללא מצאים חדשים וללא אירועי מייס או ממאירויות. תוצאות מחקר פאזה 2, על 445 נבדקים נאיביים לטיפולים ביולוגיים, התוצאות הראו כי שיעור הנבדקים אשר השיגו מדד ASO 20 עמד על 80% ברב קבוצת Xeljanz בהשוואה ל-41% בקבוצת הפלצבו. מבחינת בטיחות אני לא יודעת אם דיברתם על זה בבוקר על מעכבי ג'ק.

דובר: דיברנו והזכרנו את האזהרות של ה-EMA.

דובר: אוקי אז אני את החלק הזה יכולה בינתיים לדלג. בעמוד 3032 מופיע אצלכם חוות דעת של פרופ' X: דלקת חוליות מקשחת הינה מחלת הפוגעת באנשים צעירים לרוב מתחת לגיל 40 המתבטאת בכאבי גב בעל אופי דלקתי, כמו כן לעיתים מעורבות של מפרקים פריפריים ומחלת מעי דלקתית. ללא טיפול המחלה עלולה לגרום לשינויים בלתי הפיכים בעיקר בעמוד שדרה במפרקים מסוימים כגון ירכיים. הטיפול בדלקת חוליות מקשחת מבוסס על תכשירים אנטי דלקתיים כקו טיפולי ראשון. במקרה של כישלון של תכשירים אנטי דלקתיים מקובל לעבור לטיפול ביולוגי בחוסמי TNF או חוסמי IL 17. בנוסף בשנה האחרונה התווסף לסל הטיפול רינבוק מעכב ג'ק ראשון לטיפול ב-AS. Xeljanz הינו מעכב הג'ק הראשון שאושר בארץ לטיפול בדלקת מפרקים שגרונתית ויש לנו ניסיון של כמה שנים עם התכשיר הזה בעיקר בדלקת

מפרקים שגרונתית ובדלקת מפרקים פסוריאטית עם תוצאות טובות הן מבחינת יעילות והן מבחינת בטיחות. לאחרונה פורסם מחקר פאזה 3 על היעילות של Xeljanz ב-AS ומחקר זה כלל 269 חולים והראה תוצאות מצוינות לעומת פלצבו, בכל המדדים המקובלים של AS. עקב כך תכשיר זה נכלל בהמלצות ה-ACR בטיפול בספונדילואטריטיס אקסיאלית. יתרון נוסף של Xeljanz הינו יעילותו בקוליטיס כיבית לאור העובדה כי IBD הינה תופעה שכיחה בקרב חולי AS, לעומת דלקת מפרקים שגרונתית פסוריאטית הארסנל הטיפולי ב-AS יחסית מוגבל ועל כן יש חשיבות רבה בהכללת תכשיר נוסף יעיל למחלה זאת. אני רוצה להזכיר עוד חוות דעת כי היא מתייחסת גם לבטיחות של פרופ' X מנהלת המכון הראומטולוגי מבית חולים X: אני משתמשת בטופסיטיניב בשתי האינדיקציות ל-RA ו-PSA במשך כמעט עשור והתרשמתי לטובה בשימוש ב-Xeljanz ומדובר בתרופה אוראלית אשר בניגוד לטיפולים ביולוגיים ניתנת דרך הפה ולתרופה השפעה מהירה על תהליך דלקתי במפרקים ומורגשת כבר אחרי שבועיים ראשונים מתחילת הטיפול. במהלך השנים גם אני הגדרתי את סוג המטופלים שעבורם Xeljanz יכולה להיות תרופה מעודפת. מטופלים פעילים בגיל מתחת ל-65, מטופלים שלא מעוניינים לקבל זריקות או עירויים, מטופלים ללא גורמי סיכון משולבים לתחלואה קרדיווסקולרית ומטופלים ללא רקע אונקולוגי או אירוע פקקת. יש לי ניסיון רב בטיפול בחולים עם AS כולל סוגים שונים. אני רוצה להגיע לחלק האחרון: לסיכום לדעתי בקבוצת חולים עם AS יש ל-Xeljanz יתרון מובהק והוא נמצא יעיל במחלות דלקתיות ויש לו יתרון בחולים עם מצבים נלווים כמו פסוריאזיס או מחלות מעי דלקתיות. לחולים עם AS בגילאים צעירים יותר בסיכון קרדיו וסקולרי נמוך יותר משאר המחלות מפרקים דלקתיות. בדרך מתן Xeljanz פומי יתרונות בקבוצות חולים צעירים פעילים רגילים לניידות, נסיעות, טיסות, סידורי עבודה בקצב שחיים מנתיבים לנו כעת. בארצות

הברית התכשיר רשום כקו שני לאחר כישלון על נוגד TNF ורשום באירופה כקו ראשון. מבחינת ההנחיות הקליניות של האיגוד האמריקאי לראומטולוגיה משנת 2019 Xeljanz מופיע כקו שלישי לאחר ניסיון במעכבי TNF ומעכב IL. המלצה למימון ציבורי של ה-SMC כקו ראשון לאחר מיצוי טיפול קונבנציונלי. האיגוד הישראלי לראומטולוגיה דירג את התכשיר בדירוג 3 מתוך 6. מדובר במעכב ג'ק אשר כלול בסל לטיפול ב-RA ובדלקת מפרקים פסוריאטית ונמצא יעיל בדלקת מפרקים מקשחת עבודה מגוון הטיפולים העומדים לרשותנו מצומצם. זהו.

דובר: בואו נפתח להתייחסויות. בבקשה. X.

דובר: נראה לי שאנחנו בדיון מאד דומה למה שעשינו קודם. מדובר בכאלה עם AS שקיבלו טיפול שגרתי כולל אנטי TNF ונכשלו ויש חלופה בסל. להערכתי זה צריך להסתכם ביש עדויות לא רעות ואפקט מרשים ולכן זה צריך להיות בדיקת עלויות לעומת החלופה הקיימת ואם נקרא לזה A8 או B7 זה כבר לא משנה.

דובר: אני מסכימה.

דובר: החלופה זה אותה החלופה.

דובר: במקרה זה אותה החלופה גם.

דובר: זה צריך להיכנס אל מול מעכב הג'ק שנמצא בסל בקו שני.

דובר: בדיוק.

דובר: לכן זה B7 ובדיקת עלויות. אוקי. אז Xeljanz ל-B7 AS ובדיקת עלויות כקו טיפול שני מול הרינבוק. אנחנו עוברים לתכשיר הבא שזה ה-Tavneos וגם פה צריך להגיד כי הדיון הוא על תנאי כי עוד לא סיים את שלבי הרישום הראשוניים. אז אנחנו נעדכן לגביו בהמשך. בבקשה.

דובר: טוב, Tavneos או בשם של החומר הפעיל Avacopan. בשילוב עם משטרי ריטוקסימב או ציפלפוסמין מותווה לטיפול בחולים עם גרנולומטוזיס עם פוליאנגיטיס או בקיצור GPA או עם פוליאנגיטיס מיקרוסקופית MPA חמורה ופעילה. AAV הנה דלקת בכלי הדם הקשורה לנוגדי אנקה. ANCA Associated Vasculitis ובקיצור AAV. זו מחלה נדירה הטרוגנית התוקפת כלי דם קטנים בינוניים ועלולה להיות קטלנית. זוהי מחלה אוטואימונית המתאפיינת בהתקפים והפוגות לסירוגין המשפיעים בצורה מהותית על איכות החיים של החולה. נוגדני אנקה הינם נוגדנים עצמיים המכוונים נגד אנטיגנים המצויים בגרעינים הציטופלזמים של נוטרופילים ומונוציטים. AAV היא קבוצת מחלות המאופיינת על ידי דלקת והרס של כלי דם קטנים ובינוניים הכוללת בתוכה את ה-GPA MPA ו-EGPA שזה פשוט צורות שונות של המחלה. המחלה פוגעת באיברים החיוניים של הגוף ובעיקר בכליות שלעיתים קרובות מגיעות למצב של מחלת כליות סופנית. הסיבה ל-AAV אינה מובנת במלואה וישנם גורמים גנטיים וסביבתיים רבים המשפיעים על הסיכון לפתח את המחלה. השכיחות העולמית של AAV עלתה משמעותית ב-25 השנים האחרונות ושכיחותה באוכלוסיה נעה בין 184-46 מקרים למיליון. שיעורי היארעות השנתיים הם בין 14-2 למיליון עבור מחלת GPA ו-10-2 למיליון עבור APA. ב-AAV מתקיימת דלקת בכלי הדם בתיווך מערכת החיסון כתוצאה מהדלקת נגרמת היצרות והפרעה בזרימת הדם באותם כלי דם, מה שמוביל לשינויים איסכמיים ובסופו של דבר לנזק לרקמות ולאיברים המקבלים אספקת חמצן מכלי הדם הפגועים. AAV יכול לערב איברים רבים כאשר הכליות ודרכי הנשימה האף הסינוסים העיניים העור ומערכת העצבים הם המושפעים ביותר. בחולים עם AAV עשוי להיות מגוון רחב של סימנים ותסמינים ספציפיים המשקפים מעורבות של האיברים המסוימים כמו גם תסמינים מערכתיים כגון

עייפות וירידה במשקל. GPA ו-MPA הן שתי הצורות העיקריות של המחלה הנושאות גם את הסיבוכים הקשים ביותר. כאשר ה-EGPA היא הגרסה הנדירה יותר בעלת פנוטיפ קליני במסלול טיפולי ייחודי. EGPA אינה התוויה מוצעת עבור ה-וואקופאן. מבחינת מהלך המחלה 93% מחולי AAV לא מטופלים ימותו מהמחלה תוך שנתיים. 72% מהחולים שאובחנו עם אנקה AAV יאושפזו או ימותו במהלך תקופה של 5 שנים מרגע האבחון. אשפוזים רבים בדרך כלל מעורבות ריאות ו/או כליות, זיהום, סיבוכים קרדיווסקולריים או גסטרואנטסטינלים. בחולי AAV יש מעורבות כלייתית שלעיתים דורשת טיפול כלייתי חלופי. הפחתת ההישנות היא צורך מרכזי שאינו מסופק ב-AAV וניהול מוצלח של המחלה נדרש כדי להוריד את שיעור ההישנות ובהמשך להפחית את הנזק המצטבר לאיברים בחשיפה לטיפול בסטרואידים. כ-5-29% מחולי AAV חווים התקפים מידי שנה. עם התחלת הטיפול בציקלופוספמיד או ריטוקסימב בתוספת מינון גבוה של סטרואידים שיעור התמותה של AAV ירד אך נותר גבוה מזה של האוכלוסיה הכללית. למרות הטיפול הסטנדרטי הנוכחי לחולים עם GPA יש סיכון מוגבר לתמותה בשנה הראשונה למחלה, בהשוואה לאוכלוסייה הכללית עם תמותה המיוחסת לזיהום, דלקת כלי דם ומחלות כליות. טיפול בסטרואידים בשילוב עם ציקלופוספמיד או ריטוקסימב, כרגע הינו הטיפול הסטנדרטי למחלה וכרוך במשטר טיפולי עם מינון מורכב ותופעות לוואי רבות מה שמוסיף על תחלואה ועל העומס על המטופל. ישנם מצבים בהם המחלה עמידה לטיפול ראשוני או חוזרת לאחר הצלחה ראשונית של הטיפול, המטרה הראשונית של הטיפול התרופתי מדכא החיסון בשלב האינדוקציה היא השגה של רמסיה מוחלטת המוגדרת כהיעדר מחלה פעילה. הנחיות היודה מגדירות רמסיה פעילה כהיעדר פעילות מחלה המיוחסת למחלה פעילה אשר אומתה באמצעות כלי ניקוד מוכר כגון ציון הפעילות של

בירמינהנג וסקוליטיס, זה נקרא BVAS זה מדד שמשתמשים בו לבדיקה של מצב המחלה. יש מספר מחקרים להוכחת יעילות התכשיר וזה מופיע אצלכם בעמוד 3044. נתחיל במחקר האלבוקט מחקר פאזה 3, כפול סמיות, על 331 נבדקים אשר אובחנו עם אבחנה חדשה של GPA או MPA או שחוו הישנות של המחלה עם תוצאות חיוביות במעבדה לנוגדנים ומדד EGFR גדול מ-15 מ"ל לדקה. הנבדקים טופלו במקביל בריטוקסימב או ציקלופוספמיד. הנבדקים קיבלו אבקופן + פלצבו או פרדניזון במינון גבוה + פלצבו. למשך 52 שבועות. לאחר מכן היו תחת מעקב ל-8 שבועות נוספים. בעצם מטרת התכשיר הזה הוא להוריד את הצורך במינון סטרואידים גבוה. ה-*primary end point*.

דובר: זה גם דילג על הציקלופוספמיד ועל הריטוקסימב. זה רק סטרואידים כנגד התכשיר.

דובר: לא. זה בנוסף. כולם מקבלים ציקלופוספמיד או ריטוקסימב. אבל הרבה פעמים במחלה צריך לקבל סטרואידים במינון מאד גבוה.

דובר: מטופלים במקביל.

דובר: כן מטופלים במקביל. ה-*primary end point* היה רמסיה של המחלה בשבוע 26 ורמסיה מוגדרת כביאס = ל-0 וגם ללא שימוש בסטרואידים ב-4 השבועות האחרונים. או רמסיה מתמשכת גם בשבוע 26 עד שבוע 52 ללא הישנות המחלה בשבועות אלו. עוד נבדקו גם מדדים של GTICWF שזה מדד שבועי ומודד סיבוכים הנובעים משימוש כרוני בסטרואידים. אז אם תסתכלו על ממצאי המחקר אנחנו רואים שבשבוע 26 הושגה רמסיה על ידי 72% בקבוצת ה-ואקופן לעומת הפרדניזון ששם הושגו על ידי 70%. רמסיה מתמשכת בשבוע 52 אנחנו רואים שיעור גבוה יותר בקבוצת ה-אבקופאן שעמד על 65% לעומת 54% בקבוצת הפרדניזון. בעצם קבוצת הנבדקים

שקיבלה פרדניזון במינון גבוה עשו להם ירידה בהדרגה עד שבוע 20 ובשבוע 20 הם כבר היו ללא טיפול בפרדניזון. ממוצע מדד GTICWS שזה המדד שבודד סיבוכים מסטרואידים עמד על 39% תחת הואקופן לעומת 56% תחת פרדניזון. השינוי מהבייס ליין במדד ה-EGFR שהוא מדד שמודד תפקוד כליות בשבוע 52 היה שיפור של 7.3 מ"ל בקבוצת הואקופן לעומת 4.1 מ"ל בקבוצת הפרדניזון. מהמחקר עולה כי טיפול ב-אואקופן הראה חוסר נחיתות בהשוואה לטיפול בפרדניזון בחולי AAV מבחינת רמסיה בשבוע 26 והראה עליונות מבחינת רמסיה מתמשכת בשבוע 52 בחולי AAV. שיעור תופעות לוואי חמורות היה דומה בין שתי קבוצות הטיפול ושיעור תופעות לוואי מסכנות חיים היה גבוה יותר בקבוצת הנבדקים אשר טופלו בפרדניזון בהשוואה לאווקופאן. תופעות לוואי חמורות היו בעיקר החמרה של וסקוליטיס ונמצא בשיעור של 10% בקבוצת ה-Avacopan בהשוואה ל-14% בקבוצת הפרדניזון. שני מקרי מוות התרחשו בקבוצת ה-Avacopan בעקבות החמרה של וסקוליטיס בהשוואה ל-4 מקרי מוות בקבוצת הפרדניזון. בשתי קבוצות הטיפול נצפו זיהומים חמורים בשיעורים דומים. מסקנת המחקר הייתה כי ה-Avacopan מהווה תחליף יעיל לטיפול בפרדניזון במינון גבוה, ובכך מוריד את שיעור תופעות לוואי והסיבוכים הכרוכים בנטילת סטרואידים במינון גבוה. יש עוד מחקר של תוצאות עולם אמיתי, מופיע אצלכם בעמוד 3045 על 8 נבדקים שקיבלו את הטיפול במסגרת תכנית חמלה. 4 מתוכם החלו בטיפול בעקבות מחלה רפרקטורית עם עמידות לסטרואידים ושני טיפולים קיבלו טיפול עקב חוסר אפשרות להוריד מינון סטרואידים ו-2 נבדקים החלו טיפול עקב חוסר אפשרות לקבל סטרואידים עקב מחלות רקע של השמנה וסוכרת והיסטוריה של תופעות לוואי טוקסיות מסטרואידים. הנבדקים טופלו במקביל בריטוקסימב. מעקב אחר הנבדקים ארך בין שנה לשנתיים מתחילת קבלת

טיפול ב-Avacopan ולאחר 6 חודשי טיפול כל הנבדקים חוו רמסיה קלינית ונבדק אחד חווה התלקחות של המחלה לאחר שירד במינון של ה-Avacopan 20 מ"ג פעמיים ביום בעקבות עיכוב אספקה של ה-Avacopan בעקבות הקורונה. בעקבות טיפול ממוקד בסטרואיד בהזרקה בנוסף לטיפול אינדוקציה בריטוקסימב ובעלייה חזרה של ה-Avacopan למינון של 30 מ"ג הנבדק חזר לרמסיה. כלל הנבדקים הצליחו להוריד בהדרגה סטרואידים ו-5 נבדקים הצליחו להיגמל לגמרי מסטרואידים ו-3 נבדקים הצליחו לרדת למינון נמוך של סטרואידים. 4 מתוך 5 נבדקים אשר סבלו ממעורבות כלייתית חוו שיפור קל בתפקודי הכליה ואף נבדק לא חווה התדרדרות בתפקודי כליה. לא דווח על תופעות לוואי בזמן הטיפול ב-Avacopan. 6 מתוך 8 נבדקים שבעי רצון מהטיפול ב-Avacopan וממשיכים בטיפול. נבדק אחד קיבל אישור להשתתף בתכנית חמלה למשך שנה אחת בלבד ולכן נאלץ להפסיק לקבל את התרופה ונבדקת אחת הפסיקה את הטיפול בעקבות כניסה להריון. בעמוד 3046 מופיע אצלכם מחקר נוסף שנקרא מחקר קליר, מחקר פאזה 2 על 67 מבוגרים שסבלו מ-AAV ואורך המחקר היה 12 שבועות עם טיפול ובנוסף ל-12 שבועות נוספים של מעקב, הנבדקים כאן חולקו בצורה רנדומלית לקבלת פרדניזון במינון גבוה או לקבלת ה-Avacopan + מינון נמוך של פרדניזון או קבלת Avacopan בלבד. ה-primary end point היה שיעור הנבדקים אשר השיגו תגובה קלינית בשבוע 12 לטיפול ותגובה קלינית הוגדרה כירידה של 50% או יותר במדד ביבס מהבייס ליין ללא החמרה. אם תסתכלו על ממצאי המחקר רואים שהתגובה הקלינית בשבוע 12 נמצאה על ידי 81% בקבוצת ה-Avacopan שלא קיבלו פרדניזון לעומת 86% בקבוצת הנבדקים שקיבלו Avacopan וסטרואידים במינון נמוך לעומת 70% תחת פרדניזון במינון גבוה. אז פה אנחנו רואים אפילו עליונות של הטיפול ב-Avacopan על פני פרדניזון

במינון גבוה. רמסיה קלינית בשבוע 12 נצפתה על ידי 33% מקבוצת ה-Avacopan לעומת 45% מקבוצת ה-Avacopan + סטרואידים במינון נמוך לעומת 40% בקבוצת הפרדניזון במינון גבוה. מסקנת המחקר הייתה כי ה-Avacopan מהווה אפשרות לחלופה יעילה לטיפול בסטרואידים במינון גבוה ויכול להביא לעלייה באיכות החיים וירידה בסיבוכים הכרוכים בנטילת סטרואידים במינון גבוה. אז כמו שאמרנו התכשיר מצוי בהליכי רישום בארץ ולכן הוא פה מוצג על תנאי. אין עדיין ניסיון איתו בארץ. הוא רשום בארצות הברית ובאירופה וביפן. עדיין לא נכלל בהנחיות טיפוליות הקליניות. ה-NICE הוציא המלצה חיובית למימון ציבורי בספטמבר 2022. האיגוד דירג אותו מקום 1 מתוך 6: מדובר במנגנון טיפולי חדש נוגד A5C לטיפול ב-AAV. AAV היא וסקוליטיס סיסטמית קשה המסכנת חיים בה תיתכן תמותה מהמחלה עצמה ו/או משנים לזיהומים קשים עקב הטיפול האימונוסופרסיבי הניתן עם סטרואידים במינון גבוה. הטיפול ה-Avacopan הודגם כיעיל בהפחתת הצורך בסטרואידים ובכך יפחית סיבוכים משנית לסטרואידים. על כן הכללת תרופה זו בסל בעלת חשיבות גבוהה ודורגה במקום הראשון.

דובר: אוקי נפתח להתייחסות בבקשה.

דובר: רק כמה מילים למי שלא מכיר, מחלה קשה מאד, חולים מתים מזה. היא נדירה ואנחנו רואים אותה לעיתים רחוקות. הם מתרכזים יותר במחלקות לנפרולוגיה. כל רופא פנימי מחפש אותה כל הזמן אבל מוצא אותה פעם בכמה שנים. בעצם מה שאתה נותן לחולים האלה זה שאתה מחליף להם את המחלה במחלה אחרת שנקראת מחלת הסטרואידים במינון גבוה. זה כולם מכירים שזה מחלה איומה. לדעתי מה שהדאטה מראה פה ב-3 מחקרים, שהגדול מבניהם ה-330 נבדקים מראה שהתרופה היא as good as. גרוסו מודו למינון גבוה של סטרואידים. מבחינתי כרופא פנימי שטיפל בחולים כאלה אם זה היה עכשיו

רשום ומובהק ונמצא בסל אני מעדיף את זה על פני טיפול בסטרואידים במינון גבוה לתקופה ארוכה. אוקי? אבל יתר המחקרים הם פחות, וה-8 חולים ששניים פה ואחד שם זה פחות מעניין. אם נסכם ואני אשמח לשמוע מה X הניסיון שלכם, התרופה היא במקרה הטוב היא as good as של סטרואידים במינון גבוה, מהבחינה הזאת יש לה מקום. מאידך אין עדיין ניסיון והיא עוד לא רשומה ובגדול עוד אפשר לחכות כי יש פתרון. החולים מקבלים סטרואידים במינון גבוה עם ריטוקסימה ועם ציקלופוספומיד ובסך הכל רובם מגיבים. ראיתם זה 70-80% זה ההבדל. כלומר כל המטרה של התרופה היא להיפטר מהסטרואידים במינון גבוה בגדול.

דובר: בעיקרון אני מסכימה עם חלק גדול ממה שאתה אמרת. אבל אנחנו עומדים לפעמים מול חולים שהם מאד קשים. אני אחזור אחורה אולי. העבודה הכי חשובה זה העבודה האחרונה שהתפרסמה בניו-אינגלנד על 331 חולים. כאשר המטרה הראשונית הייתה נון אינפיריוריטי מול הפרדניזון וזה הראתה בבירור. בשבוע 52 הראתה סופריוריטי. מה שחשוב גם שזה לא רק לחולים נאיביים אלא גם לחולים שהיה להם relapse. המחלות האלה במיוחד אלה שיש להם C אנקה זה מחלות קשות שלפעמים הם חוזרים וחוזרים ואין לנו איך לטפל בהם. ניסיון עם חסימה של מערכת המשלים כרופאים יש לנו, זה כמו החולים שמקבלים סוליריס ויש לנו את זה. עכשיו יש ממש הצפה של הרבה מולקולות שניתנות P.O ולא דרך הוריד ולא סאב קוטן של חסימה של מערכת המשלים בכמה נקודות ומה שטוב בתרופה הזאת וכנראה בגלל זה יש לה גם פרופיל סבילות טוב שהיא חוסמת רק את ה-C5A ומשאירה את ה-C5B את המק פנוי לטפל בזיהומים כמו מלינגוקוקים וכו'. אז יש לה 2 יתרונות, אחד שאנחנו מפחיתים בסטרואידים וחוסכים למטופל וכנראה ב-53 שבועות יש לה עליונות.

דובר: זה כנראה. זה לא הוכח.

דובר: נכון. נכון. אז מנגד זה תרופה שאין בה הרבה ניסיון חוץ מהמחקרים הקליניים האלה, צריך יותר ניסיון ואני אצטט את המשפט האחרון של המחקרים דויד ג'יין שהוא מאד מוערך וזה קבוצה מאד טובה שהובילה, אבל הובילה את זה יחד עם חברת התרופות שהיא רשומה גם על המאמר. זה נקודה קטנה ובסוף הם אומרים long term trials are required to determine the durability and safety of Avacopan in AVV אז אנחנו נשארו בעצם ואני חושבת שזה לא טוב לקבל סטרואידים ב-AVV אם יש לי חלופה או את החולה עם סוכרת מאד קשה או חולה עם מחלה פסיכיאטרית מאד קשה שמקבל גם וסקוליטיס שאין לי חלופה מה לתת לו ולהציל לו את הכליות. אני חושבת שלקבוצה הזאת שיש להם קונטרה אינדיקציה לסטרואידים או תופעות לוואי מאד קשות לסטרואידים כן מגיע להם לקבל את התרופה הזאת כי אין לנו מה לתת להם ביום זה. אחרי שאמרנו את זה, החולים ב-trial כן קיבלו סטרואידים זה לא שלא קיבלו מול 0 סטרואידים, הם קיבלו בגדול 1/3 מכמות הסטרואידים שקיבלה הקבוצת ביקורת עם הפרדניזון הגבוה. כי זה היה עד שהכלילו אותם בתוך המחקר בתקופת הסקרינינג שהייתה תקופה קצרה, אבל הדבר הראשון שאנחנו נותנים זה סטרואידים שזה מה שעובד מהר עד שהריטוקסימב והציקלופוסמיד מתחילים לעבוד. אז כרגע מהניסיון הקיים עד שאנחנו נצבור יותר ניסיון אני חושבת שזה תרופה מהמחקר הזה שהוא גדול מאד יחסית לסקוליטיס אנחנו כן זקוקים לחולים הקשים שאין לנו אלטרנטיבה כי המחלה יותר קשה מתופעות הלוואי כי אם המחלה לא מטופלת החולים מתים או שמאבדים את התפקוד הכלייתי. אז אני חושבת אם אנחנו לא רוצים לכל המטופלים אז אולי כן לקבוצה הקשה שאין לנו מענה מבחינת הסטרואידים.

דובר: הכמות של הסטרואידים בקבוצת הפרדניזון היא גדולה מאד, 10 מ"ג ליום לשנה.

דובר: 60. 60 מ"ג.

דובר: יש למטה את הממוצע.

דובר: כי עשו ירידה הדרגתית עד שבוע 20 הפסיקו לכולם את הסטרואידים במחקר.

דובר: לא משנה לא נכנס לפרטים הקטנים, כזאת כמות של סטרואידים לאורך זמן היא כמו ש-X אמר היא מחלה בפני עצמה ונזקים רב מערכתיים ואני חושב שהמחלה היא קשה ואין לה טיפול טוב כרגע חוץ מסטרואידים ואני חושב שזה צריך לעלות הלאה למרות ההסתייגויות. המחקר הוא גדול. אני לא יודע אם יהיה מחקר יותר גדול למרות המסקנה שלהם בניו אינגלנד.

דובר: הוא הד טו הד.

דובר: לכן הוא צריך להיות A8/9 לדעתי.

דובר: השאלה אם יש איזה שהוא פילוח של אוכלוסייה.

דובר: לדעתי פילוח לקבוצה שבאמת יסבלו מתופעות לוואי של סטרואידים או קונטרה אינדיקציה לסטרואידים.

דובר: כי מה שהם מבקשים פה זה חולים עם המחלה הזאת חמורה ופעילה. זאת אומרת אין שום התייחסות.

דובר: מחלה חמורה זה כשהיא פוגעת באיבר מאד חיוני שזה לב, ריאות מוח וכליות. 80% מהחולים שהשתתפו במחקר היה להם מחלה כלייתית 80%. רק 15% היה להם תופעות עוריות אז אנחנו לא ניתן את זה למחלה קלה, זה למחלה חמורה.

דובר: X בבקשה.

דובר: אני חושב שבחולים במחלה קשה זה משנה את המשחק, החולים האלה מתים והם מתים לפעמים מהר, כאילו אני כרופא פנימי גם ראיתי חולים בודדים ורובם היו קשים, יכול להיות שיש מחלה קלה יחסית של העור שאולי לא צריך טיפול סיסטמי אבל רוב החולים שאני מכיר זה פגיעות בכליה ובריאה וברקמות החיבור, האנשים האלה מהר מאד מתדרדרים ואני חושב שכאן יש תרופה מאד מרשימה וכמות החולים שהם הצליחו לגייס למחקר היא עצומה במחלה יחסית נדירה, מאות חולים פורסם בניו אינגלנד ותוצאות מדהימות בחולים אני מבין בריל לייף חולים יש חולים שטופלו גם בארץ אני חושב.

דובר: לא. בארץ אין ניסיון למיטב ידיעתנו.

דובר: אני יכולה לבדוק את זה שוב.

דובר: אבל גם מדווחים במחקר על חולים ברמסיה, אני חושב שזה A8/9.

דובר: מה הבעיה הרגולטורית עם? יש לנו מחקר גדול.

דובר: הבעיה הרגולטורית.

דובר: רק שניה אני רוצה לנסח את השאלה. יש מחקר גדול ויפה, ראש בראש עם הטיפול הזה ובעיה קלינית שאנחנו כולנו כואבים אותה מי שנתקל בחולים האלה. עכשיו תסבירי מה הבעיה הרגולטורית כי אני לא כל כך מבין.

דובר: הבעיה הרגולטורית זה לוחות הזמנים. זה הוגש לרישום ממש ברגע האחרון ועוד לא נבחן מקצועית על ידי כל הגורמים, הוועדה המייעצת וכו' וכו', כל השלבים האלה לא ברור אם הוועדה המייעצת תרצה לתת הגבלות או לא תרצה לתת הגבלות או תחשוב שיש מקום לתת על בסיס זה. אנחנו יודעים מהניסיון שלנו שלא כל מה שנרשם בחו"ל נרשם בארץ וגם לא תמיד לאותן

התוויות. אז לכן עד שזה לא מסיים ועובר את השלבים הקריטיים לפחות של המייעצת, אנחנו נדע להגיד את זה בתחילת החודש הבא מה הסטטוס.

דובר: אוקי אז אפשר להגיד בינתיים A8/9.

דובר: הדיון הוא על תנאי.

דובר: על תנאי.

דובר: שאלה שניה ש-X העלתה ואני מזדהה עם זה, אחרי שהתנאי יתברר תשאל שאלה של להגביל לקבוצת החולים עם סיבוכים קשים של סטרואידיים וכן הלאה.

דובר: אנחנו ננסה להגדיר עם המומחים אוכלוסייה תת אוכלוסייה שהיא הרלוונטית בסדר?

187

דובר: רק אתן תזכורת היסטורית כשהכנסנו את הריטוקסימב זה היה על מחקרים אפילו פחות חולים וזה גם היה משנה משחק, כאילו זה היה המשנה משחק הראשון היטוקסימב ועכשיו זה.

דובר: אם אני אסכם הדיון הוא על תנאי וכרגע דורג A8/9 ואנחנו ננסה להגדיר אוכלוסיית יעד עם המומחים. אנחנו עוברים הלאה. התכשיר הבא זה כינרת ל-FMF לפי דרישה.

דובר: עמוד 3055. כינרת ל-FMF כלול בסל בתנאים מסוימים והבקשה פה היא בעצם הכינרת כלול בסל נעבור על התנאים הכי קל ככה לראות. מופיע אצלכם בעמוד הראשון. מסגרת הכללה בסל תסתכלו איפה שכתוב מס' 2 קדחת ים תיכונית משפחתית בחולה שמיצה טיפול קודם בקולכיצין אשר עונה על אחד מאלה: או במהלך טיפול בקולכיצין תחת מינון מרבי נסבל, חווה לפחות 3 התקפים ב-3 חודשים רצופים כשאחד מהם לפחות תועד על ידי רופא וכלל

עליה במדדי הדלקת, או שיש עליה במדדי דלקת בבדיקות חוזרות בין התקפי המחלה בנוכחות הפרשת חלבון בשתן או עמילואידוזיס מוכחת בביופסיה. כאן בעצם הם מבקשים שגם חולים שחווים התקפים אבל לא עומדים בקריטריונים של הסל זאת אומרת חווים התקפים מידי פעם, שיוכלו לקבל את התכשיר הזה שנקרא כינרת שהשם של החומר הפעיל שלו הוא Anakinra והוא ניתן בזריקה יומית ובעצם הטענה היא שאותם חולים חווים איזה שהוא פרודרום שהם מרגישים שהם עומדים לחוות התקף על פי כל מיני סימנים ואז הם יכולים לקחת את התכשיר הזה במקום לקחת טיפול כרוני כל הזמן. קדחת ים תיכונית משפחתית הנה מחלה אוטו-אינפלמטורית השכיחה בקרב אוכלוסיות הסובבות את אגן הים התיכון, שכיחות המחלה היא 1 ל-150 אלף בעולם וקיימת בשכיחות גבוהה יותר בקרב אוכלוסיות הסובבות את אגן הים התיכון. המחלה מאופיינת בהתקפים של חום ודלקת סיסטמית היכולים להביא את החולים לפגיעה תפקודית משמעותית. הביטוי הקליני הנפוץ ביותר של FMF הינו סבוסיטיס המערבת את חלל הפריטונאום ויכולה להתבטא בכאבי בטן ודלקת של קרומי הריאה ואף של קרום הלב היכולים להביא את החולים לפגיעה תפקודית משמעותית, ביטויים האחרים הם דלקת מפרקים ותפרחות ודלקת של האשכים וכאבי שרירים. ההתקפים מתחילים ברוב המקרים בשני העשורים הראשונים ונמשכים במהלך כל החיים. תדירות ההתקף משתנה לחולה לחולה ואף בחולה עצמו בתקופות שונות של החיים. ייתכן כתלות במתח נפשי ומאמץ גופני וחיפה לטמפרטורות קיצוניות ושינויים הורמונליים זיהומים ויראליים וכד'. ההתקף שוכך גם ללא טיפול תוך 24-72 שעות, כשהחולה א-סימפטומטי בין ההתקפים. הסיבוך ארוך הטווח המשמעותי ביותר של FMF הינו התפתחות של עמילואידוזיס אשר עלול לגרום לכשל כליתי. קולכיצין הינה התרופה העיקרית לטיפול ב-FMF ושימוש רציף בה מביא לירידה ותדירות ועצמת ההתקפים במרבית החולים, וכן במניעה של

עמילואידוזיס. עם זאת כ-5-10% מחולי ה-FMF ממשיכים לסבול מהתקפים תדירים למרות שימוש רציף בקולכיצין במינון אופטימלי או במינון המקסימלי הנסבל. הילריס, קאנאקינומב וכינרת רשומים וכלולים בסל למחלת FMF כקו שני לאחר כישלון בקולכיצין. עם זאת, התכשירים כלולים בסל רק בתנאים מסוימים אשר כוללים מצב של 3 התקפים לפחות ב-3 חודשים רצופים. ישנם אנשים אשר אינם עומדים בקריטריונים אלו ועדיין חווים התקפים מפעם לפעם. מחקר מראים כי חולי FMF חווים מצב הנקרא פרודרום בו חולי FMF חווים מאפיינים קליניים המקדימים את ההתקף ואשר יכולים לחזות את בואו של ההתקף. טיפול ב-Anakinra תכשיר בעל זמן מחצית חיים קצר עם השפעה יחסית מהירה יכול למנוע התקף עתידי ויכול להיות יעיל כטיפול און דמנד בחולי FMF אשר אינם עומדים בקריטריונים הכלולים בסל. יש מספר מחקרים מול פלצבו שאני לא אתעכב עליהם שעל בסיס המחקרים האלה זה נכנס לסל. בעמוד 3059 מופיע אצלכם מחקר שמטרתו הייתה מציאת המאפיינים הקליניים ושכיחות הפרודרום בחולי FMF. המחקר נערך על 401 נבדקים מגיל 18 ומעלה והנבדקים חוו לפחות התקף אחד בחצי שנה האחרונה. הנבדקים קיבלו שאלון למילוי אשר כלל שאלות שונות כגון האם הנבדק צפה את בואו של ההתקף והאם אותם מאפיינים אפיינו את הפרודרום לפני כל התקף וכמה זמן עבר בין הפרודרום ועד תחילת ההתקף. פרודרום מאופיין כנוכחות של מאפיינים קליניים בהתקפים חוזרים כלשהם אשר קורים לפחות 4 שעות לפני ההתקף. יש לכם שם טבלה מסכמת שמראה איזה מאפיינים היו לסוגי ההתקפים השונים. 81% מהנבדקים אשר חוו התקף FMF מסוג פריטוניטיס חוו סימפטומים מסוימים הכוללים חרדה ותשישות ואיבוד תאבון ועוד לפני ההתקף. 31% מתוך הנבדקים אשר חוו התקף FMF מסוג פריטוניטיס חוו פרודרום התקפים חוזרים 4 שעות לפני ההתקף. המאפיין העיקרי אשר

הנבדקים חוו היה תשישות ונמצאו מאפיינים רבים ושונים בין הנבדקים לפרודרום אך נמצא כי אותם נבדקים חוו את אותם מאפיינים מהתקף להתקף. גברים חוו פרודרום בשיעור גבוה יותר בהשוואה לנשים בהתקפי FMF מסוג פריטוניטיס ופלאוריטיס לוו בשיעור גבוה יותר של פרודרום בהשוואה לסוגים אחרים של התקף. ייתכן ופרודרום מהווה חלון הזדמנויות לטיפול ולמניעת התקף FMF. מבחינת המחקרים יש לנו מעט מאד מחקרים על טיפול לפי צורך און דמנד. בעמוד 3060 מופיע מחקר עוקבה רטרוספקטיבי אשר עקב אחר 689 חולי FMF אשר טופלו במעכבי IL במהלך מחלתם, מתוכם 15 חולים אשר טופלו ב-Anakinra בעת הצורך. הסיבה לטיפול בעת הצורך היה בעקבות פרודרום אשר קדם להתקף או טריגר. 9 חולים טופלו און דמנד מלכתחילה ושישה חולים עברו מטיפול כרוני פעם ביום לטיפול און דמנד. כל הנבדקים טופלו בקולכיצין במינון מקסימלי ואף אחד מהנבדקים לא סבל מפרוטיאנוריה או עמילואידוזיס. התנאים להתחלת טיפול און דמנד היה התקפים חודשיים למרות מינון מקסימלי של קולכיצין והתרחשות פרודרום או טריגר לפני התקף ודרישה של החולה לטיפול. החוקרים עקבו אחר סוג ההתקפים, משך זמן ההתקף, רמת חומרת ההתקף והשלכות ההתקף על איכות החיים של הנבדקים. ה-primary end point היה השוואה בין מספר ההתקפים וחומרתם לפני תחילת טיפול ב-Anakinra ואחרי תחילת טיפול ב-Anakinra און דמנד. משך זמן חיוני של טיפול און דמנד עמד על 6 חודשים ו-10 נבדקים טופלו בעקבות תסמיני פרודרום ומספר הזרקות חיוני אצל נבדקים אשר חוו פרודרום עמד על שמונה. נבדקו אשר חשו פרודרום טופלו ב-Anakinra למשך יומיים עד שלושה. 3 נבדקים טופלו בעקבות טריגרים כמו וסת, נסיעה ארוכה וחשיפה לקור. נבדקים אשר נחשפו לטריגר ברור טופלו ב-Anakinra רק לפני חשיפה לטריגר ובמשך זמן החשיפה לטריגר. אנחנו רואים פה את מסקנות

המחקר, טיפול ב-Anakinra לפי צורך בחולי FMF אשר חווים פרודרום לפני התקפים יכול להוריד את מספר ההתקפים ואת רמת חומרתם. טיפול ב-Anakinra ב-15 חולים בפרודרום או לפני טריגר הוביל לירידה במספר ההתקפים והחומרה. הטיפול ב-Anakinra הביא לעלייה בפרודוקטיביות בעבודה ולהורדה במספר ימי היעדרות מעבודה. יש מחקר נוסף על 6 מטופלים שקיבלו טיפול און דמנד וזהו מחקר מעקב מתוך אתר הליוס מאגר מידע ראומטולוגי על חולים פדיאטריים אשר מטופלים בתרופות ביולוגיות. החוקרים ביצעו אנליזה על 40 ילדים חולי FMF אשר מטופלים במעכבי IL1 בעקבות כישלון על קולכיצין ובדקו את המאפיינים הקליניים לתגובתם לטיפול. 34 מתוכם מטופלים באופן כרוני ו-6 מטופלים און דמנד. אני אקריא רק את התוצאות של ה-און דמנד שזה רלוונטי לנו: אינדיקציה לטיפול לפי צורך היה התקפים חמורים יחד עם מדדי CRP גבוהים בעקבות טריגרים שונים, ערכי CRP ו-SAA היו נורמליים בין ההתקפים. הטריגרים היו בעיקר וסת או תקופות לחוצות. 4 נערות אשר חוו התקפים רק בזמן מחזור עברו לקבל טיפול לפי צורך למשך 3 ימים מתחילת הווסת. בעקבות הטיפול הן לא חוו התקפים עד תום המעקב. מטופל אחד אשר חווה התקפים בזמן של טריגרים בתקופות של לחץ ולחץ מבחינות, טופל ב-Anakinra למשך 4 ימים רצופים. מטופל נוסף אשר סבל מליפופניה עקב טיפול כרוני במעכב IL ועדיין חווה התקפים למרות טיפול מקסימלי בקולכיצין עבר לקבלת טיפול ב-Anakinra לפי צורך. כל 6 המטופלים אשר קיבלו טיפול לפי צורך חוו עלייה משמעותית באיכות החיים וחוו ירידה במספר וחומרת תופעות FMF כגון ארטיטיס כאבי בטן או פריחה ללא עלייה במדדי CRP ואף אחד מהם לא חווה התקף עד תום המעקב. זה מבחינת היעילות במחקרים. אני רוצה לצטט חלק מחוות דעת של פרופ' X מנהל היחידה לראומטולוגיה במרפאת FMF מבית חולים X: הטיפול הנוכחי

בכינרת בסל הבריאות נותן מענה רק למטופלים כרוניים העומדים בקריטריון סל הבריאות של לפחות 3 התקפים ב-3 חודשים רצופים. על פי ניסיוני במרפאתי קיימים חולים רבים אשר אינם מגיבים לקולכיצין באופן מספק אך אינם עומדים בקריטריון הסל למספר ההתקפים וסובלים מהתקפים חזקים בתדירויות משתנות. ההבדל המהותי בין שני הטיפולים הביולוגיים מעכבי IL17 כינרת והילריס הוא זמן מחצית החיים. בעוד שזמן מחצית החיים של הילאריס הוא כ-26 יום, זמן מחצית החיים של Anakinra הוא 4-6 שעות בלבד. הבדל זה מקנה לכינרת יתרון בפרופיל הבטיחותי המובהק שכן הפינוי המהיר של התרופה מהגוף שבמהותה היא מדכאת חיסון, יכול להיות מנוצל במצבים מיוחדים כגון בעת התפתחות זיהום או תופעות לוואי. בחולי FMF הסובלים מהתקפים שבמהותם הם בעלי משך קצר ובתדירויות משתנות ואינם עונים על קריטריוני הסל יש היגיון קליני בטיפול קצר טווח כמו Anakinra לעומת טיפול ארוך טווח. מניסיוני ומניסיונם של עמיתיי עולה הצורך הטיפולי כפי שתואר לעיל ולכך מתווספת הספרות הקלינית התומכת. התכשיר רשום באירופה והאיגוד הישראלי לראומטולוגיה דירג אותו 6/6 התועלת הקלינית של הטכנולוגיה בינונית, הטכנולוגיה מהווה חלופה המוכרת בשימוש בטכנולוגיה שאפשר להכלילה בסל שירותי הבריאות. האיגוד לראומטולוגיה ילדים דירג אותה 2/2 עם חשיבות 3 מקובלות 3 ותועלת קלינית 1.

דובר: אוקי בואו נפתח להתייחסויות. X בבקשה.

דובר: ראשית צריך לזכור שעדיין הטיפול הבסיס המרכזי ב-FMF הוא קולכיצין כי זה התרופה היחידה שהוכיחה בעצם שהיא מונעת את אי ספיקת הכליות שזה הסיפור. את הפגיעה הכלייתית שמסתיימת בסוף באי ספיקת כליות שהיא הפגיעה שהכי מפחידה אותנו ב-FMF.

דובר: מדובר על נכשלי קולכיצין.

דובר: זה בדיוק העניין. הם צריכים. זה לא מחליף את הקולכיצין. אולי יורידו את המינון עד למינון הנסבל אבל הם חייבים להמשיך לקבל קולכיצין כי אחרת אין לנו שום הוכחה שהדברים האלה מונעים את הסיבוכים ארוכי הטווח. לכן צריך להסתכל על הטיפול הזה כמשהו שהוא יותר לא הייתי אומר קוסמטי, הוא יותר סימפטומטי לטפל בהתקפים ואגב זה נחמד ולא הייתי אומר שזה רע, זה טיפול נחמד כי ההתקפים של FMF הם לא סימפטיים אבל צריך לזכור את זה בקונטקסט של הטיפול במחלה שזה באמת איזה שהיא נישה שאני חושב שכן אפשר להעביר אותה הלאה.

דובר: אין לך צורך במומחים הם מדרגים לך 6/6 ו-2/2 ויש לך נורא מעט הוכחות. אתה נכנס פה לצורת טיפול שהיא לא מקובלת.

דובר: אבל מה החלופה?

דובר: כנראה הצורך הוא לא גדול.

דובר: אז אם הצורך הוא לא גדול והמחקרים הם לא חד משמעיים והדירוג כל כך נמוך, אני לא רואה איך זה יכול להמשיך.

דובר: אני חשבת B7 בלי לבדוק עלויות.

דובר: אני מסכים. אנחנו נסתדר גם בלי זה.

דובר: אוקי. האם יש סיכום שזה יכול להיות B7 ללא בדיקת עלויות? אוקי.

דובר: אני חושבת שחשוב שיהיה לפרוטוקול שאנחנו לא יכולים שכל פרודרום גורר התקף או כל מחזור אצל נשים גורם התקף, כלומר זה מה שחסר פה בשביל להגיד שזה שווה, יהיו הרבה כאלה שיקבלו את התרופה ללא צורך שזה גם דבר לא טוב.

דובר: נכון. אוקי. אנחנו עוברים הלאה. אני מציעה שאנחנו נעבור לאיבנטי ואז אחרי זה נעשה.

דובר: בסדר. עמוד 3079. Evenity הוא בתחום האוסטאופורוזיס. הוא רשום ל- אוסטאופורוזיס בנשים וגברים אשר נמצאים בסיכון גבוה לשבר וכלול בסל כקו שני תחת התנאים הבאים: אוסטאופורוזיס עם טי סקור נמוך מ-3 וחצי או שעברו שבר ושאינם יכולים לקבל טיפולים אחרים. חולי אוסטאופורוזיס אשר נכשלו על טיפול בביספוספונטים ולמרות הטיפול חלה התדרדרות במצבם. הוגשה בקשה לשינוי מסגרת הכללה בסל ובעצם הם רוצים להקדים את הטיפול הזה לטיפול קו ראשון בחולים בסיכון גבוה שעברו שבר אחד לאחרונה עם צפיפות עצם נמוכה מ-2 וחצי. בשנה שעברה אנחנו עשינו את אותו שינוי מסגרת הכללה בסל לפורטאו ששניהם בעצם טיפולים אנאבוליים ורוצים להשוות אותו מבחינת התנאים בסל לפורטאו וגם מבקשים את ביטול המגבלה במהלך מחלתו יהיה זכאי לקבל טיפול באחת מהתרופות Evenity או פורטאו. אוסטאופורוזיס מוגדרת כשבירות עצם מוגברת עקב ירידה במסת העצם והתדרדרות של המבנה הפנימי של העצם הגורמים לעלייה בסיכון להיווצרות שברים. לפי ארגון הבריאות העולמי מוגדרת המחלה כאשר צפיפות המינרלים בעצם נמצאת 2 וחצי סטיות תקן מתחת לערך הממוצע. הצורה השכיחה ביותר של המחלה היא זו המופיעה בנשים לאחר הפסקת המחזור, עקב הירידה ברמת האסטרוגן. הורמון זה קריטי לשמירה על מסת העצם ועם הירידה בייצורו על ידי השחלות בגיל המעבר מתחולל תהליך מואץ של פירוק המוביל לאיבוד מסת העצם ושינויים בארכיטקטורה של העצם ולשברים באתרים אופייניים, שורש כף יד, חוליות עמוד השדרה וצוואר הירך. הטיפולים הקיימים כיום יש לנו תוספת של טבליות סידן, ויטמין D, טיפול הורמונלי חלופי ויש לנו 2 קבוצות של טיפולים הביספוספונטים שהם מונעים ספיגת עצם ואת הטיפולים האנאבוליים שזה ה-Evenity והפורטאו שהם מעודדים יצירת עצם.

יש מספר מחקרים גם אל מול ביספוספונטים שגם על בסיסם אנחנו הכנסנו אותם לסל, אני רוצה להתעכב על מספר 2 שהוא מחקר סטרקטצ'ר שמופיע אצלכם בעמוד 3082 שזה מחקר אשר בודק יעילות מול פורטאו. נעשה על 436 נשים בגיל 55 עד 90 אשר טופלו בביספוספונטים למשך 3 שנים לפחות וטופלו בשנה האחרונה באלנטרונק פעם בשבוע עם היסטוריה של שברים חולייתיים או לא חולייתיים לאחר גיל 50 ועם טי סקור קטן מ-2 וחצי בצוואר הירך או עצם הירך או בעמוד שדרה מותני. הנשים חולקו אחת אחת לקבלת טיפול ב- Evenity או טלפרטיי. ה- primary end point היה שיעור השינוי מהבייס ליין בצפיפות עצם הירך בחודש 12, אנחנו רואים שתוצאות המחקר מראות בעצם שיפור בצפיפות עצם הירך תחת ה-Evenity כבר לאחר 6 חודשים בהשוואה לפורטאו שם יש ירידה בצפיפות בהתחלה הצפוי לתכשיר. אנחנו יודעים שפורטאו בשנה הראשונה הצפיפות עצם בצוואר הירך אפילו יורדת. עליה גבוהה יותר בצפיפות עצם לומברית תחת טיפול ב-Evenity בהשוואה לפורטאו וגם בצפיפות עצם הירך וצוואר הירך ניתן לראות עלייה בצפיפות עצם תחת טיפול בפורטאו רק בשנה השניה לטיפול. אז בעצם אנחנו רואים שתוצאות המחקר הזה מראים עליונות של טיפול ב-Evenity אל מול הפורטאו. יש לנו מחקר ברידג' מחקר על גברים אל מול פלצבו ואני לא אתעכב עליו ופשוט רציתי שיהיה לכם בנייר גם מחקר שמראה את יעילות ה-Evenity אצל גברים. מחקר נוסף בעמוד 3085 אשר העריך את השפעת הטיפול הקודם של Evenity על צפיפות עצם בנשים פוסט מנופאוזליות. בעצם המחקר הזה בדק האם טיפול מוקדם של Evenity יעיל יותר מאשר למשל להתחיל בביספוספונטים ורק אז ב-Evenity. המחקר נערך על 130 נשים שחלקן נאיביות לטיפול וחלקן טופלו בתכשירים ביספוספונטים בעבר אודנזומאב או פורטאו. צפיפות עצם ממוצעת בעמוד שדרה של מינוס 3.2 עד מינוס 2.9. תוצאות המחקר מראות כי השפעה מוקדמת של טיפול

ברומוסוזומב מושפעת מהטיפול הקודם ונשים נאיביות לטיפול הקודם הדגימו את העלייה הגדולה ביותר בצפיפות העצם וגם נשים אשר טופלו בטיפול קודם בטלפרטייד הדגימו שיפור תחת טיפול ב-רומוסוזומב הן בצפיפות עצם בעמוד שדרה מותני והן בצפיפות עצם בצוואר הירך. במטא אנליזה בסקירה סיסטמטית על יעילותו של Evenity בהשוואה לפורטאו נמצא יעילות גבוהה יותר תחת טיפול ב-Evenity בהשוואה לטלפרטייד בצפיפות עצם מותני, עצם הירך וצפיפות צוואר הירך. מבחינת יתרונות התכשיר על פני פורטאו התכשיר הזה באמת ניתן במשטר טיפול יותר נוח כי הוא מצרי זריקה חודשית בהשוואה לזריקה יומית של פורטאו ואנחנו רואים עליה בצפיפות עצם יחסית מההתחלה בהשוואה לפורטאו. בעמוד 3086 מופיע לכם חוות דעת ואני רוצה להתעכב על חלקן. חוות דעת של האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה: בשנים האחרונות שונתה קלסיפיקציה שמסווגת חולים עם אוסטאופורוזיס על פי דרגות סיכון והוספת דרגת סיכון המוגדרת כ-very high risk for fracture ועבודות אפידמיולוגיות הראו כי חולים בטווח הזמן של שנתיים לאחר שבר אוסטאופורוטי נמצאים בסיכון גבוה מאד לשבר פי 2 מחולים בגיל זהה שחוו שבר בעבר. המסקנה המתבקשת מאליה כי הטיפול צריך להינתן סמוך ככל הניתן לשבר. בנוסף הצטברו עדויות ממחקרים כפולי סמיות מבוקרים כטיפול אנאבולי יעיל יותר מטיפול אנטי רזרבטיבי בפרמטר של שיפור בצפיפות עצם ואף שברים חולייתיים ושברים קליניים. העבודות הראו כי קיים זיכרון אנאבולי. כלומר גם לאחר סיום הטיפול האנאבולי שניתן בדרך כלל לשנה או שנתיים ומעבר לטיפול אנטי רזרבטיבי עיקרון צפיפות העצם שנבנה על ידי הטיפול האנאבולי נשמר ולא יורד לטימיון. מכיוון אחר עבודות מהשנים האחרונות הראו כי הסדר של הטיפולים משנה וכי עדיף להתחיל בטיפול אנאבולי המשפר מסת עצם וכן את המיקרו ארכיטקטורה של העצם ולהמשיך בטיפול אנטי רזרבטיבי, בשל כל אלה ההמלצות האחרונות שהוצעו על ידי האיגודים

המקצועיים כגון AACE NOF ו-NANS שיצאו בתחילת אוקטובר 2021 ממליצים על שימוש בטיפולים אנאבוליים תחילה בקטגוריית החולים הקשים ביותר. פרופ' X גם מהאיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה: השנה הוגשה לסל הבריאות התרופה Evenity כטיפול קו ראשון למטופלות עם אוסטאופורוזיס קשה. התרופה פורטאו נכנסה לסל להתוויה זאת בשנת 2022 ופורטאו יכולה להינתן למטופלות רבות אך לא לכולן. היא לא תינתן למטופלות שחלו בסרטן וקיבלו הקרנות לשלד וכך נותרות מטופלות בסיכון שברים גבוה ללא אפשרות של טיפול אנאבולי וטיפול קו ראשון במסגרת הסל. Evenity הוכחה כיעילה מאד בהעלאת צפיפות העצם כטיפול קו ראשון במדורי עצם שונים והשפעה זו עולה במידה ניכרת מהשפעתה כטיפול קו שני אחרי תרופות נוגדות פירוק עצם. לתרופה יעילות גבוהה בהפחתת סיכון שברים כטיפול קו ראשון. חברי הוועדה תומכים בהרחבת שימוש בתכשיר זה כטיפול קו ראשון לחולים בסיכון שברים גבוה מאד ולפי ההמלצות המקובלות בעולם. לאור העובדה שתכשיר פורטאו מופיע כעת בחלופה הגנרית ובחלופה זולה יותר בטיפול אנאבולי ב- אוסטאופורוזיס. חברי הוועדה רואים חשיבות רבה להכללת Evenity בסל כטיפול קו ראשון בנוסף לכך חברי הוועדה מבקשים לבטל את הגבלת מתן טיפול אנאבולי באחת התרופות הרשומות בישראל לפעם בחיים ולאפשר שימוש חוזר לחולים שחווים שברים תחת טיפול נוגד פירוק עצם גם אם קיבלו טיפול אנאבולי בעבר. בחולים האלה אין היום כל פתרון טיפולי הולם במסגרת סל הבריאות. מספר מטופלים שלי קיבלו טיפול חוזר בפורטאו לאחר שסבלו ממספר שברים לאחר חזרה לטיפול אנטי רזרבטיבי. בכל המטופלים הטיפול הועיל ורצף השברים נפסק. התכשיר רשום בארצות הברית ובאירופה. אני הזכרתי כבר את ההנחיות הקליניות אז אני לא אזכיר שוב שבאמת בהנחיות הקליניות גם בארצות הברית וגם באירופה הם מתייחסים לקבוצת אנשים נשים וגברים שנמצאים בסיכון גבוה מאד וממליצים לתת להם טיפול אנאבולי.

התכשיר כלול בסל התרופות של מבטחים ציבוריים במדינות הבאות: גרמניה, אנגליה, סקוטלנד, בלגיה, דנמרק, הולנד ומדינות נוספות. המלצה למימון ציבורי בסקוטלנד בנשים אשר נמצאות בסיכון גבוה לשבר. המלצת ה-NICE למימון ציבורי של Evenity עבור חולי אוסטאופורוזיס אשר נמצאים בסיכון גבוה רק אם הם עברו שבר מג'ורי בשנתיים האחרונות. יש חלופה בסל, הפורטאו הטריפרטייד, ויש לנו דירוג של האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה מופיע אצלכם בעמוד 3095, דירגו 3/7. התועלת הקלינית של הטכנולוגיה משמעותית מאד. הטכנולוגיה בשימוש קליני נרחב וטכנולוגיה שחיוני להכלילה בסל שירותי הבריאות.

דובר: תודה רבה. מי רוצה להתייחס? X בבקשה.

דובר: אני רוצה לשאול. כנראה פספסתי ברצף משהו. מה זה? מה ניתן פעם בחיים?

דובר: פורטאו ניתן למשך שנתיים.

דובר: כתוב במסגרת הכללה בסל שבמהלך מחלתו זאת אומרת לכל החיים מחלתו, הוא יכול לקבל רק או פורטאו או Evenity והוא לא יכול לקבל עוד פעם טיפול. הוא יכול לקבל פעם אחת.

דובר: סדרת טיפולים אחת.

דובר: סדרה אחת.

דובר: למיטב הבנתי יש פה 2 אוכלוסיות, יש פה את האוכלוסיה שבעצם היא מקבלת פורטאו ובמקום פורטאו היא יכולה לקבל את התכשיר הזה ויש פה תת אוכלוסייה שבעצם לא יכולה לקבל פורטאו ולכן אני הייתי מדרגת את 2 תתי האוכלוסיות האלה בנפרד. האוכלוסיה שיכולה לקבל פורטאו אז בגדול זה B7 ובדיקת עלויות אם אנחנו רוצים להשוות את התנאים שלהם, כי אין פה איזה שהן עדויות למעט העובדה שנותנים את זה בתדירות יותר נמוכה וכו' אבל

העדויות המדעיות להתרשמותי הן די דומות ולכן אני חושבת שזה צריך להיות B7 ובדיקת עלויות. לעומת זאת לקבוצת חולים בסיכון גבוה שלא יכולים לקבל פורטאו כמו חולות סרטן וחולי סרטן שקיבלו הקרנות לשלד וחולים עם פגיעה כלייתית קשה וכו' לדעתי צריכים לקבל A8/9 כי אין להם בעצם חלופות.

דובר: אני צריכה לבדוק מבחינת בטיחות, יש בעיה של בטיחות.

דובר: האמירה היא שפורטאו כשלעצמו יכול לגרום לגידולים ממאירים. למשל במיאלומה אסור לנו את זה. חולות סרטן שד למשל שהיו להן גרורות בעצם וזאת אוכלוסייה שהיא בעייתית.

דובר: אני מסכימה איתך.

דובר: יש מול פורטאו ודווקא יש לו יתרון על פורטאו גם. זאת אומרת יש לנו הד טו הד לפורטאו והראה יתרון בשברים החולייתיים נכון?

דובר: בהכל. גם בצוואר הירך.

דובר: כן אבל ברור שהתרופות האנבוליות הן יותר טובות, אם מישהו קיבל תרופה מסוג אחד זה לא צריך למנוע לקבל את התרופה השניה.

דובר: זה כבר משהו אחר. זה להוסיף עוד קו.

דובר: X מה לגבי החולים שקיבלו פורטאו ומיצו וצריכים עוד טיפול?

דובר: אני אומרת זה הקו הנוסף וזה קבוצה שלישית מבחינתי.

דובר: יש עוד קבוצה.

דובר: זו קבוצה שלישית מבחינתי. כרגע אם אנחנו מסתכלים שוב, זו קבוצה נוספת ויש לנו עדויות לגבי העובדה שאני שואלת אותך, האם יש לנו עדויות מספיק

טובות לגבי זה שחולים שקיבלו קודם פורטאו מקבלים את זה עכשיו או

הסוויטצ' ביניהם מבחינת היעילות?

דובר: מבחינת היעילות?

דובר: או שכל החולים הם חולים נאיביים?

דובר: שקיבלו פעם אחת? לא. יש. היה לנו מחקר. אני מסתכלת.

דובר: כי אם אנחנו מדברים על קו נוסף אז אנחנו בעצם מדברים על מצב שבו אנחנו

צריכים לראות שיש.

דובר: יש לנו את המחקר מספר 5 ששם היו חולים שקיבלו פורטאו ואחר כך מקבלים

Evenity ואנחנו רואים שם עליה בצפיפות עצם. אז כן. יש לנו מחקר שהראה

שחולים שקיבלו פורטאו ואחרי זה קיבלו Evenity הייתה עלייה נוספת

בצפיפות העצם.

דובר: אוקי אז מה שאני מציעה לאור העובדה הזאת יש לנו 3 קבוצות. החולים שלא

יכולים לקבל פורטאו והם בסיכון גבוה אני מציעה A8/9.

דובר: רק צריך לבקש מהם שיגדירו את זה בצורה יותר טובה. זה לא לגמרי ברור.

דובר: אוקי. יש לנו עוד קבוצה של A8/9 שזה קו טיפול נוסף של אחד מהם.

דובר: אגב קו טיפול נוסף זה יכול להיות כישלון וזה גם יכול להיות שזה עזר ואחרי

כמה שנים יש עוד פעם שבר.

דובר: נכון שיהיו שני קווי טיפול ואפשר יהיה לבחור.

דובר: כלומר זה יכול להיות יותר מפעם אחת בחיים או כן.

דובר: כן. זה קו טיפול נוסף לאורך המחלה.

דובר: יכול להיות אגב גם שהמטופל או המטופלת יקבל את אותה התרופה בשני שנים שונים וגם את זה הם מבקשים בעצם.

דובר: הם מבקשים בגדול זה נקרא טיפול חוזר. או אחר כך לקבל את התרופה האחרת או לקבל את אותה התרופה אחרי כמה שנים עוד פעם. זאת אומרת הם עוברים מטיפול אנאבולי חוזרים לרזרבטיבי ואז עוד פעם חוזרים לטיפול אנאבולי.

דובר: ואז יש את הקבוצה שזה השוואת תנאים לפורטאו או/או שזה B7.

דובר: עבור הפורטאו גם מבקשים שאפשר יהיה לתת אותה פעמיים?

דובר: לא, אבל זה יהיה, לא ביקשו את זה.

דובר: אנחנו נבדוק את זה אבל.

דובר: שאלה לגבי הקבוצה השלישית אלה שקיבלו פורטאו וסיימו שנתיים ועכשיו זה קו נוסף, זה קיים באיזה שהוא גיידליינס בעולם קבוצה כזאת? או שרק בדקו במחקר?

דובר: אז אני בדקתי את זה. אז באמת בהתחלה הייתה מגבלה על הזמן שנתיים פורטאו בהתחלה זה היה שנה ואחר כך האריכו לשנתיים והראו שממשיכות להיות תוצאות גם אחרי שמפסיקים את הטיפול. אחרי כמה שנים יצאו בהוראות קצת תיקנו אותם ואמרו שבעצם אין סיבה להגביל בזמן טיפול אנאבולי. פעם היו מגבילים את זה בזמן ועכשיו אומרים אין צורך להגביל בזמן וגם יש מעט מחקרים שבאמת הראו יעילות של אנשים שטופלו פעם שניה, הם כן הראו שהיעילות בפעם השניה הייתה פחותה אבל עדיין כן הייתה עלייה בצפיפות העצם בטיפול החוזר.

דובר: מה ש-X שואל אם זה יושב בהנחיות קליניות ברורות? מעבר לעדויות המדעיות.

דובר: עליה בצפיפות עצם אמנם מאד חשובה אבל בעצם המטרה זה למנוע שברים.

דובר: בדיוק. נכון. באמת אני גם שוחחתי עם פרופ' X בדיוק על הנקודה הזאת והיא באמת אמרה שחסרים מחקרים שדווקא מדברים על שברים נוספים או לא שזאת נקודה בעיניה הרבה יותר חשובה וזה היא באמת יכלה לספק רק מבחינת הניסיון עם החולים שלה שהיא אומרת שחולים שחוו כמה שברים והיא החזירה אותם לטיפול אנאבולי במסגרת פרטית הם שילמו על זה מכספם, והיא ראתה שיש הפסקה של השברים אבל אין את זה במחקרים.

דובר: אז איך אתם רוצים לדרג? האם מקובל A8/9 ל-2 הקבוצות שלא יכולות לקבל פורטאו בסיכון גבוה וקו טיפול נוסף לאורך המחלה? ו-B7 השוואת התנאים בין התכשיר הזה לבין זה?

דובר: מקובל.

דובר: וקו נוסף אחרי הפורטאו. אבל לחזור עוד פעם לטיפול אנאבולי אני חושבת שאין לנו יותר.

דובר: אנחנו נשב עם המומחים ונראה בדיוק ונחזור אליכם עם הגדרות יותר ברורות.

דובר: אני חושבת שזה בסימן שאלה קו טיפול נוסף. כלומר טיפול אנאבולי נוסף.

דובר: אנחנו נשב איתם ונבוא עם הגדרות.

דובר: זאת אומרת את חושבת שאם זה היה לשנות ל-Evenity אחרי פורטאו אז יש בזה אולי היגיון אבל לעשות עוד פעם? אוקי.

דובר: כן.

- דובר: אנחנו נבדוק.
- דובר: אין לי דאטה.
- דובר: נכון.
- דובר: אין גיידליינס.
- דובר: לא רק גיידליינס אין גם נתונים.
- דובר: נכון. אני אבדוק את זה. בסדר גמור.
- דובר: אז עכשיו נשארנו רק עם הנושא של הקלאס אפקט.
- דובר: אז הבקשה האחרונה שלנו להיום היא ביטול בעצם חלקי של מנגנון קלאס אפקט במחלות ראומטולוגיות, הבנתי שדיברתם על זה בבוקר לגבי תחום הדרמטולוגיה. זה עמוד 3069. אז הוגשה בקשה לביטול הכללת תרופות ביולוגיות הפועלות במנגנונים שונים תחת כותרת אחת של קלאס אפקט בתחום ראומטולוגיה והבקשה היא שלא לאגד תרופות ממשפחות שונות וממנגנונים שונים באותו קלאס אפקט כך שלרופא המטפל תהיה אפשרות בחירה בין המנגנונים השונים. אז אני שמתי בניירות עמדה אתם רואים את התרופות השונות לפי מנגנונים שונים שכלולים ב-RA בדלקת מפרקים ובפסוריאטיק ארטריטיס ובמחלת AS ואני רוצה להקריא בעצם את הנימוק של האיגוד הישראלי לראומטולוגיה לגבי הבקשה הזאת: לאחרונה שלושת האיגודים ראומטולוגיה, גסטרואנטרולוגיה ודרמטולוגיה נתקלו בקושי רב במתן תרופות ביולוגיות חיוניות למטופלים שלנו. כידוע לכם כניסת תרופות הביו סימילר עבור קבוצת תרופות בולמי ה-TNF שינתה את המפה והוזילה משמעותית את עלות התרופות הביולוגיות עבור קיים ביו סימילר בסל. עם זאת קיימות לא מעט תרופות ביולוגיות עבורן עדיין לא פותחו תרופות ביו סימילר. תרופות אלו עובדות במנגנונים שונים ולעיתים תכופות מטופלים שלנו

זקוקים לתרופה ביולוגית אשר עובדת במנגנון שונה מבולמי TNF. תרופות אלו פותחו עקב unmet need משמעותי בכל התחומים. נכון הדבר שבולמי TNF עשויים להיות יעילים בכל המחלות הללו אך אחוז לא מבוטל מהחולים אינם מגיבים במנגנון זה וזקוקים לטיפול ביולוגי העובד במנגנון אחר. להלן דוגמאות בתחום הראומטולוגיה רק כ-60% מהחולים מגיבים למנגנון פעולה של בלימת TNF ובנוסף 30-40% מהחולים הסובלים מ-RA אינם מגיבים לתרופה ביולוגית שנרשמה עבורם. על פי הנחיות האיגודים הראומטולוגים האירופאי היולר וה-ACR מכלול התרופות הביולוגיות והתרופות המכוונות מטרה כגון מעכבי ג'ק מומלצות כקו ביולוגי ראשון ללא העדפה של מנגנון אחד על פני אחר. לאחרונה נתקלנו במדיניות קופת חולים להעדיף מנגנון בלימת TNF כקו ביולוגי ראשון על פני תרופות ביולוגיות אחרות. היות וקיימת אפשרות מתן תרופה ביוסמילר זולה יותר. בהיבט הרפואי לא יהיה נכון לדחות תרופות ביולוגיות העובדות במנגנון אחר לקו שני או שלישי ללא סיבה רפואית ומטרידה במיוחד ההנחיה שיצאה מקופת חולים מסוימת במאי 2021 המנוסחת כך: לפי החלטת ועדת תרופות מוסדית אקטמרה תאושר להתוויית RA רק לאחר מיצוי 3 תרופות מקבוצת נוגדני TNF וג'ק. זו החלטה שהינה בניגוד לכל שיקול רפואי ואנחנו מאמינים שההנחיה זו מבוססת על כך כי בסל הבריאות כל התרופות הביולוגיות הוכללו תחת כותרת של קלאס אפקט. אמנם כל התכשירים של בולמי TNF נכללים באותו קלאס בשל מנגנון פעולה זהה וכך לדוגמא גם שני התכשירים בולמי IL6 המצויים בסל ושייכים לקלאס נפרד. אך בולמי IL6 לא יכולים להיכלל יחד עם בולמי TNF תחת אותו קלאס. לא מתקבל על הדעת לכלול תחת אותו קלאס תכשירים ביולוגיים הפועלים במנגנונים שונים. נכון להיום קופות חולים מסוימות עדיין מאפשרות שמתבקש שיקול דעת הרופא בבחירת סוג התרופה הביולוגית. קופה אחת קובעת מדיניות שונה אשר לפי דעתנו איננה נכונה

רפואית ומדיניות זו מסתמכת על הגדרת סל הבריאות אשר קובעת כי כל התרופות הביולוגיות נכללות תחת קלאס אחד. החלטת קופת חולים זו אשר אינה מאפשרת שיקול דעת של הרופא המטפל מפלה לרעה חלק גדול מהמטופלים. יש היום ניסיון הולך וגובר לרפואה מותאמת אישית כדי שהמטופל הבודד יקבל את הטיפול עם מנגנון הפעולה המתאים ביותר למחלתו. להלן מספר דוגמאות: ב-RA טיפול בנוגדי TNF מחייב טיפול משולב עם מתוטרקסט ב-2 מטרות, טיפול משולב מונע יצירת נוגדנים כנגד התרופה ואובדן יעילות הטיפול. לכן המשלב התרופתי הזה נמצא יעיל יותר מטיפול בנוגד TNF לבד. בחולים שאינם יכולים לקבל מתוטרקסט תהיה העדפה לטיפול מונותרפי בנוגד IL6 או מעכב ג'ק שאיננו מחייב שילוב של מתוטרקסט או ערבה. מצבים בהם לא ניתן לתת מתוטרקסט או ערבה לאנשים עם הפרעה בתפקודי כאב ולויקופניה, אי סבילות למתוטרקסט או ערבה עקב בחילות, בחולה עם היסטוריה של לימפומה נמנע מנוגד TNF ונעדיף את ריטוקסימב. מטופל שעבודתו כרוכה בנסיעות מרובות עם קושי לשמור זריקות בקירור נעדיף טיפול פומי במעכב ג'ק. בדלקת מפרקים פסוריאטית הם גם נתנו דוגמאות, טיפול בנוגדי TNF עשוי להיות יעיל מאד אך אם מחלת העור קשה יהיה מקום לתעדף בולם IL17. אם החולה סובל גם ממחלת IBD להימנע מטיפול ב-IL17 ולהעדיף נוגד TNF או נוגד IL23. מבחינת ההנחיות הקליניות, ההנחיות הקליניות של האיגוד האמריקאי ה-ACR 2021 במקרים בהם טיפול במנגנון ביולוגי אחד כשל, יש עדיפות להחלפת טיפול בתרופה ממנגנון טיפולי אחר על פני החלפה לטיפול ביולוגי באותו המנגנון. בנוסף יש המלצה להימנע מטיפול בנוגדי TNF בקרב חולי RA שסובלים מאי ספיקת לב מסוג NYHA קלאס 3 או 4. בחולה עם לימפומה בהווה או בעבר הזקוק לתרופה ביולוגית, יש עדיפות למתן טיפול בריטוקסימב. לפי ההנחיות היולר 2022 לטיפול ב-RA

עמיד או קשה לטיפול במקרה של כישלון במנגנון ביולוגי אחד יש עדיפות לנסות תרופה במנגנון אחר. בנוסף לכך יש לשוחח עם החולה ולהתאים את סוג הטיפול בהתאם למידת הסיכוי והצלחת היענותו לטיפול. לפי ההנחיות הקליניות לטיפול בדלקת מפרקים פסוריאטית של האיגוד האירופאי היולר 2021 במידה ומדובר במחלה אקסילית יש עדיפות להתחלת טיפול במעכב TNF או מעכב אינטרלוקין מסוג 17I. יש המלצה לטיפול במעכב ג'ק רק לאחר כישלון טיפולי ביולוגי אחר. במידה והחולה סובל ממופע עורי קשה יש עדיפות לטיפול במעכב 17IL. אז בעצם לפי ההנחיות הקליניות אנחנו רואים שיש מופעים שונים של מחלות שמעדיפות מנגנונים מסוימים. לפי ההנחיות הקליניות הטיפול בדלקת מפרקים מקשחת של האיגוד האירופאי היולר 2022 יש לבחור ולהתאים את הטיפול באופן אישי עבור כל מטופל לפי אופי מחלתו במידה ומדובר במחלה קשה ועמידה למרות טיפול קונבנציונלי יש עדיפות לטיפול במעכב TNF או מעכב אינטרלוקין מסוג 17I ובמידה ויש היסטוריה של מחלת IBD יש עדיפות לטיפול במעכב TNF. במידה והחולה סובל מפסוריאזיס קשה בנוסף למחלתו יש עדיפות לבחינת טיפול במעכב אינטרלוקין מסוג 17IL. האיגוד הישראלי לראומטולוגיה דירג את ביטול חלקי של מנגנון קלאס אפקט ב-RA ובפסוריאטיק ארטריטיס בדירוג 4/6 וב-AS הוא דירג אותו 5/6.

דובר: אוקי. אני חושבת שהסוגיה העיקרית פה היות ודנו דיון ארוך על הנושא של קלאס אפקט, האם במקרה הספציפי הזה אנחנו רואים שוני בהשוואה לבקשה הקודמת שהייתה לגבי התכשירים האחרים? כי דירגנו כשדנו קודם על נושא הקלאס אפקט בדרמטולוגיה בפסוריאזיס אז הסיכום שלנו היה A8. עכשיו השאלה האם יש פה מצב שונה או התייחסות שונה?

דובר: אני חושבת שהמומחים הגדירו מאד יפה איך הם מתייחסים לתחלואה הנלווית לבעיה שלהם. ככה הם בוחרים את התרופות וככה היה בבוקר. אז השיקולים הם לא שונים ולכן אותו דירוג לדעתי.

דובר: בבקשה X?

דובר: אני שוב לא מסכים עם האנשים כאן ואני חושב שאנחנו מגבילים את חופש הפעולה של הרופאים ומכניסים לצערי שיקול כלכלי לטעמי לא מוצדק להחלטה רפואית. אני חושב שהרופאים יש לנו חולים שאתה לא רוצה לתת מעכב ג'ק ואתה מעדיף לתת תרופה אחרת וכאן תמיד ילכו על התרופה הזולה ביותר לצערי בחלק מהקופות. במקום לתת את התרופה הטובה ביותר לכל מטופל. זה טעות לדעתי. לא צריך להגביל את הרופאים. יש כבר המון תרופות וזה לא מצב שהיו תרופה אחת או שתיים. יש תרופות שמתאימות למצבים מסוימים וחבל.

דובר: X בבקשה.

דובר: אני לא חושב שצריכים לדון בביטול קלאס אפקט או לא. צריכים להבין שצריכים להגדיל את התקציב במחלות ראומטולוגיות על מנת לאפשר לרופאים לתת טיפול שמותאם למצב של המטופל.

דובר: אני רוצה להציע שבעיקרון כולם צודקים וזאת הבעיה. לכן, אין סיבה לעשות קיצורי דרך ויש אינדיקציות מסוימות התרחב מספר התרופות וגדל מאד מספר המנגנונים, אבל הגישו כל אינדיקציה והיא תשקל לפי המנגנונים ששוקלים בוועדת סל. תגידו אם יש היום קלאס אפקט למחלה הזאת אבל אנחנו חושבים שבלונדיני עם עיניים כחולות וזה צריכים לקבל ג'ק 2. בוא נחשוב מה המשמעות של ג'ק 2 לבלונדינים עם עיניים כחולות וגבוהים, ותסלחו לי על העליצות זה לא עליצות אלא באמת, הבה תגדירו בדיוק מה וכל נושא יישקל

לגופו על פי רמת ההוכחה המדעית ועל פי ההיגיון הרפואי ועל פי הרמה של ה-evidence. אין מנוס מעבודה סיוזיפית כי אכן מספר התרופות גדל מאוד ומספר המנגנונים מאד גדל והתמונה נהיית הרבה יותר מורכבת אז הבה קחו האיגוד הראומטולוגי שאנחנו מכבדים אותם רופאים טובים שמכירים את החומר, תנצלו את זה למצבים ספציפיים ותדרגו את זה לפי דרגת החשיבות שלכם והגישו לסל בצורה מסודרת וכל מקרה ייבדק לגופו של עניין. אם יש צורך להוסיף תקצוב נוסיף תקצוב.

דובר: האם יש הסכמה? שזה A8?

דובר: כן.

דובר: אוקי. אז יש סיכום. תודה רבה לכולם.

- הישיבה ננעלה -