

משרד הבריאות

ישיבת הוועדה הציבורית

להרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2023

ישיבה מיום 26.10.2022

ישיבת הוועדה הציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2023

ישיבה מיום 26.10.22

דובר : אז מה שאני מציעה זה שאנחנו נעשה ממש ממש סבב מהיר, כל אחד ככה כמה מילים על עצמו, ואחר כך אנחנו נתחיל עם השלב הראשון שזה כל הנושא של הגילוי הנאות, נעשה סבב שכל אחד ידע לגבי, יצהיר על עצמו אם היה דברים שהוא הצהיר ואיזה הנחיות הוא קיבל, ואחר כך נצלול לתוך החומר. אז אני X, בוקר טוב, מנהלת את חטיבת הטכנולוגיות הרפואיות לחדשנות מידע ומחקר במשרד הבריאות, ואמונה על התהליך הזה. אז לחדשים שביניכם, ברוכים הבאים. לא להיות ביישנים, כל מה שאתם צריכים או כל מה שמפריע לכם, אליי. X, בבקשה.

דובר : X, מנהלת אגף המטולוגיה ב-X ודיקן הפקולטה לרפואה בעברית.

דובר : X, יושב ראש ארגון X' ורב קהילה ברעננה.

דובר : אני X, אני רופאה, אני כרגע עובדת ב-X בחטיבת בתי חולים, אני לא מייצגת את X פה.

דובר : שלום, אני X, מ-X.

דובר : X, אני רופא ראשי של X.

דובר : X, אני יועץ רפואי של X.

דובר : חבר הוועדה שאיתנו מתחילת הדרך.

דובר : זה נכון.

- דובר : X, רכז בריאות באגף תקציבים.
- דובר : X, הפקולטה למשפטים באוניברסיטת חיפה.
- דובר : אני פה בין משפטנים, אני בסדר. נסותר (צוחק). X, רופא פנימי, המנהל המדעי של המכון לחקר מדיניות בריאות.
- דובר : X, שופטת בדימוס, נציגה בסל זה השנה החמישית, נציגת הציבור.
- דובר : X, אני סמנכ"ל רפואה ב-X, ואני לא זוכרת אם זה פעם שביעית או שמינית.
- דובר : X, סמנכ"ל רפואה ב-X, וזה מפגש ראשון.
- דובר : X, מנהלת טכנולוגיה ברמב"ם, שנה שישית.
- דובר : X, סמנכ"ל תקצוב תמחור של משרד הבריאות, שנה שלישית.
- דובר : X, אני ראש בית הספר לבריאות הציבור בבן גוריון, וראש תחום מדיניות בריאות בטאוב, שנה ראשונה. רופא מומחה לבריאות הציבור.
- דובר : X, סגנית הממונה על התקציבים, משרד האוצר.
- דובר : X, אני מנהלת את האגף להערכה טכנולוגית במשרד הבריאות, האגף שאמון על הכנת כל החומר לכם. מימיני X, שהיא תהיה ראשונת המציגות, שאחראית על, מי שהיו בפגישות זום אז זוכר מהמצגות פרצופים, עכשיו אפשר לחבר פרצופים לשמות. אז X אחראית על גסטרו, תראו אותה הבוקר בכובעה של הגסטרו והכבד, ותפגשו אותה גם בהמטולוגיה. ובין לבין אתם תפגשו את X, שאחראית בעצם על כל הטכנולוגיות שאינן תרופות, והשנה היא גם ממלאת מקום על הנושא של קרדילוגיה, ו-X פה איפשהו, שתציג לכם היום את הנושא של בריאות הנפש. וזהו בינתיים, יהיו עוד, הן יגיעו.

דובר : תודה. אנחנו נציג לכם לאט לאט את האנשים, כי יש פה צוותים שלמים שעובדים ובעצם מסייעים לנו, גם בקופות החולים וגם במשרד הבריאות. אבל אני רוצה להתחיל, לפני שאנחנו מתחילים, כמו שאנחנו נוהגים כל שנה, לפני שאנחנו מתחילים בכלל בדיונים, כולכם מילאתם טפסים לגבי זיקות אפשריות וניגודי עניינים אפשריים. נמצאת איתנו פה עו"ד X שהיא היועצת המשפטית של משרד הבריאות, ועו"ד X מאחוריכם, מצד ימין שלי, לא, הצד השני. ובעצם כל אחד ואחד מהטפסים, כמו שאתם יודעים, עברו עליו, ומי שהיו לו זיקות קיבל גם הנחיות מיוחדות. אני מציעה שכל אחד מאיתנו שנמצא פה פשוט יגיד, ואם אין לו את החומר לנגד עיניו אז אני יכולה גם להקריא מתוך הדברים, ולאחר מכן אני אבקש מ-X שתיתן גם הנחיות כלליות לגבי הנחיות העבודה. אז לי לא הייתה זיקה מיוחדת, ולכן ההנחיה שקיבלתי שאין לי צורך להימנע משום דיון בדיוני הוועדה.

4

דובר : אני מנועה מלהשתתף בשלב הראשון בכל הנושא של המטולוגיה.

דובר : זה לא ככה, X, זה רק הנושא של,

דובר : סליחה, אז אני אדייק, אחרי מה ש-X מילאה, אז היא הסכימה להסיר את שמה מהמחקרים שמתנהלים במחלקה שהיא מנהלת, ולכן נקבע הסדר פרטני לפיו היא לא תוכל להשתתף בדיונים שנוגעים לתרופות או תכשירים תחליפיים שמתנהלים לגביהם מחקרים במחלקה שאותה היא מנהלת, ויידונו השנה. אז אני כרגע אקריא את כל השמות של התכשירים, או אני אתן ל-X להקריא, לגביהם היא לא תוכל להשתתף, ולאיזה התוויה. בבקשה, X.

דובר : אז ככה, בלוקמיה מסוג CLL, אימברוביקה, ונקלקסטה קופיטרה. למיאלומה נפוצה, דרזלקס, אימנוביד, קיפרוליס, בלנרפ, נינלרו ואקספוביו. ל-DLBCL, לימפומה מסוג DLBCL, פוליבי, אינג'ובי ויסקרטה ואקספוביו. ל-CML, לוקמיה

מסוג CML, סקנגליקס, ול- follicular lymphoma, קופיטרה, לנסומיה ויסקרטה.

דובר : הערת אגב, רק בהמטואונקולוגיה יש 41 תכשירים, אז זה היה קצת.

דובר : יפה, אוקיי. בבקשה X.

דובר : למיטב זכרוני אין איזושהי מניעה, ממה שדיברתי עם היועצת המשפטית.

דובר : אז ההצהרה שלך הייתה,

דובר : ביחס להצהרה שלי.

דובר : אז אתם יודעים מה,

דובר : X, תעשי את זה את.

דובר : אני אקריא ואני אחסוך לכם פשוט את כולם. אוקיי. אז ככה, מבחינת החברים,

אז יש לנו ככה, X, שלא היה משהו מיוחד להצהיר ולכן אין לו שום מניעה מדיוני הוועדה. X שהצהיר שהוא השתתף באופן חד פעמי בפאנל בנושא תרופות ללא תשלום, גם פה הוא קיבל הנחיה שאין צורך להימנע מהשתתפות בדיון כלשהו בדיוני הוועדה. X, גם הוא אין לו זיקה מיוחדת ואין לו מניעה מלהשתתף באיזשהו דיון בדיוני הוועדה. X הצהירה על חברות והיכרות אישית עם הבעלים והמנהלים של X, ההנחיה שהיא קיבלה, למרות ש-X השנה לא עולה, אבל בכל זאת קיבלה הנחיה שבמידה וזה יעלה, חברות כשלעצמה אינה מהווה זיקה בהתאם להגדרות שבטופס, עם זאת נאמר כי ביחס ל-X קיימת מניעה להשתתף בדיונים, שכן, כפי שהוצהר, יש קשר אישי ומשפחתי רב שנים, ללא היכרות או חברות סטנדרטית. אבל בכל מקרה זה לא עולה השנה אז זה לא יהיה רלוונטי. X, לא הצהיר על שום זיקה ואין לו צורך להימנע מהשתתפות בדיון כלשהו בדיוני הוועדה. X, הצהיר כי הוא מכהן כחבר דירקטוריון ומנהל

רפואי במכון מור, והוא מנהל רפואי של חברה בשם 'לאבה', סטרט-אפ שעוסק בפיתוח אלגוריתם לחישוב סיכון תחלואה שמיועד למערכות בריאות בחו"ל, והסטרט-אפ איננו ממומן ואיננו קשור לחברות תרופות וטכנולוגיות אחרות, אז ההנחיה שהוא קיבל זה להימנע מדיונים שעוסקים בטכנולוגיות בהן נעשה שימוש במכון מור, ככל שהן עולות לדיון. X, לא הצהיר על זיקה כלשהי ולכן אין צורך להימנע מהשתתפות בדיון הוועדה. X הצהיר כי הוא חבר באספה הכללית של ועדת הביקורת של מכון לואיס, ולכן ההנחיה שהוא קיבל, מכון לואיס זה מכון שמייצר אביזרים לשיקום, תותבות ודברים כאלה, ולכן ההנחיה שהוא קיבל זה להימנע מלהשתתף בדיונים שעוסקים באביזרי שיקום וניידות, שמסופקים למשרד הבריאות על ידי מכון לואיס, ככל שהם עולים לדיון. X הצהירה שהיא משמשת כחוקרת ראשית במחקרים בגינם היא לא מקבלת תשלום אישי, וההכנסות מועברות לתאגיד הבריאות. אנחנו מדברים על חברות X, X, X, X, ו-X. היא הרצתה בתשלום ב-2019 בחברה בכנס בנושא SGLT2 וההנחיה שהיא קיבלה זה להימנע מדיונים שעוסקים בתכשירים המיוצרים או משווקים על ידי החברות האלה, שזה החברות X, X, X, ו-X. לגבי החברות שמתבצע מחקר במחלקתה, אך ללא מעורבותה, אז נדרש גילוי נאות לחברי הוועדה, של X, X, ו-X. X הצהיר שאין לו זיקה ואין צורך להימנע מהשתתפות בדיון כלשהו מדיוני הוועדה. X הצהירה שאין לה זיקה ואין צורך להימנע מהשתתפות כלשהי בדיוני הוועדה. X הצהיר שבשנה שעברה הוא היה יועץ למשרד ממשלתי בנסיבות שנמסרו בשנה שעברה ללשכה המשפטית, אין צורך להימנע מהשתתפות בדיון כלשהו בוועדה. X לא הצהירה על זיקה ואין צורך שתימנע מהשתתפות בדיון כלשהו בוועדה. X הצהיר שהוא מחזיק במניות שנסחרות בבורסה בשווי של פחות מ-5000 שקל, של X ו-X, ואין צורך שהוא ימנע מהשתתפות בדיון כלשהו בוועדה. X הצהירה כי במסגרת

עבודתה היא מקיימת פעילות עם חברת X, בכלל זה ארגון מפגשים וכנס במימון החברה, ולכן ההנחיה שהיא קיבלה זה להימנע מלהשתתף בדיונים שעוסקים בתכשירים המיוצרים ומשווקים על ידי חברת X או תכשירים מתחרים. X הצהיר כי במסגרת הכנס השנתי של איגוד רופאי בריאות הציבור התקבלה תמיכה ממספר חברות יצרניות חיסונים, X, X, X ו-X, ללא קבלת תשלום, והרצה בכנס של החברה לאיכות ברפואה בנושא מדיניות חיסונים במסגרת מושב שקיבל חסות מחברת X, ללא תשלום. ולכן אין צורך שהוא ימנע מדיון כלשהו בוועדה. בזה סיימנו את כולם, אני לא חושבת שפספסתי אף אחד.

דובר : טוב, מה שאני מבקשת מכל החברים לפני שאני מעבירה את המיקרופון ל-X שתשלים את ההנחיות, כל אחד פה אחראי, קיבל הנחיות, אחראי למלא אותן. ושימו לב, בתחילת כל דף טכני מופיע מי החברה שמייצרת את התכשיר או מייבאת את התכשיר, כל אחד שידאג להיות אחראי לקיים את ההנחיות שהוא קיבל. בבקשה X.

דובר : בוקר טוב לכולם. הכנתי כמה נקודות הסבר על ניגודי עניינים, אבל אני חושבת שבמקום לעשות את זה, אני רק אכוון אתכם לשתי נקודות נוספות. יש דברים שעולים במהלך הדיונים, שפתאום צפים, דברים שלא חשבתם עליהם. זה יכול לקרות, זה קרה לנו בעבר, וצריך להתנהל תוך כדי דיוני הוועדה. זאת אומרת, האחריות נמשכת. לשים לב למצבים שיכולים ליצור ניגודי עניינים. אני רק אגיד בחצי משפט, מצבים של ייעוץ, מימון מחקרים, מימון השתתפות בכנסים, תשלומים בעבור הרצאות, כל אלה זה יחסים מסחריים שצריך לשים אליהם לב, להציף אותם. לא כל דבר הוא ניגוד עניינים שמונע השתתפות בדיונים אבל אנחנו בודקים כל דבר לגופו. צריך להציף את זה, עדיף להציף יותר ולטעות פחות. אז הרבה פעמים אנחנו מוצאים שבעצם אפשר די בקלות

לפתור את זה, ואם צריך אז גם נמנעים מלבוא בתרופות מסוימות. דבר נוסף שעלה פה, ותשימו לב שזה לא רק עצמכם, זה גם יחסים של חברות קרובה, יחסים משפחתיים גם יכולים לעורר ולהציף כל מיני נושאים שהם ניגוד עניינים. הרעיון הוא שבפני מי שמקבל את ההחלטה יעמדו רק השיקולים הציבוריים ולא שיקולים אישיים, זה לא השאלה האם שיקול הדעת מוטה בפועל אלא הפוטנציאל, זה לא בדיקה של יושר אישי. כל אחד מכאן הוא, זה לא מטיל דופי או פגם ביושרה של אף אחד, אנחנו מונעים את המצבים האלה למנוע את הרע ולא בודקים יושר של כל אחד ואחד מכם, זה אין ספק, אין ספק בעניין הזה. דבר נוסף, הדברים יכולים להשתנות גם, דברים שיכולים לצוץ, חדשים, גם ביחס אליהם צריך לשים לב ולהציף. שוב, זה קורה לנו וקרה בעבר, ואנחנו דנים נקודתית מה לעשות ומוצאים פתרונות לכל בעיה, אם בכלל מתעוררת. אנחנו לרשותכם, X יושבת שם מאחור, X תיתן את הליווי עו"ד ו-X תיתן את הליווי המשפטי השותף במהלך הסל. כל שאלה שמתעוררת, משפטית, היא הכתובת, ואם צריך אז גם אני. X יודעת היטב איך לעשות שימוש בנו כשצריך. והדבר האחרון ש-X ציינה פעם שעברה, X, אני מרשה לעצמי לציין את זה שוב כי לא כולם היו כאן. אתם תקבלו פניות ישירות מכל מיני גורמים שיש להם אינטרס בקבלת ההחלטות כאן, בין אם זה גורמים מסחריים או בין אם זה ארגוני מטופלים לסוגיהם השונים. את רוצה, את תנחי אותם מה לעשות? בכל מקרה הדבר הראשון לעשות תמיד זה להרים טלפון ל-X. תמיד. תכף היא תנחה אתכם מה לעשות. נשלח אליכם מכתב עם טקסט על הסיבה למניעת ניגודי עניינים, על מה צריך לחפש, מה שאמרתי עכשיו, איזה סוג יחסים צריך לחפש. הכול נמצא אצלכם, X שלחה את זה. שוב, אם יש ספק אין ספק, להרים טלפון ולשאול.

דובר : אוקיי, אז אם אין שאלות,

דובר : רק מה קורה אם פונים אליהם.

דובר : אוקיי, לא, אז אני עוברת לשלב הבא. חלק מהחברים הוותיקים פה מכירים את זה יותר, יש הרבה מאוד פניות. כמו שציינו בפעם שעברה, כל הפניות שמגיעות אליכם ברמה האישית, למשרדים, בכל דרך שהיא, להעביר אלינו. אנחנו נדאג להעביר אותם לכל חברי הוועדה. אנחנו לא רוצים שיהיו פניות אישיות לאנשים אישיים. אנחנו לא חוסמים פניות, אנחנו נעביר לכם כל שבוע הרבה מאוד פניות שהתקבלו, או אצל חברים או אצלנו ישירות. אנחנו מאפשרים גם מיילים, מיועד לחברי וועדת השר, אנחנו נדאג להעביר לכם את הכול. אבל לא להשאיר פניות שמגיעות אליכם בצורה כזאת שבעצם היא רק מיועדת אליכם. אתם תראו שהפניות יכולות להגיע מרופאים, מחברים, ממכירים, מחברות תרופות, מעמותות חולים, הכול יכול להיות, הכול אלינו, אנחנו נדאג לטפל בזה.

9

דובר : תודה. עוד דבר אחד, אנחנו מעלים הרבה מאוד דברים,

דובר : סליחה, עוד דבר קטן, שגם נושא ניגודי העניינים,

דובר : זה מה שאני הולכת להגיד. אנחנו מעלים הרבה מאוד דברים על אתר האינטרנט, אתם צריכים להיות מודעים שכל טפסי, לא הטפסים המקוריים אבל כל השיחות שהצהרתם עליהן וההנחיות שקיבלתם, עולים לאתר האינטרנט בצורה מסודרת. אז בעצם בקרוב מאוד כל מה שדיברנו עכשיו יעלה לאתר האינטרנט. יש הרבה מאוד מידע שעולה לאתר האינטרנט, קחו בחשבון. כולל ההחלטות שלנו, שבסוף כל דיון ודיון אנחנו מעלים אחרי אישור החברים את עיקרי ההחלטות, אנחנו מעלים לאתר האינטרנט ומאפשרים ערעור על ההחלטות שלנו אחרי סיום הסבב הראשון. אז קחו בחשבון שיש הרבה מאוד מידע שעולה, העבודה שלנו משתקפת החוצה ופשוט קחו את זה בחשבון. כן, בבקשה.

דובר : אז זהו, אז אנחנו מתחילים הבוקר בגסטרואנטרולוגיה, כרך א'.

דובר : רגע, אז יש ספרים? להיום יש ספרים?

דובר : יש ספרים, יש ספרים. מי שרוצה, בחדר הזכוכית, אנחנו נביא לכם. שבו, אנחנו

נביא לכם. אנחנו מתחילים ב-X Givlaari, איתנו, תציגי את עצמך בכמה מילים.

דובר : טוב, שלום, קוראים לי X, אני אחראית על מספר תחומים בסל, ביניהם כבד

וגסטרו, שנציג היום. אני אתחיל בתחום הכבד, יש שלושה תכשירים שהוגשו

השנה בתחום הכבד, ונתחיל בתכשיר Givlaari, נמצא אצלכם בעמוד מספר

1. השם של החומר הפעיל נקרא גיבוסירן והוא ניתן לטיפול ב-Acute Hepatic

Porphyria, או בקיצור AHP, מגיל 12 ומעלה. טוב, אני אתחיל קצת בהסבר

קצר על המחלה. פורפיריה חריפה של הכבד היא מחלה גנטית נדירה, קשה

ומסכנת חיים הנגרמת על ידי מוטציות המשתתפות בסינתזת ההמוגלובין

בכבד. כתוצאה מהמוטציות מצטברים בחולים תוצרי ביניים כיביים

והמוטוקסיים מסוג ALA ו-PBG, תוצרי ביניים רעילים אלו מובילים להתקפים

חריפים או מתישים, יכולים להיות מסכני חיים, ואצל חלק מהחולים

הסימפטומים יכולים להיות כרוניים הגורמים לאי תפקוד של החולים. שכיחות

המוטציות בקרב חולים עם פורפיריה חריפה המופיעה לסירוגין, היא כ-

1:1700 במדינות ה-(לא ברור), למרות שחדירות המחלה נמוכה, עם פחות

מ-10% הסובלים או שיסבלו אי פעם מתסמיני מחלה. רוב החולים

הסימפטומטיים יסבלו ממספר התקפים מועט במהלך חייהם, עם זאת, בערך

5 עד 8 אחוז מהחולים הסימפטומטיים סובלים ממחלה אקוטית המופיעה

לסירוגין, יחוו התקפים חוזרים, יותר מארבעה התקפים בשנה, המתבטאים

בעיקר בכאבי בטן חריפים, דיפיזינג, כאב אשר מצריך טיפול רפואי דחוף או

אשפוז. ישנם חולים החשים בלבול בזמן ההתקף, ויתקשו להיזכר לאחר מכן

בפרטים או בעובדות שהתרחשו בזמן ההתקף. ייתכנו תופעות של בחילה,

הקאה או עצירות. ההתקפים יכולים להיות מסכני חיים. חלק מהמטופלים החווים תסמינים באופן כרוני, יחוו פגיעה בתפקוד היומיומי ופגיעה משמעותית באיכות החיים. מחלות נלוות פוטנציאליות לפורפיריה הכבדית החמורה הן יתר לחץ דם, מחלת כליות כרונית ומחלות כבד. מבחינת הטיפול, לא קיימות כיום אופציות טיפוליות מאושרות למניעת התקפי פורפיריה חריפה כבדית, אלא אמצעים לא טיפוליים כגון הימנעות מטריגרים מסוימים הגורמים להתפרצות ההתקף, אשר הוכחו כמוצלחים במניעת התקפים אצל חלק מהמטופלים. מתן המין תוך ורידי אושר לטיפול בהתקפים חריפים, ולעיתים השימוש בתכשיר משמש כטיפול פרופילקטי למניעת התקפים חוזרים. עם זאת, הטיפול עם המין משך פעולה קצר ומחייב גישה ורידית, לרוב דרך קטטר, ומלווה בתופעות לוואי. מתן ארוך טווח של המין גורם לעומס ברזל, הצטלקות ורידית וזיהומים הקשורים להחדרת הקטטר. במקרים חוזרים של התקפים, העדר תגובה לטיפול עם המין, ועם התקדמות נירולוגית, החולים יגיעו להשתלת כבד. על כן קיים צורך (לא ברור) למניעת התקפים ולשפר את הביטוי החולי של המחלה בקרב אוכלוסיית חולים זו. אם נסתכל על מחקרים, תסתכלו אצלכם בעמוד 4, המחקר העיקרי הוא מחקר שנקרא ENVISION, מחקר בפאזה 3 בינלאומי וכפול סמיות. הוכללו במחקר ארבעה נבדקים אשר חוו לפחות שני התקפים במהלך שישה חודשים הקודמים לתחילת המחקר. הנבדקים לא טופלו בהמין במהלך המחקר. משך המחקר ארך שישה חודשים, בהם הנבדקים חולקו לקבלת גיבוסירן או פלצבו. תוצא היעד הראשוני היה AAR, מדד משולב של שיעור ההתקפים השנתי אשר דרשו אשפוז או טיפול רפואי דחוף, או מתן המין. כלומר, שזה היה התקף חמור. אז הם דרשו טיפול רפואי דחוף או מתן המין תוך ורידי לאחר שישה חודשי טיפול. תוצאות המחקר הראו כי ממוצע ההתקפים, מספר ההתקפים אחרי שישה חודשי טיפול עמד על 3.2 בקבוצת הנבדקים שטופלו ב-Givlaari, בהשוואה ל-12.5 התקפים

בקבוצת הפלצבו. תוצאות אלו מייצגות ירידה של 74% במספר ההתקפים אשר הצריכו אשפוז תחת טיפול ב-Givlaari. חציון מספר ההתקפים תחת הטיפול ב-Givlaari עמד על התקף אחד, בהשוואה ל-10.7 בקבוצת הפלצבו. תוצאות אלו נצפו כבר לאחר חודש ראשון של הטיפול. 50% מהנבדקים בקבוצת ה-Givlaari לא חוו אף התקף בהשוואה ל-17% בקבוצת הפלצבו. ממוצע מספר הימים אשר נדרשו לטיפול בהמין, עמד ל-6.8 ימים בקבוצת ה-Givlaari, בהשוואה לכמעט 30 ימים בקבוצת הפלצבו. בנוסף לכך ניתן לראות ירידה במדדים של תוצרי ביניים מסוג ALA ו-PBG. לאחר שישה חודשי טיפול נבדקים מקבוצת הפלצבו עברו לקבלת טיפול בגיבוסירן והצטרפו בעצם למחקר לטווח ארוך של שנתיים. מתוצאות לטווח ארוך של אותו מחקר במשך שנתיים, נראה כי הטיפול ב-Givlaari הביא לעלייה נוספת ביעילות התכשיר בהורדת ההתקפים. נבדקים אשר היו בקבוצת הפלצבו בתחילת המחקר, חוו חציון של 10.65 התקפים בשנה, ובעקבות הטיפול בתכשיר Givlaari חוו ירידה מובהקת במספר ההתקפים, עם מדד AAR של 1.35 בתום טיפול של 24 חודשים. חציון מדד AAR בכלל הנבדקים עמד על 0.63, לאחר 24 חודשי טיפול. שיעור הנבדקים אשר לא הצטרכו לטיפול מציל בהמין עלה ל-93% לאחר 24 חודשי טיפול. רמות ALA ו-PBG שמרו על רמה נמוכה לאורך זמן המחקר. שיפור נצפה גם ברמת הכאב ובאיכות החיים במהלך המחקר. יש גם תוצאות לטווח ארוך של שלוש שנים, אבל הן עוד לא פורסמו, הן הוצגו בכנס, ובאמת מה שנראה מהתוצאות לאורך שלוש שנים, שבאמת התכשיר מצליח לשמור על יעילות לאורך זמן. מחקר נוסף רטרוספקטיבי, מחקר real world בעצם מראה על נתונים מהעולם האמיתי, עקב אחרי 25 נבדקים אשר סבלו ממחלת AIP חמורה, יותר מארבעה התקפים בשנה או מטופלים בהם לטיפול מניעתי. הם טופלו ב-Givlaari בצרפת. מטרת המחקר הייתה בדיקת יעילות

מתן Givlaari בהתאמה אישית מבחינת התדירות, בחולי AIP חמור. 7 מתוך 25 הנבדקים השתתפו במחקר ה- envision. לאחר מספר מנות חודשיות של Givlaari הנבדקים חולקו לשתי קבוצות בהתאם לתגובה, בהתאם לרמות ה-ALA. קבוצה א' כללה 14 נבדקים אשר הציגו ירידה מתונה יחסית, או תגובה שאינה יציבה ברמות ALA בשתן. נבדקים אלה קיבלו טיפול כל 4 עד 6 שבועות או כל חודשיים או כל שלושה חודשים. קבוצה ב' כללה 10 נבדקים אשר הציגו ירידה גבוהה יחסית ויציבות לאורך זמן של רמות ALA בשתן. משטר הטיפול ותדירות הטיפול נקבעה לפי רמות ALA בשתן. תוצאות המחקר, 24 מתוך 25 הנבדקים לא חוו התקף תוך כדי המחקר. 42% מהנבדקים טופלו לפי שיטת התאמה אישית בהתאם לרמות ALA בדם. עוד נמצא כי ככל שהתחילו את הטיפול ב- Givlaari בשלב מוקדם של המחלה, תוצאות הטיפול היו טובות יותר, ובהתאמה התאפשר ריווח גדול יותר בתדירות מתן התרופה. נבדק אחד הפסיק את הטיפול לאחר ארבעה חודשים עקב דלקת לבלב חמורה. הנבדק הוצא מהמחקר וחוזה התקף חריף ארבעה חודשים לאחר קבלת המנה האחרונה של Givlaari. נבדק אחד חווה תסחיף ריאתי לאחר 26 חודשי טיפול, ו-26 מנות טיפול. טיפול בתכשיר Givlaari יכול להביא להיפרהומוציסטנמיה, אשר יכול להוביל לתסחיף ריאתי. ייתכן והיה קשר בין הטיפול ב- Givlaari לתסחיף ריאתי. אז זה הכול מבחינת המחקרים. אני רוצה לצטט חלקים מחוות דעת של ד"ר X, ממרפאת פורפיריה ממרכז רפואי X. "התקפי פורפיריה מופיעים רק במיעוט נשאי המוטציה, ועשויים להופיע בעקבות טריגרים המגבירים את הפעילות האנזימטית, אשר מובילה לסינתזה המטבוליטים ALA ו- PBG. מבין הטריגרים הרבים ניתן למנות נטילת תרופות מסוימות, דיאטה חריפה, צריכת אלכוהול ושינויים הורמונליים הקשורים למחזור החודשי. לא בכל התקף ניתן לזהות טריגר ברור. החולים סובלים מתסמיני המחלה גם בין

ההתקפים", זה מופיע אצלכם בעמוד 11, חוות דעת. "לרוב יופיעו כאבי בטן, חרדה, עייפות ובחילות. בטווח הארוך החולים יכולים לסבול מכשל כלייתי וסיכון מוגבר לדילולים בכבד, יתר לחץ דם, פגיעה עצבית, הפרעות פסיכיאטריות, חרדה ואובדנות. אבחון התקף נעשה בעקבות תסמינים אופייניים ורמת PBG גבוהה בשתן, במעבדה הארצית לפורפירינים, הממוקמת בבית החולים X. בבית חולים גם פועלת מרפאה ייעודית לטיפול בחולי פורפיריה, ולאחר כל מקרה אבחון אנו יוצרים קשר עם רופא מטפל ובונים יחדיו תוכנית טיפול, ולאחר מכן מוזמן למעקב במרפאותינו. הטיפול המקובל היום בהתקף הינו נטרול הטריגר שהוביל להתקף, אם נמצא, טיפול במתן המין אשר גורם להפחתה בייצור ALA, ובהדרגה לשיכוך התסמינים, טיפול במשככי כאבים אגרסיביים ואיזון של ההיפונתרמיה. להבדיל מהטיפול האקוטי, הטיפול הכרוני מבוסס בעיקרו על הימנעות מטריגרים אשר עלולים להוביל להתפרצות התקף, בשילוב נטילת משככי כאבים. עבור אחוז קטן מאוד של החולים, אין די בגישה זו, והם ממשיכים לסבול מהתקפים חוזרים. לחולים אלה נדרשת התערבות אגרסיבית יותר, כדוגמת מתן GNRH בנשים, על מנת להביא לנסיגה של המחזור החודשי, או שימוש בעירוי של המין כאמצעי פרופילקטי העלול לגרום לתופעות לוואי חמורות, ובנוסף עשוי בטווח ארוך להשפיע על מסלול סינתזת ה-H, ובכך עלול לגרום להתפתחות של תלות בעירוי. אלטרנטיבה אחרת במקרי קיצון הינה השתלת כבד. המחלה עצמה נדירה, עם שיעור נשאות ל-AIP הנאמד ב-1:50000. העובדה שמרבית הנשאים לא חווים התקף, מעמידה את שכיחות המחלה ההתקפית כנדירה ביותר. נוסף על,

דובר : סליחה, יודעים כמה שכיחות המחלה ההתקפית? זה מה שמעניין.

דובר : כן, בערך 1 עד 10 אחוז, וגם לא תמיד התקפים קשים.

דובר : אחד לחצי מיליון.

דובר :

"נוסף על נתוני המחקר שהובילו לאישור התרופה, התפרסמו עדכונים נוספים מתוך מחקר פאזה 3 ב-Givlaari, תוצאות מעקב עד שלוש שנים. מדובר במחקר מבוקר, פלצבו, double blind, אשר בחן את בטיחות ויעילות הטיפול ב-Givlaari ב-94 חולי פורפיריה אשר סבלו מהתקפים חוזרים. המעקב מול קבוצת הפלצבו נמשך שישה חודשים, ולאחריו שלב ארוך טווח של 30 חודשים נוספים. הנתונים העדכניים מהמחקרים מחזקים את הביטחון ביעילות הטיפול באוכלוסיית החולים אשר חווים רצף של התקפים חוזרים. לאורך תקופת המחקר נשמרה מגמת הירידה בשיעור ההתקפים החריפים, כאשר בתום תקופת המעקב נרשמה ירידה משמעותית של 96% בשיעור ההתקפים השנתי אצל חולים אשר התחילו את המחקר בקבוצת הטיפול. פרופיל הבטיחות של התרופה בסך הכול טוב, עם שכיחות גבוהה של תגובה נקודתית להזרקה. בין תופעות הלוואי המשמעותיות אפשר למנות עלייה באנזימי כבד וירידה ב-GFR, בדרך כלל כתופעות חולפות. המטופלים בתרופה מציגים בדרך כלל עלייה ברמות ההומוציסטאין בדם, כנראה שזו הסיבה לתסחיף ריאתי, ולכן המענה הנדרש הוא נטילה קבועה של תוספי ויטמינים מקבוצה B. בשנה האחרונה יש הבנה טובה יותר של השפעת התרופה על מהלך המחלה, וכן לגבי התאמת משטר הטיפול באופן פרטני בהתאם לתגובה לטיפול. נתונים שנאספו בשנה האחרונה בין היתר מצרפת ומשוודיה, מחזקים את הגישה לפיה הטיפול בתרופה מיועד לתקופה מוגבלת, ולאחר מספר חודשים של טיפול אחת לחודש, ניתן להתחיל ולרווח בהדרגה את מועדי הטיפול עד להפסקה תוך ניטור של רמות ALA בשתן. הדיווחים מאוד מעודדים, מכיוון שהם מצביעים על כך שחולים נותרים יציבים גם לאחר שהפסיקו את הטיפול עם התרופה. עם זאת, חשוב לציין כי בעוד הטיפול מיועד למטופלים עם התקפים חוזרים בלבד, יעילות הטיפול כפי שבאה לידי ביטוי גם ברמה נמוכה

ויציבה של רמות ALA בשתן, עולה ככל שהטיפול בתרופה מתחיל בשלב מוקדם יחסית, כאשר החולה נחשף לתקופה קצרה יותר לטיפול בהם, והחולה סובל ממספר קטן יחסית של התקפים חריפים. לכן חשוב שהטיפול יהיה נגיש באופן מיידי עבור חולה אקוטי נוסף שעשוי להופיע בשנה הקרובה עם התקפים חוזרים. כיום מטופלים במרפאתנו שני חולים שמקבלים את התרופה, לאחר שסבלו מחמישה-שישה התקפים חוזרים משמעותיים שדרשו אשפוזים, כולל בטיפול נמרץ, ופגעו קשות בבריאותם ובאיכות חייהם. החולים האלה התחילו טיפול בתחילת 2020. בסוף 2020, סליחה, באוקטובר. מבחינת משטר הטיפול, שני המטופלים קיבלו זריקה מידי חודש למשך שלושה עד ארבעה חודשים, ולאחר מכן החל ריווח הדרגתי של הזריקות תוך מעקב אחר היציבות ברמות ה-ALA בשתן. הטיפול בתרופה הפסיק לחלוטין את ההתקפים החריפים, ושינה את חייהם מקצה לקצה. התרופה החזירה להם את החיים הנורמטיביים שהיו להם בעבר. מטופלת אחת בת 19 שלא סיימה בגרויות עקב מחלתה, חזרה לתפקוד מלא, משרתת בצה"ל כמתנדבת, ומטופל בן 34 שהפסיק לעבוד ונזקק לקצבת נכות, חזר לעבודה. שניהם, כאמור, מקבלים טיפול כעת רק אחת לכמה חודשים, עם תקווה להמשיך ולרווח בין הטיפולים עד להפסקת הטיפול כליל, עם המשך מעקב בלבד ושמירה על אורח חיים המבוסס על הימנעות מטריגרים אפשריים. תקווה זו מבוססת הן על ניסיון מרכזים נוספים בעולם, וכן על הידע המצטבר מן העבר, שמטופלים שנחלצו מתקופה של התקפים חוזרים חזרו לחיים נורמטיביים ללא טיפול. מבחינת ניסיון בעולם, התכשיר רשום בארצות הברית למבוגרים, ובאירופה מגיל 12 ומעלה, כמו כאן. לפי ההנחיות המעודכנות של האיגוד האמריקאי להמטולוגיה משנת 2020, לאבחון ולטיפול ב-AHP, גיבוסירן מוזכר כאופציה טיפולית למניעת התקפים חוזרים של AHP. ה-NICE, שהוא גוף ציבורי באנגליה שמבצע הערכות טכנולוגיות כלכליות, ובעצם נותן המלצות למימון ציבורי, ממליץ על

גיבוסירן למימון ציבורי למחלת AHP. יש המלצה בדירוג גבוהה של ועדת האס בצרפת למימון ציבורי, הוועדה העניקה לתכשיר דירוג 2 ASMR, כלומר, שהתכשיר מביא לתועלת גבוהה ומשמעותית עבור חולי פורפיריה כבדית חריפה. בגרמניה ההמלצה של ה-GBA, הרשות הגרמנית להערכת טכנולוגיות, התכשיר Givlaari קיבל דירוג גבוה, והמלצה למימון ציבורי. התכשיר ממומן ציבורית גם באיטליה. זה הכול.

דובר : למה אין דירוג?

דובר : אנחנו נצרף עוד מיקרופון שירוך בין החברים, ואחד שיישאר פה. אנחנו נדאג לישיבה הבאה ליותר,

דובר : בוקר טוב, שאלתי למה אין דירוג של מומחים.

17

דובר : בגלל שיש מרפאה אחת בארץ, ורופא אחד בארץ שמתמחה. אז רק אנשי הכבד ביקשו לא לדרג, הן מבינים בזה פחות, ובגלל זה גם הקראתי את חוות הדעת שלו, שהיא מאוד חשובה, כי הוא אחד המומחים הגדולים בארץ. היחיד.

דובר : אז זה שנה ראשונה שזה עולה בסל?

דובר : לא, זה עלה גם בשנה שעברה וגם לפני שנתיים, ודורג בדירוג שהמשיך לשלב הבא, ותיכף אנחנו נגיד כמה מילים לגבי הדירוג הזה. ויחד עם זאת, בדירוג הסופי, כאשר היינו צריכים להתכנס לתקציב שהיה לנו, אז זה לא עבר. אני רוצה להגיד משהו לטובת החברים החדשים, השלב הזה, שהוא השלב בעצם בא ואומר מה דירוג החשיבות אל מה שקיים בסל. אנחנו לא מדברים כרגע על עלויות, מה שאנחנו כרגע עושים מבחינת הדברים, אנחנו כרגע דנים בעדויות המקצועיות הרפואיות שיש, ולפי התועלת הקלינית ביחס למה שנמצא בסל, נותנים דירוג מאפס ועד עשר, כאשר זה מתחלק לקטגוריות, A זה הדירוגים הגבוהים ביותר, A10 זה הצלת חיים בלתי מעוררת וכולי וכולי, ואחר כך זה

יורד ל-B, A8, A9 זה קבוצת הביניים, יושב על 6 ו-5, 4 ו-C, שזה 3 עד 0, זה בעצם דברים שאין מקום להכניס אותם לסל. אז אנחנו ניתן לזה דירוג, אחרי שנקיים את הדיון ניתן לזה דירוג. כל הדירוגים, כמו אמרתי, מפורסמים באתר האינטרנט, וכל מי שרוצה יכול לערער עליהם בצורה מנומקת כמובן. ובנוסף לזה, לאחר מכן רק מה שמקבל דירוג גבוה, בשנים האחרונות רק מה שקיבל A8, A8/9 או בקשות מיוחדות של חברי הוועדה, המשיך לשלב הבא. זאת אומרת, זה השלב הראשוני שבו אנחנו מעריכים את הטכנולוגיות, הן עוד לא מתחרות אחת מול השנייה, רק לראות איפה הן עומדות אל מול מה שקיים היום בסל. האם השתכנענו מבחינת ה-evidence שזה משהו שבאמת יביא תועלת, וה-evidence הוא מספיק חזק כדי שהוא יוכל להמשיך לשלב הבא.

דובר : אפשר לדעת מה היה ב-, אמרת ששנתיים זה היה.

דובר : כן, אני יכולה להגיד אבל אני הייתי שמחה שלא. בלי הטיות.

דובר : אני חושב שפה זה מקרה מיוחד, בגלל שזה אדם אחד שהוא כל כך מומחה, ו-,

דובר : כן, אבל יש לנו פה את ה-evidence, שאנחנו מסתכלים, יש לנו מחקר אחד גדול על פאזה שלישית, על 94 נבדקים, ויש real world evidence שאתם צריכים להתרשם ממנו. בבקשה X.

דובר : רק שתי שאלות הבהרה, ואני אסביר לה אני שואל אותן, כי, אני מנסה רגע להבין מה בדיוק אנחנו מדרגים פה. אחד, להבין האם אנחנו מדרגים רק מי שעבר התקפים, וראיתי שכן, אבל מצד שני המומחה אומר, היחיד שיש, אין לי דעה אחרת, אומר לאו דווקא לכלול את הקריטריון הזה בתור קריטריון מכליל, אז תסביר לי מה אני מפספס.

דובר : רק מי שעובר התקפים.

- דובר : אני יודע, אבל X, בהמלצות שלו אין פה את ה-, מה שאני מבין,
- דובר : לא.
- דובר : אז איפה? תראי לי.
- דובר : בפירוש התרופה היא ניתנת רק, אפילו בקריטריונים שלו, אם תסתכל בקריטריונים שלו לקראת הסוף,
- דובר : עמוד 5.
- דובר : אני מבין, אבל רק תסבירי לי,
- דובר : כתוב בפירוש, גם התרופה עצמה רשומה ברוב המקומות בעולם עבור התקפים חוזרים.
- דובר : אני אנסה לענות ל-X, שניה, אני חושבת שאני מבינה למה הוא מתכוון. אנחנו מגישים לכם עם הבקשה המקורית של המציעים. זה לא אומר שמה שאנחנו כוועדה מחליטים לדרג זה מה שמוצע. אם אנחנו תוך כדי הדיון ותוך כדי המידע שנאסף, כמו הגדרות חדשות ש-X מציע, נראה לנו יותר הגיוני, יש לנו את כל היכולת להגיש,
- דובר : אז זה מה שאני שואל אתכם כאנשים מומחים ממני בעולמות הרפואה, זה אחד להבין איפה עומד הפער הזה בין מה שאנחנו הגשנו, לצורך העניין, מה שעומד לפנינו, לבין מה שהוא אמר, שאני לא מוצא את זה שם, ויכול להיות שאני לא קורא אותו נכון.
- דובר : עמוד 15 למטה, סעיף 4 הקטן.
- דובר : יש לך המלצות וקריטריונים לאוכלוסיית החולים, זה קריטריונים שהוא כתב. והוא בפירוש כותב, רק כאלה שחוו ארבעה התקפים.

- דובר : צודקת, אני לא ראיתי, תודה.
- דובר : יש סיבה, יש סיבה, כי יש חולים במחלה שלא חווים התקפים או שחווים התקפים קלים.
- דובר : אז אני רק אגיד, הוא אומר ארבעה התקפים, הם אומרים שניים. זה סתם לשים את זה רגע לדיון?
- דובר : ארבעה התקפים בשנה או שניים בחצי שנה.
- דובר : אה, הבנתי, אוקיי, תודה רבה. תודה, הסברת לי, תודה על ההבנה.
- דובר : הוא אמר שדרשו אשפוז, גם הוא כתב שדרשו אשפוז.
- דובר : מעולה, הבנתי, תודה.
- דובר : מעבר לסוגייה הפרטנית של מספר התקפים, השאלה העקרונית של X זה אם יש לנו את הפררוגטיבה לעשות שינוי במה שנאמר.
- דובר : לא, זה אני מבין שכן, ענית לי בצורה מאוד ברורה. השאלה השנייה שאני מנסה להבין, זה משטר הטיפול שאנחנו מכניסים, או מועמד להיכנס לסל, מהו בדיוק? כי מה שאנחנו רואים פה במחקרים, לפי מה שאני מבין מהם, זה שגם הפלצבו אחרי מספר חודשים זה צונח דרמטית, ולכן יכול להיות יהיה לזה, אני מניח שיהיה לזה גם ביטוי בשלבים הבאים של עלויות, לכמה זמן אנחנו מאשרים את השימוש בתרופה הזאת.
- דובר : נכון. אז באמת בהתחלה היה נראה שהתרופה נותנים רק פעם בחודש, ולא ידעו מה הולך להיות עם זה, וכבר יש ניסיון של כמה שנים גם בצרפת וגם פה בארץ, ד"ר X מטפל בצורה של ריווח, זאת אומרת, בהתחלה, בארבעה חודשים הראשונים הוא נותן פעם בחודש, ואז אם הוא רואה שיש רמות יציבות של ALA, הוא עושה בדיקה כל חודש מה רמות ה-ALA של אותו מטופל, ורק

אם הן עולות הוא נותן עוד טיפול. אז כרגע הגישה היא שכן לרווח את הטיפול,
אבל זה תלוי בן אדם.

דובר : אני רק אומר, אין לזה ביטוי.

דובר : נכון, אז באמת בשלב של עלויות אנחנו נצטרך לעשות איזשהו ממוצע, לחשב
לפי חוות דעת שנקבל גם ממנו וגם מהמטופלים פה בארץ, ואנחנו נעשה את
החישוב מה תהיה העלות הממוצעת עבור מטופל.

דובר : תודה.

דובר : תשמעו, זו מחלה מטבולית, אין טיפול שמרפא אותה. כאן הניסיון הוא על
שנתיים, ויש מחקר על שלוש שנים. צריך להניח שמי שיקבל את זה יקבל כל
חייו. בעצם הקריטריונים כבר הוגדרו, אנחנו לא עוסקים בזה כרגע. יש שם
הרבה אלמנטים, זה, מהגישה שטיפלו בטריגרים וזה לא עזר. יש כבר איך
לצייר, אם רוצים, איך לצייר את הקריטריונים שלנו בסל מי יקבל, כבר רשמתי
לעצמי, אבל זה לא הדיון כרגע. אין להניח שמדובר פה בטיפול שייגמר. יש
להניח במחלה מטבולית, שמי שלקה במחלה בצורה מספיק חמורה כדי לקבל
X (לא ברור) יקבל את זה כל חייו. אולי ריווח ועם השגחה אישית וכן הלאה.
אז כשנגיע לזה נחשב את זה לכל החיים.

דובר : איך אתה מתרשם מה-evidence ומה הדבר?

דובר : ה-evidence מרשים, כיוון שכל פנימאי חשב על המחלה הזאת 2000 פעם,
ואבחן פעם אחת אולי, במקרה הטוב. אבל כשהוא אבחן את זה, זה היה חולה
שמאוד סבל מהרבה תופעות לוואי, חלק מגיעים אליך. וזו מחלה שלפי מה
ששמעתי היום ומה שקראתי אתמול, היא די נדירה, ואנחנו מדברים פה על
בערך אולי 15 חולים במדינת ישראל, שמהם 2-3 מגיע להם הטיפול הזה,
יגיע לשלב הבא. כרגע אני מתרשם ממנה, מבחינתי היא בטח ב-A.

דובר : אוקיי, בבקשה X. סליחה, אנחנו נערך עם מיקרופונים לפעם הבאה יותר נכון.
כן.

דובר : טוב, לי גם יצא, אני מכיר חולה כזאת, בחורה צעירה שגמרה את החיים פשוט.
על אף שקיבלה את הטיפול, אבל אנחנו רופאים ואנחנו משתדלים להיות אנשי
מדע ואנחנו מתייחסים לחולה בודד. אז מי שהתלבט, מדובר במחלה מאוד
מאוד קשה, שבטח אנחנו בוועדה מתייחסים אל מול תקציב שיעמוד לרשותנו,
אבל יש גם הוצאות לא ישירות. מדובר ב-, אנחנו מדברים על כסף, אם אנחנו
מדברים על בני אדם, כי אנחנו מדברים על בני אדם, אז מדובר במישהו שלא
מתפקד ולא יצרני וכולי, ועולה הרבה מאוד כסף למערכת הבריאות, אשפוזים
וכולי. מערכת הרווחה, זה יכול להגיע גם לשם. נכון, מדובר במיעוט החולים,
ולכן אני אהבתי את ההמלצות של X בכך שהוא, יכול להיות שהוא אפילו ההי
קשוח מידי, יכול להיות שבאמת צריך להיות יותר נדיב. ארבעה התקפים
בשנה, למה ארבעה, למה לא שניים? אבל בסדר, אפשר כמובן לדבר על זה.
ואם אנחנו סלקטיביים, אנחנו בוחרים באמת את החולים הקשים עם התקפים
משמעותיים ובעצם מאפשרים להם לחזור לחיים, ומדובר על מספר קטן מאוד
של חולים, אני חושב שזה, ועם התוצאות שאנחנו רואים אני חושב שזה מאוד
ראוי שנחשוב על הטכנולוגיה הזאת, ואני חושב שצריך לדרג אותה גבוה.

דובר : מי רוצה לדבר, X, יש עוד מישהו שרוצה להתבטא? נהדר.

דובר : אני חושבת שכל הקבוצה הזאת של תרופות היא בעצם עונה על ההגדרה
precision medicine, יש לנו פה בעיה, יש לנו תרופה שמטפלת בבעיה באופן
ספציפי. גם אם המחלה הזאת אין הרבה ניסיון, שלוש שנים, אבל אותה
טכנולוגיה במחלות אחרות יש יותר זמן, וללא ספק הם הוכיחו את עצמם
במיוחד שזה הולך ומתביית לכבד. השנה האחרונה למדו שאפשר גם להפסיק
את התרופה, יש לנו מידע נוסף לעומת שנים קודמות, או ירידה בתדירות. אז

המשקל של פעם בחודש ואחר כך נרד פעם בשלושה חודשים, ראינו את זה גם ב(לא ברור). ההשפעה הקלינית היא מרשימה ביותר, שיפור בתלונות הקליניות ובאיכות החיים. זאת אומרת, פה אנחנו מטפלים גם באיכות וגם במחלה וסיבוכיה. ולכן אני גם חושבת השנה שצריכה לקבל דירוג מאוד גבוה, ולהציע את זה אחר כך, אבל ללא ספק.

דובר : אני מסכים עם X, יש בלימודי רפואה במקום שפורפיריה מקבלת, זה תמיד מאוד גבוה, גם בבחינות. זה מאוד נדיר אבל אני מסכים עם מה שנאמר. אני חושב שה-evidence כאן הוא evidence חזק, ואני גם בעד לדרג את זה במקום גבוה. עם ההגדרות שהוגדרו כאן.

דובר : יש לי רק שאלה קטנה, אני ראיתי שבארצות הברית זה רשום למבוגרים, ופה ההמלצה היא מגיל 12.

דובר : השאלה היא על סמך מה רשום בישראל? הרישום בישראל הוא על סמך אירופה. אירופה, אם שמת לב, אז ה-EMA רשמה את זה החל מגיל 12. אנחנו נוהגים לפי הרישום במדינת ישראל, ולכן הרישום במדינת ישראל זה מגיל 12 ואילך. רשויות רגולטוריות שונות בעולם נותנות הגדרות שונות, כל אחת עם השיקולים שלה ותפיסות העולם שלה. אבל אנחנו הולכים עם מה שרשום בארץ.

דובר : העניין הוא שאני לא ראיתי במחקרים, המחקרים התייחסו ל-,

דובר : אני אבדוק את זה.

דובר : אני לא,

דובר : רשום ממוצע גיל הנבדקים היה בין 30 ל-40.

דובר : זהו, לא ראיתי שיש מחקרים שמתייחסים לגילאים של 12 עד 18, אבל אולי פופסתי.

דובר : אני אבדוק את זה, אני אחזור אליכם.

דובר : אוקיי. מעבר לעובדה ש-X תבדוק וכמובן תיתן את התשובה,

דובר : אני בעד A8/9.

דובר : אז זהו, אז רציתי להגיד שמההתרשמות שלי מבין החברים ובמסגרת מה שאנחנו בדרך כלל נוהגים לתרופות מהסוג הזה, ההגדרה שמתאימה לזה זה A8/9, אז אם מקובל על כולם זה מדורג A8/9.

דובר : עם הכוכבית של הגילאים.

דובר : אוקיי, אז אנחנו מדרגים A8/9, אנחנו נעדכן אתכם לגבי גילאי הילדים, ואז בשלב הבא אם תרצו לשנות את ההגדרה, אבל כרגע אנחנו ממשיכים עם זה מגיל 12 ואילך, בהתאם לרשום במדינת ישראל.

דובר : שאלה טכנית.

דובר : כן.

דובר : האם מותר לנו, כאילו, לגיטימי, לדון למה זה לא עבר בשנים קודמות? למשל סתם הערה כללית, האם זה לא עבר בתעדוף סופי יחסי? או שלא היה ניסיון?

דובר : שנה שעברה הוא גם קיבל דירוג A8/9, הוא עלה להמשך, היה מיליארד וחצי, היינו צריכים לרדת ל-500.

דובר : זהו, בתעדוף הסופי.

דובר : לא עבר בתעדוף הסופי. צריך להזכיר גם שיש פה טכנולוגיה שמידע לגביה מצטבר. מה שאתם רואים השנה, אנחנו ראינו שנה שעברה שנה וקצת, השנה

כבר יש שנתיים ושלוש, אז ככה שגם המידע הזה הוא מידע שמצטבר, והוא evidence שחשוב. היום גם בנושא של real world evidence, ולדעת איפה הדברים עומדים. אז לכן הדבר הזה. אז אני חושבת שאנחנו בשלים לעבור לטכנולוגיה הבאה?

דובר : כן, יש לי תשובה לגבי הגיל, גיל 12 ומעלה המחקר כלל.

דובר : וכמה היו מגיל 12?

דובר : זה אני צריכה לבדוק בפירוש כמה, אבל כאן היא מטופלת בארץ מגיל 17, זאת אומרת, גם פה בארץ הייתה מטופלת מתחת לגיל 18. המטופלת שהייתה פה בארץ היא בת 17, וגם במחקר הוכללו מגיל 12 ומעלה. אני יכולה לברר בדיוק כמה היו באיזה גילאים.

דובר : אבל האם זה מניח את דעתך, X?

דובר : כן.

דובר : אז אנחנו לא נחזור. במידה ויהיה את המידע אז אנחנו נעביר, אבל כרגע זה עולה הלאה מגיל 12 ומעלה. אוקיי, בבקשה.

דובר : התכשיר הבא הוא Bylvay, עמוד 19 למי שמשתמש בספרים. האמת שזה גם מופיע בקבצים. בבקשה X.

דובר : אוקיי, אז התכשיר הבא נקרא Bylvay, החומר הפעיל נקרא Odevixibat. שומעים אותי ככה?

דובר : כן.

דובר : לטיפול במחלת PFIC, כולסטאזיס תוך כבדי מתקדם, מגיל 6 חודשים ומעלה. מחלת ה-PFIC, Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, או בעברית

כולסטאזיס תוך כבדי משפחתי מתקדם, היא קבוצה של מחלות תורשתיות אולטרה נדירות, אשר נגרמות על ידי מוטציות בגנים, אשר מקודדים לחלבונים שבאים לידי ביטוי בעיקר בתאי כבד על פני הממברנה שפונה לתוך החלל. בכל צורות המחלה יש פגיעה בייצור והפרשת מלחי המרה בכבד, ותחילתן בגיל הילדות. בכולן נגרמת הצטברות מלחי מרה בתוך הכבד, ובהתאם הסימפטומים, בסיבוכי המחלה הם סובלים מהצטברות זו אשר נקראת כולסטאז. הצטברות מלחי המרה בכבד יכולה להביא לכולסטאזיס קשה אשר יכול להוביל לכירוזיס של הכבד ולאי ספיקת כבד. החולים במחלה סובלים מסימפטומים פיזיים רבים ונמצאים בסוציאציה לתמותה מוקדמת וירידה באיכות החיים. אחד הסימפטומים הקשים במחלה הוא פרוריטיס, גרד קשה אשר יכול להוביל לירידה קשה באיכות החיים ועד לצורך בהשתלת כבד. אבחון המחלה נעשה על ידי שילוב של סימנים קליניים כגון גרד קשה ובלתי נפסק, יחד עם בדיקות מעבדה, בדיקות הדמיה של דרכי המרה, בדיקות אולטרסאונד ולעתים גם ביופסיה, כדי לבדוק את המאפיינים ההיסטו-פתולוגיים בכבד, ובדיקה גנטית, שהיא האמצעי היחיד לאישור המחלה ולגילוי בין הסוגים השונים שלה. נכון להיום אין טיפולים אפשריים לטיפול במחלת ה-PFIC. אפשרויות הטיפול מוגבלות לטיפול תרופתי שאינו רשום, טיפול off label, תרופת UDCA להאצת זרימת המרה בכבד, (לא ברור) אשר מאיץ הפרשת מלחי מרה מהכבד, וכולסטראמין שקושר את מלחי המרה ומונע את ספיגתם חזרה מהמעי לכבד. ודרך זו מקלה במידה מסוימת על סימפטום הגרד. ישנן גם אפשרויות טיפול כירורגיות בדמות ניתוח שנקרא PEBD, שהוא ניתוח מורכב אשר מותיר את החולה עם שקית סטומה חיצונית כתוצאה מהניתוח, וכן ניתוח של השתלת כבד על כל מגבלותיו ומורכבויותיו, במקרים של התפתחות של סימני שחמת בכבד. השרידות בחולי PFIC אשר לא עברו התערבות כירורגית עומדת על 50% מתחת לגיל 10, ומתחת ל-10% בגיל

20. ממצא הממחיש את ההתקדמות המהירה ומסכנת החיים של מחלה זו. המחקר הראשי נקרא PEDFIC 1, מופיע אצלכם בעמוד 20, מחקר פאזה 3, כפול סמיות. נעשה על 62 ילדים עד גיל 16 אשר סבלו ממחלת PFIC מסוג 1 או 2, אשר סבלו מפרוריטיס ברמה 2 ומעלה במדד לגרד OBSRO, תקף אני אדבר על המדד הזה, ובעליה בחומצות מרה בסרום, הגדולות מ-100 מיקרומול לליטר בתחילת המחקר. לא הוכללו במחקר נבדקים אשר עברו ניתוח בחצי שנה האחרונה, או כאלה אשר עברו השתלת כבד. הילדים הורשו להמשיך בטיפול בתרופות להורדת רמת חומצות המרה ושיפור הגרד. הילדים חולקו בצורה רנדומלית לפי יחס של 1:1 לקבלת Odevixibat 40 מיקרוגרם או במינון של 120 מיקרוגרם או פלצבו, במשך 24 שבועות. פעמיים ביום בוצעה הערכה של מצב הגרד, בוקר וערב, על ידי מדד הגרד OBSRO. יש לכם למטה סבר קצר על המדד, זה מדד שמשמשים בו באופן נפוץ במחלות כאלה, יש לו סולם ערכים של 0 עד 4, כאשר 0 מסמל ללא גרד, ו-4 מסמל גרד קשה אשר מפריע גם בשינה. ירידה של ציון 1 במדד זה היא גם משמעותית. ב-primary end point, היו שני דברים בעצם, שיעור הנבדקים עם תגובה חיובית לפרוריטוס, ואמרנו שירידה של ציון 1 הוא גם משמעותי, ושיעור הנבדקים אשר חוו תגובה חיובית במדד חומצות מרה בסרום, שמתבטא בירידה של לפחות 70% מה-baseline, או רמת חומצות מרה בסרום של פחות מ-70 מיקרומול לליטר בשבוע ה-24. עוד נמדדו תפקודי כבד על ידי שינוי במדד AAT, השפעה על שינה רציפה, שינוי במדדי גדילה, ומספר החולים אשר עברו ניתוח להטיית דרכי מרה או השתלת כבד בתחילת המחקר. אם תסתכלו על ממצאי המחקר, לאחר 24 שבועות אנחנו רואים ששיעור הנבדקים אשר חוו תגובה חיובית לגרד עמד על 58% תחת טיפול ב-Bylvay, לעומת 30% בפלצבו. שיעור הנבדקים אשר חוו תגובה משמעותית קלינית ברמות חומצות

מרה בסרום עמד על 43% תחת טיפול ב-Bylvay לעומת 0% בפלצבו. ממוצע השינוי מה-baseline ועד שבוע 24 ברמת הגרד עמד על 1.11- תחת הטיפול ב-Bylvay, לעומת 0.25 בפלצבו. ממוצע השינוי מה-baseline ברמת חומצות מרה בסרום עמד על 14.3- תחת טיפול ב-Bylvay לעומת עליה של 13.1 בפלצבו. אנחנו רואים את השיפור במדדי כבד. השינוי מה-baseline במספר הימים בהם הילדים היו צריכים עזרה בהרדמות, הייתה ירידה תחת הטיפול ב-Bylvay של 43%, לעומת ירידה של 3% בפלצבו. השינוי מה-baseline במספר הימים בהם הילדים ישנו יחד עם הוריהם או המטפלים, ירד ב-42% תחת הטיפול ב-Bylvay לעומת 5% בפלצבו. 49 מתוך 62 נבדקים סיימו 24 שבועות של מחקר. 11 נבדקים, 5 מקבוצת הפלצבו ו-6 מקבוצת הטיפול, עזבו את המחקר עקב חוסר תגובה ויעילות. נבדק אחד עזב את המחקר עקב חוסר היענות, מרחק גדול מהמרפאה. נבדק נוסף מקבוצת הטיפול ב-Bylvay עזב את המחקר עקב תופעת לוואי של שלשולים. גילם הממוצע של הילדים היה 3 שנים וחודשיים. שינוי בגרד ורמות חומצות מרה הורגשו כבר משבוע 4 מתחילת הטיפול. טיפול ב-Bylvay הביא לירידה במדדי AAT ולשיפור תפקודי כבד. אף אחד מהנבדקים לא היה מועמד לניתוח להטיית דרכי מרה או להשתלת כבד תוך כדי המחקר. שיפור גדול יותר באיכות השינה נצפה בקבוצת הטיפול ב-Bylvay בהשוואה לקבוצת הפלצבו. בין שבועות 21 ל-24 לטיפול נצפתה ירידה של 43% בילדים אשר היו צריכים עזרה להירדם בהשוואה לירידה של 3% בקבוצת הפלצבו. חוץ מזה אני שמתי לכם פה מאמר שלא פורסם עדיין, מסוג 2 PEDFIC. זה מחקר שבעצם הכליל 27 נבדקים מהמחקר הראשון שדיברתי עליו, ונבדקים חדשים, ומה שהוא מחדש בעצם זה טיפול לטווח ארוך של 72 שבועות. אז כמו שאמרתי, הוא הוצג בכנס והוא עוד לא פורסם, ואני אתייחס רגע לתוצאות שלו. 27 נבדקים אשר התחילו

במחקר 1 PFIC סיימו 72 שבועות של מחקר, בנוסף הצטרפו נבדקים חדשים לשלב המחקר הפתוח בשבוע 24. ממצאי המחקר מלמדים כי Bylvay הראה יעילות מתמשכת לטווח ארוך של 72 שבועות מבחינת מדדי גרד, שמירה על רמות חומצות מרה נמוכות, שיפור בתפקודי כבד, שיפור באיכות החיים ובאיכות השינה. תופעות הלוואי היכללות אשר מצאו, היו שלשול, זיהומים בדרכי הנשימה העליונות ועליה בחום גוף. לא נצפו מקרים של הפסקת טיפול עקב תופעות לוואי הקשורות לתרופה. זה מבחינת המחקרים. בעמוד 24,

דובר : אין לך מחקר נגד כולסטיראמין, נכון?

דובר : מה?

דובר : המחקר הוא נגד פלצבו, לא נגד כולסטיראמין.

דובר : לא, אבל המחקר כולל נבדקים שטופלו, וחלקם עדיין מטופלים בכולסטיראמין, והתרופה הזאת היא קו שני, מבקשים אותה בעצם אחרי מיצוי של התרופות הכביכול פשוטות יותר, כמו כולסטיראמין. אז יש פה מחקר, אפילו כתוב, מצוין כמה מהם עדיין מקבלים את הכולסטיראמין תוך כדי המחקר.

דובר : זה head on.

דובר : רגע, בוא נראה, כן, 81% טופלו במקביל ב-UDCA, ו-66% טופלו בריפמפיצין.

דובר : אבל יש לנו מידע כמה מהם, באמת בשביל ההתוויה המבוקשת? כי ההתוויה היא אחרי מיצוי ושהם מסיימים את הטיפול.

דובר : כמה ילדים יש?

דובר : בסופו של יום אנחנו לא מכניסים את התכשיר, נכון, והשאלה של X מצוינת, כי יש תכשיר בסל, צריך להראות עליונות על מה שיש בסל.

- דובר : בוודאי שיש לנו תשובות כאלה, אני חושבת שזה לא בשלב הזה. X, תגידי אם בשלב הזה אנחנו מדברים על מספר נבדקים,
- דובר : לא, לא, לא מספר, אני אומר במחקר, ב-evidence.
- דובר : הוא שואל רק במחקר כמה מתוכם,
- דובר : ב-evidence כמה.
- דובר : כן, 81% טופלו במקביל ב-UDCA ו-61 טופלו בריפמפיצין, זה אומר שהם נכשלו, על התרופות האלה. הם כשלו בעצם.
- דובר : ההמלצה פה היא גם מסוג קו שני בעצם.
- דובר : יש עוד משהו, רגע, X את סיימת?
- דובר : כן, אני רוצה להקריא חלק מחוות דעת של פרופ' X, מיחידת כבד ילדים, מרכז רפואי X. "PFIC מסוג 1 וסוג 2, באים לידי ביטוי כבר בינקות עם צהבת מוקדמת בילוד. בהמשך ילדים אלו מתחילים לסבול מתופעות משניות ופגיעה פרוגרסיבית בכבד. בנוסף לצהבת התינוקות סובלים מגרד קשה, כללי ובלתי פוסק, שלשולים, צהבת ועיכוב בגדילה. המחלה בדרך כלל פרוגרסיבית ומובילה לרוב כבר בעשור הראשון לחיים, פיברוזיס כבדי עד לשחמת ואי ספיקה כבדית. סימנים קליניים נוספים שיכולים להתלוות למחלה הם קומה נמוכה, הגדלת כבד וטחול ולעתים גם פגיעה בשמיעה. הגרד הוא כה קשה עד שמוביל לפציעות עוריות מתמשכות שפוגעות קשות באיכות החיים ונחשבות לסימפטום בולט וקשה של המחלה. עד 80% מהחולים סובלים מגרד קשה המוביל לפגיעה משמעותית בשינה, ירידה בריכוז, פגיעה בלימודים ואיכות החיים. הגרד הינו הגורם המשמעותי והעיקרי להשתלת כבד בחולים אלו, ומהווה גורם בכ-50% מהחולים המגיעים להשתלה. עד כה אין טיפולים

מאושרים לטיפול במחלת ה-PFIC, וילדים מטופלים סימפטומטית בלבד. לדוגמה, UDCA שאמורה לשפר את זרימת המרה בכבד, והריפמפיצין. תרופות אלו יעילות בחלק מהחולים, אולם אינן מטפלות במחלה עצמה. ישנן גם אפשרויות טיפול כירורגיות בדמות ניתוח שנקרא PEBD, שהוא ניתוח מורכב אשר מותיר את החולה עם שקית סטומה חיצונית כתוצאה מהניתוח. לבסוף, באין ברירה, החולים מגיעים להשתלת כבד, אשר אמנם יעילה מאוד אולם כרוכה בסיבוכים ועלויות משמעותיות. לציין שיש מקרים בהם המחלה חוזרת גם בכבד המושתל. עם כל זה, השרידות בחולי PFIC אשר לא עברו התערבות כירורגית או השתלת כבד, עומדת על 50% מתחת לגיל 10, ומתחת ל-10% מגיל 20. במהלך השנים טיפולתי במספר ילדים עם PFIC, עד כה חלק ניכר מהחולים הספיקו בשלב זה או אחר להשתלת כבד, הן בשל אי ספיקת כבד סופנית, או רק בשל גרד בלתי נשלט. במקרה אחר מצער המחלה חזרה לכבד המושתל, והילד בסופו של דבר נפטר. בעצם הגרד הוא רק מדד אחד לחומרת המחלה, אולם בהחלט משקף את פעילות הכבד ומצב הילד. לכן הבחירה של גרד בתור תוצר ראשי במחקר אינה משקפת רק גרד, אלא את המצב הכללי של הילד. שמחתי מאוד להיכלל במחקר על Bylway ולנסות לסייע לחולים אלו. גייסתי למחקר שלושה חולים, וחולה נוסף מקבל את התרופה שלא במסגרת המחקר. חולה נוסף מקבל במסגרת של תוכנית חמלה. בראייה פרטנית על החולים, השיפור בהם היה דרמטי. מתינוקות סובלים, בוכים כל הזמן, לא ישנים בלילה, עם אנזימי כבד גבוהים וחוסר עליה במשקל, הפכו לילדים בריאים. התרופה שיפרה את הגרד אצל הילדים, מה שהשליך עליהם ועל המשפחות. בהלימה גם בדיקות הדם השתפרו, עם שיפור בבילירובין וברמות מלחי המרה בדם. מרשים ביותר היה חציית עקומות הגדילה שלהם. מדד זה מראה שהתרופה לא רק מורידה את רמות מלחי

המרה אלא גם משפרת את המצב הכללי של הילדים ובעצם משנה את מהלך המחלה. כמובן שיש עוד צורך במעקב ארוך טווח, לענות על השאלה האם התרופה בסופו של דבר משנה את מהלך המחלה, ואת עניין השתלות הכבד בילדים אלה, אולם הסימנים הראשוניים מראים שאכן זה המצב." אני רוצה להתייחס למימון ציבורי של ה-NICE באנגליה שבעצם נתן המלצה חיובית למימון ציבורי של ה-Bylvay לטיפול במחלת PFIC. ה-SMC נתנו מימון ציבורי, בסקוטלנד, הם המליצו למימון ציבורי של שלוש שנים, בסופן ייבחנו כלל הנתונים שיתווספו לגבי התכשיר, ובתום תקופת הניסיון תתקבל החלטה בנוגע למימון ציבורי קבוע. וכמו שאמרתי, לפי המלצת פרופ' X, גסטרואנטרולוג ילדים, התכשיר מומלץ כקו שני לאחר מיצוי טיפול בשני תכשירים נוגדי גרד הכוללים (לא ברור). יש לכם את הדירוג, המלצה לדירוג בעמוד 27. דירוג האיגוד גסטרואנטרולוגיה ילדים דירג את התכשיר 1 מתוך 4.

דובר : חשיבות 1, מקובלות 2, וכללית 1.

דובר : אוקיי, בואו נפתח לדיון, בבקשה X.

דובר : אוקיי, כמה שאלות הבהרה. אחת, גם ההתוויה המבוקשת וגם הרישום הוא לגרד. זאת אומרת, ומצד שני רוצים להכניס את זה לגרד חמור וגרד, או, גרד חמור כנראה הוא חמור, אבל גרד הוא דבר מאוד סובייקטיבי, ולכן אני מאוד מהסס לקבל הגדרה של גרד חמור, וכנראה שבסופו של דבר נצטרך להבין שזה טיפול לכולם ולא בגרד חמור, אלא בכל גרד. זה דבר אחד. דבר שני, אני עדיין לא מצליח להבין מה המשמעות לטווח ארוך, כי להקל על הגרד זה נחמד, כנראה נשמע אחר כך גם כמה זה עוזר אבל זה לא רלוונטי כרגע, והשאלה אם אנחנו מטפלים פה טיפול סימפטומטי בגרד, או טיפול במחלה, שנותן גם תוצאות ארוכות טווח מבחינת הנזק הכבדי, וזה לא ברור לי גם.

- דובר : להבנתי הטיפול הוא סימפטומטי בגרד, נכון? הוא לא בא לתת מענה למחלה עצמה.
- דובר : כן, אבל,
- דובר : הוא אומר, יכול להיות שזה מוריד את המלחי כבד, אבל אולי,
- דובר : אז צריך לצאת מתוך נקודת הנחה שכרגע אין לנו נתונים.
- דובר : רגע, אחד אחד, כן. X, רצית להגיד?
- דובר : זה חשוב, זו נקודה חשובה, X. גרד, המומחים אומרים ש-50% מהילדים שהולכים להשתלת כבד זה בגלל גרד, ולא דווקא בגלל אי ספיקת כבד, ובגלל זה זה משמעותי פה.
- דובר : לא, בסדר, רק אני אומר שיהיה לנו מאוד קשה להגדיר את חומרת הגרד.
- דובר : X, בבקשה, אחרי זה X, אחרי זה X, עוד מישהו רוצה? אחרי זה X, כן.
- דובר : לדעתי זה מחקר מאוד מאוד חדש, נכון? הוא מחקר מלפני כמה חודשים. באמת השאלה של X של האם יש גם, אני לא יודע למה מקובלות 2 אם זה לא נמצא בהנחיות הקליניות בשום מקום, וגם בסקוטלנד שזה נמצא בפיילוט, וגם באנגליה ממליצים ה-NICE אבל יש איזה 1000 הסתייגויות שם, שזה תחת הסכם, תחת זה. אני תחת הרושם שזה נשמעת מחלה מאוד קשה, אבל תחת הרושם שצריך עוד משהו.
- דובר : לא בשל.
- דובר : אין לנו מידע כרגע לטווח ארוך למניעת השתלת כבד, זה נכון.
- דובר : אוקי, X בבקשה.

דובר : אני רק רציתי לציין בהקשר של הגרד, אני חושבת שכן יודעים להבדיל בין גרד סתם לגרד שעושה פציעות משמעותיות. הילדים בסך הכול ילדים קטנים ואפשר לראות אותם עם פצעים משמעותיים מצד אחד, אני בטוחה גם שאף אחד לא עושה, כלומר, אני בטוחה שבוחנים את זה כהתוויה להשתלת כבד יש להם את הכלים הקליניים להעריך את זה. אז אני לא מודאגת כל כך מההערכה הקלינית, למרות שכמובן היא יכולה לגלוש כי אנחנו מדברים על תרופה ביחס להשתלה. אני כן מתרשמת שיש לפחות עדות ראשונית לשינוי משמעותי לא רק בגרד, גם בגדילה של הילדים, יש פה תיאור שהוא משמעותי. אולי זה לא מספיק בשלב הזה, אבל זה לא רק הגרד שעובר.

דובר : אוקיי, X בבקשה.

דובר : אני מסכים עם X אבל עם מסקנה הפוכה. דווקא זה שהסקוטים והאנגלים, שהם ידועים בזהירותם בנושאים האלה, החליטו להכניס את התרופה הזאת, אמנם,

דובר : לפיילוט.

דובר : עם פיילוט זמנית לראות אם יש תוצאות, זה כן אומר משהו. גם ה-EU המליץ להכניס את זה גם באותו טווח. אבל יש כאן בעיה כי המחלה הזאת מחלה קשה מאוד, אבל מחלה איטית. אמנם כבר אפשר לאבחן את זה בילדים ממש בגיל מוקדם, אבל הנזק מצטבר, אנשים מגיעים לאי ספיקת כבד בדרך כלל בגיל התבגרות, 16-17, השתלות בגיל 26. זאת אומרת, הזמן שייקח להעריך אם הטיפול הזה באמת מונע השתלות הוא שנים רבות. ובינתיים, אם אתה לא נותן את הטיפול, אתה מפסיד. ילד שלא מקבל את הטיפול, אתה לא יכול להתחיל איתו אחרי 10 שנים ולקוות שזה ימנע לו את ההשתלה, כי הנזק כבר קרה והצטבר ויש לו כבר שחמת של הכבד. אז אני חושב שזה טיפול מאוד

מבטיח, למרות שאין לנו מספיק ניסיון, וייקח כאן 10 שנים לקבל את הניסיון המצטבר.

דובר : גם הניסיון לגבי הגרד זה 24 שבועות, זה מה שיש לנו מבחינת ה-data.

דובר : X, אחרי זה X, אחרי זה X. כן, בבקשה.

דובר : יש לי שתי שאלות, אחת ביחס ל-evidence, אולי לא הבנתי נכון, אבל יש בעמוד 21, יש כאן את הטבלה ואין קורלציה בין הממוצע השינוי ברמת חומצות רמה בסרום והירידה בגרד. אם אני הבנתי נכון. פשוט שני הדברים האלה לכאורה צריכים להיות קורלציה 1:1 וזה לא ככה בכלל, אם אני מבין נכון. אז אני מנסה להבין אם הם מנסים לטפל בדבר אחד ומקבלים תוצאה על דבר אחר לחלוטין. אני טועה?

דובר : זה שני מדדים שונים לגמרי, אבל כן יש קורלציה, זאת אומרת, אנחנו רואים, אם תסתכל על שורה מספר 2 בטבלת התוצאות, שיעור הנבדקים שחוו תגובה משמעותית קלינית ברמת חומצות מרה בסרום, אז אנחנו רואים ש-43% חוו תגובה, זה אומר שהייתה ירידה.

דובר : כן, אז מה זה 114-?

דובר : אוקיי, אז 114- זה אומר כמה ירד, מה הכמות שירדה ברמת חומצות המרה. אז הייתה ירידה של 14- תחת הטיפול, שזה טוב.

דובר : כשאני משווה את זה לפלצבו,

דובר : ובפלצבו הייתה עליה, ההיפך, שזה לא טוב, אנחנו לא רוצים.

דובר : לא, אני מבין את זה, אני פשוט אומר, אז איך את מסבירה שהיה ירידה ברמת הגרד גם בפלצבו וגם בזה?

דובר : לפעמים, רגע, אז קודם כל בפלצבו, הבנתי את השאלה שלך,

דובר : וההבדל כאן עם ירידה של 1 מתוך, 60%, יותר מזה, בזמן שהפלצבו ההבדל הוא רק 10%, משהו כזה.

דובר : נכון, אז קודם כל באמת במדד הגרד, אז תראה שבקבוצת הטיפול הייתה ירידה של יותר מ-1, נכון? יש שם 1.11-, שרק ממצא של יותר מ-1, לא פחות, זה ממצא משמעותי. ובאמת קורה שבקבוצת הפלצבו יש עדיין קצת תגובה, ואחנו רואים את זה גם בתוצאות אחרות, אבל כן יש הבדל ביניהם עדיין, הבדל יחסית גדול. זאת אומרת, 0.25 לעומת 1.11 במדד כזה, הוא יחסית גדול.

דובר : השאלה השנייה זה, אני גם כן, בעמוד 26 כתוב כאן, בעמוד 25 כתוב כאן שיש, מי שכתב את זה לפחות באנגלית, יש להם כל מיני In several assumptions the (unclear) possibly conservative הם אומרים שהמודלים שהם השתמשו בהם, זה אני חושב על מחקר הכי עדכני, הם פשוט לא יודעים חלק מהדברים שמסביב. ואני מעלה שאלה כאן, רציתי להעלות את זה גם כן ב-Givlaari, שוב, אני יודע שזה מאחורינו, אבל שוב, המודלים כאן הם, המודלים האקונומיים, הכלכליים כאן, הם לדעתי מאוד פרובלמטיים. אני לא שם מספר,

דובר : אני צריכה להגיד משהו על המודלים הכלכליים. ועדת הסל מקבלת מוועדת משנה שלה, שמורכבת מנציגי משרד הבריאות, קופות החולים ומשרד האוצר, את ההערכות הכלכליות, שיושבים עם אנשים שזה התחום שלהם, כל הנושא של הערכות כלכליות למה שאתם מקבלים פה החלטות. הערכות כלכליות והערכות היקפי חולים. כך שפה, בשלב הזה, אנחנו צריכים להתמקד אך ורק ב-evidence והאם זה צריך להמשיך הלאה.

דובר : לא, הוא דיבר על הקונומטריקה.

דובר : אני חושבת, X, שהתשובה היא משהו אחר. כשאתה רואה את חוות הדעת של ה-NICE או של ה-SMC, אתה מקבל כבר שקלול של העלות אל מול התועלת. בשלב הזה של הוועדה אנחנו לכאורה עוד לא יודעים את העלות. המודל הכלכלי מתייחס כבר לעלות-תועלת, כשאנחנו מדברים רק על התועלת. אני חושבת שזו גם התשובה לספקות או לשאלות שעלו כאן. אני מסכימה רגע עם X, שוועדת המשנה תצטרך לראות איך סיפור הגרד, הגרד החמור והקו שני בא לידי ביטוי בהיקפי החולים, ונראה לי שהתשובה תהיה שם. בישראל אנחנו לא מכניסים משהו לסל, או לא ידוע לי שעד היום הכנסנו משהו לסל והוצאנו אותו אחרי שלוש שנים, כמו שהסקוטים לכאורה בוחנים פה, ולכן אני חושבת שהתשובה למיעוט המידע אל מול הפוטנציאל יהיה תלוי בהסכם שהחברה, זאת אומרת, אני מניחה שאי אפשר יהיה להכניס את התרופה הזאת רק בהצהרת מחיר, יצטרך להיות כאן איזשהו הסכם כזה או אחר עם החברה, ונצטרך לראות מהו. כרגע אני חושבת שזה צריך לעבור, כי הטכנולוגיה כן מראה אפקטיביות מובהקת אל מול טיפולים אחרים. למרות שהמחקר לא בדק בהכרח קו שני, וכן מציעים, לפחות המומחים מציעים שזה ייכנס כקו שני. נשים את זה רגע בצד, כרגע אני חושבת שהיא צריכה להמשיך איתנו בדירוג של A8/9.

דובר : אוקיי, הלאה, בבקשה. X רצה, X, X ו-X. כן, X בבקשה.

דובר : טוב, יש פה קצת מורכבות בכך שמדובר בילדים קטנים. אני מודה שאני גם רופא ילדים ויכול להיות שיש פה אולי גם איזה נטייה בדעות שלי, אבל אני רואה לנגד עיני את אותם ילדים קטנים ואת המשפחות, איך הם מתמודדים, ילד שלא, שפשוט אין לו, זה מסובב את החיים 360 מעלות, ללא אפשרות לטפל, ללא בעצם פתרון. הגרד הזה הוא גרד בלתי נסבל, וגם כותבים ב-NICE בחוות דעת מדברים על השפעה חברתית, השפעה אישית, ואנחנו מצד שני

לא מציעים לילדים האלה שום דבר, אין לזה פתרון. אפשר לחשוב על מחלות מאוד מאוד קשות אחרות, שלהן יש לנו יותר נטייה, עכשיו, אם זה מחלה סרטנית או אחרת אין יותר נטייה. ופה מדובר באמת בגירוד מאוד מאוד חמור שיכול, בסופו של דבר המחלה עצמה מובילה עד להשתלת כבד, שאין יותר נורא, אנחנו מבינים שאנחנו מחליפים מחלה במחלה, והעסק הזה מאוד חמור. הילדים קטנים מאוד, כדי לקל תשובות לגבי ההשפעה של התרופה ארוכת הטווח אנחנו צריכים להמתין או להמשיך את המחקר הרבה מאוד שנים, ובינתיים אנחנו נוטשים מספר קטן מאוד של ילדים, והאמת היא שאני מדבר ואין לי תשובה טובה, כי צריך לתת פתרונות מדעיים אבל אנחנו קצת מתקשים, ומאידך, מידי להקשיח את הלב זה גם מאוד מאוד בעייתי במקרה הזה. צריך לחשוב על איזשהו משהו, על הסתכלות יצירתית כאן, כי אנחנו רואים כן שיפור במדדים האובייקטיביים במחקרים. ואנחנו מניחים שהשיפור במדדים האובייקטיביים גם יפחיתו את הצורך בהשתלת כבד, זאת אומרת, יראו הקלה במידת גרד ובסופו של דבר גם השתלת כבד. אז אני מודה שאני פה גם כן נוטה להיות מבית הלל, ולא בית שמאי.

דובר : X, X, X, עוד מישהו? X, כן, בבקשה.

דובר : בגילאים המאוד צעירים, וגם במבוגרים, גרד זה תלונה מאוד מאוד קשה. מפריעה לאיכות חיים, מפריעה, אנחנו יכולים לבטל אותה במבוגרים, ילדים בטח שלא. מדובר במחלה מאוד נדירה. אמנם זה רק מחקר לחצי שנה, אבל פורסם ב-Lancet אז הוא עבר בטח review גם מאוד מאוד קפדני על כל הנתונים. ואם אנחנו מחפשים דברים אובייקטיביים, חוץ מהנטייה לשיפור בגדילה ושינה טובה, גם טובה למצב רוח, יש ירידה ב-AAT גם בשבוע 12 וגם בשבוע 24. לעומת הפלצבו שדווקא פלוס 1.7. כלומר, מציינים תוך חצי שנה ירידה אובייקטיבית באיזשהו מדד כבדי גם קיים. גם לטווח הארוך, האם

הירידה הזאת בכולסטראזיס כן תעכב נגיד את ההשתלה בסופו של דבר, במקום גיל 20, 26, בגיל 40, יכול להיות, ונדע על זה לא בוועדה הזאת כמובן, אלא אחרי הפנסיה שלנו, אז אני חושבת שזה כן שווה את השיפור כרגע באיכות חיים, בתקווה שאולי יהיה דברים יותר אובייקטיביים. והתוצאות הן מאוד יפות. זה שהם ישנים לבד, ופחות מפריע להם, אני לא חושבת שזה פחות חשוב בגילאים האלה. אנחנו בסוף היום נגיע גם לחולי דיאליזה ונראה שהדעה שלי לא בדיוק אותו דבר, אבל נראה.

דובר : את מתייחסת לתכשיר שמיועד לגרד בחולי דיאליזה, שנגיע אליו אחר כך. על זה דיברת.

דובר : נכון, נכון, אבל שניהם לא שווים, וכל אחד נבחן אותו בתור תרופה נפרדת.

דובר : המחקר, דרך אגב, זה רק עד גיל 16. אין הפרדה כאן, ממה שאני ראיתי, בין הקטנים ו-,

דובר : יש לי עוד שאלה, התרופות שהן קו ראשון שמציעים, לדעתי הן off label, נכון?

דובר : כן.

דובר : האם זה לא מסבך אותנו גם אחר כך?

דובר : לא, אנחנו עשינו את זה גם בעבר.

דובר : בסדר, אוקיי, רק הערה.

דובר : הלאה, X.

דובר : טוב, אז קודם כל שאלה, אני ראיתי פה שבעצם סיכויי השרידות של מי שלא נותח ולא עבר השתלה, הם מתחת ל-10% עד גיל 20. זה נראה לי נקודה מאוד חשובה, אפרופו הגרד, שהוא לא סיפור רק של איכות חיים אלא סיפור

בעצם של גם הצלת חיים. זהו, ואני מצטרפת לאמירה שהסיפור של השינה והגדילה וכל הנזקים המצטברים פה, המילה גרד היא באמת לא תופסת את כל המשמעות של הדבר הזה, לא רק מבחינת המשפחה אלא מבחינת האדם עצמו. לא לישון ולא, ולחוות עיכובים בגדילה זה מאוד משמעותי. אז נראה לי שצריך לתת לזה משקל גם אם אין עדיין את כל המידע המצטבר.

דובר : X, בבקשה.

דובר : אני מצטרף לדברים של X ויתר החברים, אם היינו קוראים לזה במקום אחוזי גרד אלא כמה התקפי גדר היו, והיינו רואים שם מספר 16 לעומת 2, היינו מרגישים שיש פה מימד יותר אובייקטיבי ובעיני זה, המספרים שיש פה לגבי גרד מאוד משמעותיים, ולכן אני חושב שכן צריך להעביר את זה לשלב הבא.

דובר : אני מצטרף ללהעביר את זה לשלב הבא, אני חייבת להגיד אבל שאני קצת יותר מסויגת מבחינת ה-evidence. אני חושבת שזה עוד תכשיר חדש, 24 שבועות של מעקב בלבד, אנחנו מטפלים פה רק בהיבטים הסימפטומטיים, אין שום הוכחה שיש לזה איזושהי יעילות לטיפול במחלה עצמה, התכשיר לא נמצא באף קו מנחה של אף איגוד בשום מקום בעולם, וגם המקומות שנותנים, נותנים את זה בצורה מסתייגת, בצורה על תנאי, שאנחנו בארץ לא יכולים לעשות את זה. ואני חושבת שלדוגמה, אני מבינה את המחלה הקשה, אני מבינה את הגרד כתופעת לוואי מאוד מאוד קשה, אבל כשאנחנו מכניסים משהו לסל אני רוצה לדעת שזה גם יעזור, כי אם אני מכניסה את זה, זה במקום משהו אחר שאני בטוחה שהוא עוזר, ולא נמצא. אני חייבת להגיד שאני חשבתי שמה שמתאים לזה יותר זה A8, לא יותר מזה, אבל אני מצטרף לכל החלטה. מה שאנחנו נוהגים לעשות, זה אם יש חלק משמעותי מהחברים שרוצים להמשיך להעלות הלאה, אז נעלה את זה הלאה. הייתי רוצה להציע שאולי נגדיר את זה A8 אבל הוא ימשיך הלאה. זאת אומרת, אנחנו נדאג שהוא

יעלה הלאה, אבל לא לדרג אותו באותה רמת evidence, חשיבות. אם אני מסתכלת אפילו על התכשיר שדירגנו קודם, שהוא לא פחות משמעותי ואולי הוא מציל חיים, חיכינו פרק זמן של כמה שנים שהצטבר מידע, עד שהיינו בטוחים שהדבר הוא יותר משמעותי. אז ההצעה שלי זה A8, ולא משנה, גם אם נעלה מ-A8/9 ומעלה, את התכשיר הזה נסמן בצורה כזאת שהוא יעלה, בגלל הנושא של הזה. האם מקובל עליכם?

דובר : כן, לגמרי.

דובר : היה רשום הוא בהליכי רישום, באיזה שלב של רישום?

דובר : כן, כן ברור. עכשיו פה מגיע המשפט הבא,

דובר : זה הערה פנימית.

41

דובר : התכשיר נמצא בהליכי רישום, הדין פה הוא על תנאי, אנחנו נעדכן אתכם בהמשך אם זה בכלל רלוונטי או לא, כי תכשיר שלא יעבור את השלבים הקריטיים של רישום במדינת ישראל, לא ממשיך לדין הסופי, אז הדין פה הוא על תנאי. אז מדורג A8, הסיכום הוא שזה מדורג A8, שמים לידו כוכבית שזה ימשיך לדיונים הסופיים גם בדירוג הזה.

דובר : אז רק שימו כוכבית, שבשלב הערעורים לא צריך לדון בזה.

דובר : כן, נכון.

דובר : שנחסוך לעצמנו את הזמן. הם בכל מקרה ישלחו, אנחנו לא נצטרך לדון בזה בוועדה.

דובר : כן, כן.

דובר : אנחנו לא יכולים לדון בזה.

דובר : לא, זה לא מה שאמרתי, X.

דובר : אז זה A8 עם כוכבית שעולה. הדין הוא מותנה בסטטוס הרישום. ואנחנו נמשיך הלאה, בבקשה.

דובר : טוב, התכשיר הבא הוא Livmarli, עמוד 29, טיפול במחלת ALGS. יש למחלה

הזאת סימפטומים דומים למחלה שדיברנו עליה קודם, ואני אתחיל בתיאור קצר על המחלה. אגב, זה רשום לגיל שנה ומעלה, טיפול ב-ALGS.

Alagille Syndrome, הינה מחלת כבד גנטית ונדירה שמופיעה בעיקר בילדים

ובמתבגרים. ב-ALGS קיימת פגיעה באיברים רבים, והמחלה גורמת לצינורות

מרה צרים מאוד, מעטים ומעוותים, דבר המוביל להצטברות מרה בכבד,

וכתוצאה מכך הצטלקות כבדית אשר פוגעת בתפקוד תקין של הכבד

ומתקדמת עד לכשל כבדי, ALGS progressive liver disease מורשת באופן

אוטוזומלי דומיננטי, ושכיחותה באוכלוסייה היא 1:30000 עד 1:100000.

סימני המחלה מופיעים כבר בילדות. ALGS פוגעת באיברים רבים אשר כוללים

את הכבד, לב, כליות, שלד ומערכת העצבים המרכזית. הצטברות המרה

מונעת תפקוד כבדי תקין, אשר מובילה להצטברות של פסולת בגוף, ולכן כ-

70% מחולי ALGS יצטרכו השתלת כבד בילדות. הסימנים והסימפטומים של

ALGS כוללים צהבת, כסטומות, כוליה, הגדלה של הכבד ופרוריטיס. הגרד

אשר נובע מ-ALGS הוא אחת התופעות החמורות ביותר מבין מחלות הכבד

הכרוניות, והוא מופיע לרוב בילדים לפני גיל 3. ALGS עלולה להיות מחלה

מסכנת חיים, עם אחוז תמותה של 10%. רוב מקרי המוות נובעים מסיבוכים

לבביים או מכשל כבדי כרוני. ביטויים נוספים ל-ALGS כוללים פגמים גרמיים,

פגמים אוטוהמולוגיים ומאפייני פנים טיפוסיים. כיום אין טיפולים מאושרים עבור

ALGS, ורק הקלה סימפטומטית קיימת, אשר מטרתה לשפר הפרשת מרה

מהכבד, להפחית כאב ולשפר מחסורים תזונתיים. חלק מהתרופות משפרות זרימת מרה, כגון (לא ברור) וחלקן משפרות גרד, כגון ריפמפין וכולסטיראמין. הרבה מחולי ALGS סובלים מתת ספיגה אשר עלולה לפגוע בבליעה, לכן יש לטפל בתוספי ויטמינים ובדיאטה עתירת קלוריות דרך גסטרוסטום. במקרים חמורים של ALGS, ובמקרים מסוימים של כשל כבדי, יש צורך בנייתוח PEG. השתלות כבד עשויות להיות מסובכות לחולי ALGS עקב קו-מורבידיות לבבית. במחקר תצפיתי רב מרכזי נעשה מעקב אחר 293 ילדים אשר סובלים ממחלת ALGS, והשלכות המחלה על הכבד ועל הגדילה. תוצאות המחקר, עד גיל 20, 40% מהילדים פיתחו יתר לחץ דם פורטלי, ולפי תוצאות המחקר, הארכה של 24% של liver transplant free survival עד גיל 18 וחצי. טוב, אז יש לנו את מחקר ICONIC, מופיע אצלכם בעמוד 30, מחקר פאזה 2, פלוס מינוס. מחקר על 29 ילדים בגילאי 1 עד 18 אשר סובלים ממחלת ALGS, בעלי ערך חומצות מרה גבוה לפחות פי 3 מהערך הנורמלי, וסובלים מגרד עיקש למרות טיפול קודם בתרופות נגד גרד. כל הנבדקים החלו בטיפול ב-Livmarli למשך 18 שבועות, ולאחר מכן הנבדקים חולקו בצורה אקראית וסמויה לקבלת Livmarli או פלצבו למשך 4 שבועות. לאחר 4 שבועות כל החולים עברו לקבלת Livmarli עד לשבוע 48. לאחר מכן מחקר המשך ארוך טווח, בו הילדים קיבלו טיפול אחזקה של פעם ביום או פעמיים, עד לשבוע 204. ה- primary end point היה שינוי ממוצע בחומצות המרה בסרום, בשלב הסמוי של המחקר, בנבדקים אשר חוו שיפור של לפחות 50% מה-baseline, בשלב הראשון, הפתוח של המחקר, שבועות 18 עד 22. עוד נמדד רמת הגרד לפי each RO score ו-CSS score, וגם CXS score. אם תסתכלו על ממצאי המחקר, בחלק הראשון, נתחיל בחלק הראשון, החלק הפתוח בו כולם קיבלו את הטיפול, אנחנו רואים שרמות מלחי המרה בסרום ירדו תחת הטיפול, ירידה של 88 מיקרומול לליטר. ה-

each RO ירד ב-1.7, זה על פי דעת המטפלים, וה- each RO על פי חוויית המטופל ירד ב-2.1. בחלק השני, בחלק הסמוי, בו חלק מהילדים בעצם אמורים לקבל פלצבו, אנחנו רואים במדד החומצות מרה שיש עדיין ירידה של 17- מיקרומול לליטר תחת הטיפול, ועליה של 94 תחת קבוצת הפלצבו. אנחנו רואים גם עליה ב- each RO score ובמדד לקסנטומות גם. קסנטומות הן בליטות שומניות על העור, שזה גם אחד הסיבוכים שיש לילדים האלו. בחלק השלישי, הפתוח, יש לנו תוצאות עד 48 שבועות, ואנחנו רואים ירידה ברמות חומצות מרה של 96 מיקרומול, וירידה נוספת במדד לגרד. ויש גם תוצאות לאורך 204 שבועות, שם אנחנו רואים ירידה משמעותית עוד יותר ברמות חומצות המרה ובמדדי גרד.

דובר : הדברים האלה מובהקים? תוצאות מובהקות?

דובר : כן, אבל יש לנו מובהקות רק על החלק של ה-18 עד 24. זאת אומרת, יש רק חלק קטן שבו הם עברו לקבל פלצבו, חלק.

דובר : אוקי."

דובר : משך הזמן הממוצע של הטיפול עמד על 135 שבועות. רוב תופעות הלוואי היו גסטרואנטיספינליות ברמה קלה עד בינונית והיו ניתנות לטיפול. תופעות לוואי אלו נצפו בשיעור דומה לקבוצת הפלצבו. לא היו ילדים אשר הפסיקו טיפל בעקבות תופעות לוואי גסטרואנטיספינליות. 9 ילדים חוו תופעות לוואי חמורות עד לשבוע 48. להערכת החוקרים, אף אחת מתופעות הלוואי החמורות לא היו קשורות לטיפול. 6 נבדקים חוו תופעות לוואי חמורות בחלק ארוך הטווח של המחקר, אף לא אחד מהם היה קשור בטיפול, להערכת החוקרים. 5 נבדקים הפסיקו את הטיפול בעקבות תופעות לוואי, מתוכם שני מקרים הפסיקו את הטיפול בתכשיר, אחד שסבל מזיהום סטפילוקוק ביד, ונבדק אחד סבל מעליה במדד אלנין, ללא עליה ברמות בילירובין. שלושת המקרים

האחרים לא היו קשורים לטיפול. זהו, זה המחקר הראשי שיש לנו פה. אני רוצה לצטט מחוות הדעת של פרופ' X, מיחידת כבד ילדים במרכז רפואי X. "תסמונת אלג'יל היא מחלה תורשתית נדירה ופוגעת באיברים שונים בגוף, לרבות הכבד, הלב, העיניים ועמוד השדרה. אחד ממאפייני התסמונת הוא מיעוט של צינורות מרה בתוך הכבד, הגורם לצהבת וכולסטאזיס. מצב זה גורם הן לנזק לכבד עצמו עד לשחמת הכבד, והן להפרעות בספיגת שומנים וויטמינים שונים. אחת התופעות הקשות אשר מופיעה בהרבה מחלות כולסטאטיות של הכבד, היא גרד קשה הנובע בין השאר מגירוי עצבי עורי של מלחי המרה." אני רגע אקפוץ לניסיון שלו, "בנימה אישית, אני מטפל בחולים רבים עם תסמונת אלג'יל במגוון רחב של סימפטומים, מילדים כמעט א-סימפטומטיים לילדים שעברו השתלת כבד. ביניהם יש ילדים הסובלים מגרד קשה ביותר. גרד זה משפיע בכל הרמות, הן מבחינת הילד עצמו, חוסר שקט תמידי, חוסר שינה, פצעים עוריים וזיהומים ופגיעה בהתפתחות, והן מבחינת ההורים, שלרוב לא עובדים בשל הסבל הרב של הילד. טיפול שיכול לשפר גרד זה, הוא משמעותי ביותר לאיכות החיים, ולהערכתי גם ישפיע לטווח ארוך וימנע סיבוכים והשתלת כבד. המחקר שבדק את יעילות Livmarli פורסם ב-Lancet לפני כשנה, זהו מחקר פאזה שנייה שהשווה את הגרד במטופלים מול קבוצת ביקורת. המחקר הראה ב-29 חולים עם סינדרום שיש ירידה משמעותית בגרד, בקסנטומות, ובהתאמה גם ירידה ברמות חומצות המרה בדם. לא פחות חשוב היא ההשפעה על מדדי הגדילה, מה שמראה שלתקופה יש אפקט סיסטמי, וייתכן שגם משנה את מהלך המחלה. במחקר נוסף שפורסם בינתיים רק בכנס השנתי של האיגוד לחקר הכבד האמריקאי, " זה מופיע אצלכם גם בנייר, "נמצא שאם משווים את הילדים שטופלו ב-Livmarli לעומת חולים שרשומים במאגר מידע בינלאומי, חולי אלג'יל, נמצא שאירועים כמו השתלת כבד, ניתוחים או מוות, היו נמוכים משמעותית בקבוצה שטופלה

בתרופה. אני משער, נוכח העובדה שהתרופה מורידה את סך מלחי המרה בכבד, על פי המחקרים, שהתרופה תשנה את מהלך המחלה ותמנע השתלת כבד בילדים אלה. עם זאת, מחקרים נוספים עם מעקב לאורך זמן יוכלו להוכיח זאת. מניסיוני לאורך השנים בטיפול בילדים עם תסמונת אלג'יל, חומרת המחלה משתנה ונעה מילדים א-סימפטומטיים בעקבות עליה קלה באנזימי כבד, ועד ילדים אשר אובחנו כבר בינקות והגיעו עד להשתלת כבד. הגרד מופיע רק בחלק מהמקרים, ולעיתים גם חולף ספונטנית, אולם בחלק ניכר מהילדים הגרד הוא בלתי נשלט. לדוגמה, נמצא בטיפול ילד בן ארבע שנים שאובחן כשהוא היה בגיל ינקות, מחלת הכבד שלו יציבה אולם הוא סובל מגרד משמעותי. טיפול בריפמפין שיפר את חומרת הגרד, אולם עדיין התקשה לישון בלילה והיה באי שקט לאורך כל היום. לשם כך, התחלתי לטפל בו בטיפול חמלה ו-Livmarli, לאחר חודש בלבד חל שיפור ניכר במצבו, עם שינה רצופה כל הלילה. "אני רוצה לצטט מהניסיון של ד"ר X, רופאה בכירה במכון לגסטרו אונקולוגיה במרכז X. "נמצאת בטיפול ביחידת הכבד במכון גסטרו ילדים בבית חולים X, מטופלת בת קרוב לארבע שנים עם תסמונת אלג'יל, ובמסגרת התסמונת חולה במחלת כבד כולסטאטית. הילדה סבלה מגרד בלתי נשלט אשר הרע מאוד את איכות חייה ואיכות חיי הוריה, את תפקודה היומיומי, את שנת הלילה שלה והתפתחות הכללית. היא טופלה בקוקטייל תרופות הכולל נלטרקסון וסנטרלין, ללא הועיל, ובספטמבר 2020 עברה ניתוח הטיית דרכי מרה, בניסיון לפנות את מלחי המרה דרך המעי ובכך להפחית את הגרד. לאחר הניתוח הייתה הקלה זמנית של כחצי שנה, ובהמשך שוב הישנות של התסמינים. בחודש מרץ 2022 התחילה לקבל את התרופה Livmarli, כטיפול חמלה להחמרה. תחת הטיפול, הגרד השתפר משמעותית וחלף. כיום היא מצליחה לישון בלילה ולתפקד ביום, מצב רוחה מצוין, וקפצה מאוד מבחינה התפתחותית. לציין, ללא כל תופעות לוואי אצלה. הוריה מתארים כי זכו

בחייהם מחדש וכי יש להם ילדה חדשה ונהדרת. כמו כן, ישנו מידע ארוך טווח, 6 שנים, של חולי ALGS, שמשווה event free survival בין מטופלי מחקר גאלה לבין מטופלים שטופלו ב- (לא ברור). התכשיר רשום בארצות הברית וקיבל חוות דעת חיובית של ה-CHMP באירופה. אין עדיין המלצות למימון ציבורי בעולם."

דובר : סליחה רגע שאני קוטעת אותך, לא הבנתי מה היא אמרה בסוף, שיש מעקב של כמה זמן?

דובר : כן, של 6 שנים, זה המחקר שעוד לא פורסם, שגם הזכיר אותו פרופ' X. זה מחקר שעוד לא פורסם, שמה שעשו בו, בעצם עקבו אחר חולי ALGS שלא קיבלו את התרופה, וראו כמה זה,

דובר : המחקר הזה עוד לא פורסם.

דובר : נכון, הוא עוד לא פורסם. השוו את זה לאלה שקיבלו את התרופה, וראו שיש הבדל גדול בזמן לאירוע עתידי.

דובר : אוקיי, אבל הפרסום, כאילו, הפרסום של זה, או ההצגה של זה, היה בכנס שהיה לפני שנה, ומאז זה לא פורסם עדיין בשום עיתון שהוא peer reviewed, אני מבינה.

דובר : נכון.

דובר : אוקיי. רק רציתי לשאול להבהרה.

דובר : זהו, יש לכם את הדירוג בעמוד 36, של האיגוד לגסטרו אונקולוגיה ילדים. התכשיר דורג מספר 2, התועלת הקלינית של הטכנולוגיה משמעותית מאוד, הטכנולוגיה מהווה standard of care בשימוש קליני מצומצם, וטכנולוגיה שחייבים להחילה לסל שירותי הבריאות.

- דובר : תודה רבה X, אני פותחת לשאלות והערות, בבקשה. מי רוצה? בבקשה X.
- דובר : אני חושבת שגם במקרה הזה, מחלה נדירה עם תופעות לוואי קשות כמו גרד, עם טיפול ספציפי להקלה על סימפטום. במחקר יש פאזה 2, לעומת הקודם שהיה פאזה 3, כלומר, זה רק בהתחלה, אבל ללא ספק זה מבטיח. גם ציינו שיש ירידה ב-70% סיכון להגעה ל-end point של השתלת כבד, כלומר,
- דובר : זה מול קבוצת ביקורת היסטורית.
- דובר : היסטורית, נכון, מה לעשות. נכון, זה לא, אמרנו, זה גם פאזה 2, גם היסטורית, כלומר, מבחינה מחקרית זה לא אידיאלי, ולכן חשבתי שבמקרה הזה מגיע לו A8, עד שאנחנו נקבל יותר נתונים.
- דובר : כלומר אבל שלא יעלה, לא A8 עם כוכבית.
- דובר : לא עולה, כן, בלי כוכבית.
- דובר : בדיוק, אני עם X.
- דובר : כן, מסכים לגמרי, לא נראה שיש עדיין מספיק evidence. זה נראה מאוד מבטיח, אבל עוד לא בשל מספיק.
- דובר : גם ה-evidence מבחינת ההשוואה בין שתי הקבוצות, הוא היה 4 שבועות בלבד. זאת אומרת, כולם קיבלו, אחר כך רק 4 שבועות היה חלוקה בעצם לפלצבו ולזה, ומייד לאחר מכן זה חזר לכלל הקבוצה. אז גם מבחינת רמת ה-evidence, אני חושבת שבמידה והמחקר הגדול יותר, ארוך הטווח יתפרסם, ונוכל להתבסס גם עליו, אז יכול להיות שבשנה הבאה התמונה תהיה אחרת. נדרש פה עוד ניסיון בארץ, נכון שיש שני מטופלים ויחסית המחלה נדירה, אבל ככל שיצטבר גם קצת ניסיון בלטיפול באנשים, אז נוכל לקבל real world evidence יותר טוב. אני מצטרפת ל-A8 ולא ממשיך לתעדוף סופי.

- דובר : אני יכול, שאלה פרוצדורלית. לפני שבועיים, פשוט בגלל שאני בודק כל דבר כדי להבין את זה קצת יותר, יצא משהו דווקא על הקודם, ב-Bylvay על הנושא הזה, phase 3. אז השאלה מבחינה פרוצדורלית אם זה דבר ש-, פשוט כדאי לדעת במקום הזה.
- דובר : אמרו לנו שזה פאזה שלישית, אמרו לנו את המידע הזה.
- דובר : אנחנו הצגנו את זה, בתכשיר השני על הפאזה השלישית, הצגנו.
- דובר : לא, אבל לא על המחלה הזאת.
- דובר : לא על התכשיר הזה.
- דובר : על התכשיר הקודם, לא על התכשיר הזה.
- דובר : זה לא הוגש להתוויה.
- דובר : כאן אני מדבר על,
- דובר : הוא אומר שעל התרופה השנייה יש עבודה פאזה 3, במחלה הזאת.
- דובר : כן, בדיוק.
- דובר : הוא עומד, יש גם, כנראה שהוא גם יירשם. אתה צודק, אתה צודק. אתה מדבר על ה-Livmarli?
- דובר : פשוט אם ההיסוס כאן זה שאין פאזה שלישית, אז על תכשיר אחר יש פאזה שלישית כבר, שגם אם לא יתקבל מטעם ה-FDA,
- דובר : הוא עומד להירשם למחלה אחרת, לזה אתה מתכוון.
- דובר : נכון. אז השאלה מבחינה פרוצדורלית, אני לא יודע מה עושים עם דבר כזה, עם היישום. אם יש משהו שקיים בשוק, שכבר עבר phase 3, אז למה, אולי

כדאי פשוט, בגלל שזה קרה בשבועיים האחרונים, האם כדאי להעלות את זה.
אני שאלתי, אני יודע שזה שאלה פרוצדורלית.

דובר : אז אני אסביר. מבחינה פרוצדורלית בעצם האפשרויות להגיש, גם אם ההגשה היא מותנית בהמשך אישור, ההגשה מסתיימת לפי הנחיות הנוהל לעבודה בוועדה ב-1 במרץ בדרך כלל, ורק אז מעבדים את כל הדברים וכולי. מה שאתה מציג זה עוד דבר אחד שתומך בעובדה שהדברים הם נורא חדשים, הדברים רק נכנסים עכשיו לבחינה רגולטורית וייקח עוד זמן, אנחנו לא יודעים כמה זמן ייקח. בכל מקרה, בהקשר הזה, זה רק מראה שבאמת המידע הוא עוד כל כך ראשוני, ששווה לחכות גם עם התכשיר הזה, לראות אם תהיה חלופה טובה יותר שתהיה בשלה בשנה הבאה. אז תודה על האמירה, ואנחנו, זה רק מחזק לדעתי את החלטת הוועדה לדרג את זה A8 בשלב הזה.

דובר : A8. נכון.

דובר : תודה רבה. אנחנו עוברים הלאה לטכנולוגיה בגסטרו, אנחנו נציג את ד"ר X, שאחראית על כל הטכנולוגיות שאינן תרופות. X תמשיך איתנו עכשיו לגבי טכנולוגיה של אנדוסקופיה של המעי הדק באמצעות קפסולה, לחולי קרוהן. אני מפנה את כולכם לעמוד 38. בבקשה X.

דובר : שלום לכולם. אז אני למעשה פותחת את החלק השני של גסטרו, שאיננו כבד, עם טכנולוגיה ועם מחלת קרוהן. אני מניחה שרובכם מכירים את מחלת קרוהן אבל אני אתן טיפונת הקדמה כי גם X אחר כך תמשיך עם תרופות לקרוהן, אז גם לה איזשהו ספתח. ואז נדבר על הטכנולוגיה. אז מחלת קרוהן היא דלקתית והיא יכולה להיות בכל אחד מהחלקים של מערכת העיכול. היא יכולה להיות פאטצ'י, כלומר, רק בחלק מסוים ולא בחלקים אחרים, שזה מאוד רלוונטי לנושא הטכנולוגיה. היא מתבטאת בהתקפים, שכולל בזה שלשול, כאבי בטן,

יכול להיות חום, יכול להיות גם סיבוכים מבחינת מערכת העיכול, הציריות וחסמת מעיים, התנקבויות וציסטות, וגם מחוץ למערכת העיכול. X בטוח תספר יותר על הטיפול התרופתי, אבל המטרה שלו זה למעשה להגיע לתגובה קלינית ולרמיסיה אנדוסקופית, כלומר שגם ברמת הרירית של המעי לא תהיה לנו דלקת. ויש מגוון רב של תרופות, והחולים יכולים למעשה להתייצב תחת הטיפול, אבל מידי פעם יכולים לעשות איזשהן התלקחויות של המחלה, ואז אנחנו נראה את זה גם מבחינה קלינית וגם מבחינת באמת מדדי דלקת. הטכנולוגיה שאנחנו מדברים עליה זה למעשה קפסולה קטנה, גודלה כמספר סנטימטרים בודדים, עם מצלמה. החולה בולע אותה, היא עוברת לאורך כל מערכת העיכול, מצלמת אותו. החולה מתחבר למכשיר שמנטר איפה נמצאת הקפסולה, ואתה יכול לדעת איפה היא נמצאת ולשלוט בה גם מבחינת איסוף הנתונים. בסופו של דבר הקפסולה כדרך הטבע נפלטת החוצה, ואפשר לנתח את הסרט כאיזשהו יכולת לראות את רירית המעי. עכשיו, אמרתי קודם שהמחלה הזאת יכולה לערב את כל החלקים של מערכת העיכול, אז היום כשיש לנו חולה קשה, יש לנו איזושהי התלקחות של המחלה או משהו שנראה כמו התלקחות של המחלה, אנחנו יכולים להדגים את המצב של המעי הגס באמצעות קולונוסקופיה, שרואה את הרירית של המעי הגס, אבל יש לנו בעיה, כי הקולונוסקופיה מגיעה עד, למעשה, החלק הסופי מאוד של המעי הדק, והיא לא יכולה להדגים את שאר החלקים של המעי הדק. מה שמשתמשים בדרך כלל לגבי זה, זה למעשה או ב-MRI של המעי, MRE, או ב-CT של המעי, CTE. אבל הם נותנים לנו תמונות חתך, כלומר, הם נותנים לנו את הצינור כצינור, הוא יכול להראות לנו את עובי הדופן, יכול לראות בהחלט אם יש אבצסים או דברים כאלה, אבל הוא לא מראה לנו את פני השטח של הרירית לראות אם יש שם דלקת, ולפעמים הביטוי של המחלה למעשה הוא רק בזה, ואנחנו לא נוכל לראות את זה. וכאן אנחנו מגיעים למהות הבקשה, הטכנולוגיה הזאת

כבר כלולה בסל כאשר יש לנו חולה שיש לו חשד למחלת קרוהן, וכל הבריורים האחרים לא הראו דלקת, על מנת לראות אולי בכל זאת נמצא אותה בזה, והבקשה מתייחסת לחולים שכבר ידוע שיש להם קרוהן, יש להם איזושהי התלקחות סימפטומטית, חשש להתלקחות של מחלת קרוהן, אבל יש לנו גם אבחנה מבדלת, ועשינו אילאוקולונוסקופיה ו-MRE או CTE, ובכל זאת בהם לא מצאנו כלום, רוצים לעשות איזושהי הדמיה טובה יותר, בעיקר של המעי הדק, לראות אם בכל זאת יש שם דלקת שגורמת לסימפטומים האלה, או שוב, זה סימפטומים אבל לא קשורים למחלה. מבחינת העדויות, אז כפי שאתם תראו בטכנולוגיות, ההתייחסויות למחקרים הן קצת שונות ממה שאתם רגילים בתרופות. אז יש פה הרבה מאוד מחקרים קטנים. המחקרים 1-7 למעשה מתייחסים על ההשפעה של הטכנולוגיה הזאת לגבי החלטות קליניות, סיווג המחלה והחלטות לגבי טיפול, שזו באמת המטרה של השימוש. אני לא הולכת לעבור כמובן מחקר מחקר, אני כן אבל אתייחס לכמה משפטים. אז לסיכום מחקר מספר 1, אנחנו מדברים על זה שה-MRE שינה סיווג ב-37 חולים, הקפסולה, זה ה-CE, ב-36, אבל זה לא אותם חולים. כלומר, ביחד שינו סיווג ב-49, מה שאומר למעשה שיש לנו כאן השלמה של התמונה. כנ"ל אנחנו מדברים במחקר 2, אז ב-17 מקרים הקפסולה הביאה לשינוי בטיפול, כולל 12 חולים שבהם בדיקת ה-MRE או ה-CT הייתה שלילית. שוב, אנחנו מדברים פה על הבדיקה הזאת כאיזושהו נדבך נוסף בהליך האבחנתי. כנ"ל המחקרים האחרים, כמו שאמרתי, 1-7. מחקרים 8 והלאה בעיקר מדברים על ההיבט ה-, היכולת האבחנתית, הרגישות והסגוליות של הבדיקה. בסך הכול אנחנו מדברים על באמת רגישות וסגוליות שדומות לאמצעים אחרים, אבל שוב, צריך לזכור שזה דומה, זה לא אומר שזה אותם חולים, זה 6 חולים מתוך 10, אבל זה 6, אבל חלקם היו חולים אחרים, אז זה מתחבר לאותה נקודה. אז זה למעשה מתייחס לעדויות ולמעשה מה הפואנטה של הטכנולוגיה והקו

המבוקש שלה. יצא השנה ניתוח, סליחה, יצא לפני שנתיים, ניתוח עלות-תועלת שנעשה באנגליה, מנקודת המבט של מערכת הבריאות הממלכתית שם, שבודק באמת את הנושא הזה של שימוש בקפסולה. הם גם מתייחסים לחולה שיש בו חשד למחלה פעילה, אבל, (עצירה קלה, רעש רקע) אם כי שם הם מתייחסים לזה כחלופה לקולונוסקופיה ו-MRE, ולא לחולים שכבר עשו את זה ולא מצאו כלום. אבל אצלם הבדיקה הזאת יצאה כמה שנקרא טכנולוגיה שולטת, כלומר יותר טובה ויותר זולה מאשר לעשות קולונוסקופיה ו-MRE. אני אקפוץ לעמוד 50 להנחיות הקליניות, ואז אני אתייחס טיפה לזה בעולם. אז בגדול, אין הרבה התייחסויות בעולם לגבי הנישה הספציפית הזאת של חולים עם מחלה ידועה ושנחנו לא יודעים אם היא כרגע פעילה או לא, אבל כן בהחלט ההנחיות שמופיעות לכם, כן מתייחסות לכך שזה באמת אופציה אפשרית, בעיקר באמת אחרי שמיצינו את האופציות האבחנתיות הקודמות. וסקר שנעשה באירופה בין החברים באיגוד הגסטרו-, של ה-Gastrointestinal Endoscopy, בדקו את השימושיות בקפסולה, והשימוש גם בחשד למחלת קרוהן וגם בחולים במחלת קרוהן, כן מהווה חלק מהשימוש השכיח בקפסולה הזאת, אם כי בעיקר רואים את הפואנטה שלו בניטור אחרי תשובה, שזה כבר מעקב שגרתי בחולים, וזה באמת גם כן שימוש אחר שלא מבוקש כרגע להשנה, אבל הוא בהחלט קיים. אז זה מבחינת ה-, מבחינת מימון נורא קשה לקבל מידע, ייתכן מימון פשוט לקרוהן ואתה לא יודע איפה זה נמצא בקרוהן ואם אנחנו מתייחסים באמת לאותה אוכלוסייה. בחלק מהמקרים, פשוט מכיוון שזה למעשה שירות, אז אין התייחסות ספציפית להאם זה נמצא במימון ציבורי. אז מה שמופיע לכם, מופיע בעמוד 51 לגבי צרפת ולגבי שוויץ והולנד ודנמרק, וחלק מהם זה רק לאבחנה, חלק מהם זה מוכלל באופן כללי. באוסטרליה זה הוגש להכללה בסוף 2017 ונכון לבדיקה האחרונה שלי עוד לא מצאתי תשובה האם זה בסוף נכלל או לא. מבחינת

ההמלצות, אז האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, שם לו תועלת קלינית רבה, גם בסטנדרט ושימוש נרחב וחשוב להכלילה. היה להם למעשה שתי טכנולוגיות שאינן תרופות ועוד מגוון תרופות, והם שמו למעשה את כל הטכנולוגיות שאינן תרופות ביחד, כחלק מתוך הדברים שנתנו להם דירוג במקום הראשון. המועצה הלאומית לא נתנה דירוג, היא התייחסה רק פשוט לבקשה ולא נתנה דעה עליה.

דובר : תודה רבה X.

דובר : לא הבנתי את הדירוג של האיגוד, לא הבנתי.

דובר : האיגוד למעשה ביצע שתי טבלאות נפרדות, אחת לתרופות ואחת לטכנולוגיות, אז זה יצא למעשה שמתאחדים, יש שם כמה דברים שנמצאים במקום הראשון, מתוך שבע. אבל זה למעשה היה שני דירוגים נפרדים.

דובר : הם לא עשו דירוג ליגה משוקלל אלה את זה בנפרד ואת זה בנפרד.

דובר : ובנפרד זה מקום ראשון?

דובר : לא, בנפרד זה ראשון עם עוד ארבע, אז זה גם בנפרד לא מדורג.

דובר : נכון, כן.

דובר : אז הם לא עשו דירוג.

דובר : נכון, נכון, השאירו את זה פה. בואו, התייחסויות, בבקשה.

דובר : שאלה, אני מבינה את הלוגיקה בצורך בשיפור אבחנה, אבל אני שואלת שאלה שאני מניחה שעלתה גם בשנים קודמות, האם יש איזושהי אינדיקציה לכך שהשיפור באבחנה והשינוי בטיפול גם מביא לשיפור בתחושות ובתוצאות? כי בלי זה אני לא חושבת שאפשר להתבסס בצורה, אנחנו לא יודעים להגיד האם

זה ששינו למישהו את משטר הטיפול או אפילו זה ששינו למישהו את התרופה,
הוביל לכך שהוא ירגיש יותר טוב.

דובר : באופן תיאורטי זה נכון, אני חושבת שבאמת במחלות האלה שהמטרה למעשה
זה לטפל בהן ולהגביר או לשנות את עוצמת הטיפול, כאשר יש לך חולה,
כלומר, זה סוג של איזשהו הליך לוגי.

דובר : יש כאן המון מחקרים, מה הקושי, בסוף זו לא מחלת יתום, אין קושי בגיוס
חולים, אז מה הקושי בלייצר מחקר, וזה גם לא השנה הראשונה שזה מוגש,
וזה גם לא טכנולוגיה חדשה. איך עוד אין מחקר שאומר- מישהו השתפר
דרמטית כתוצאה מזה?

דובר : לא, יש תשובה לזה,

דובר : בניתוח הכלכלי.

דובר : זה מופיע במפורש שבשנה השנייה זה מפחית ניתוחים ובדיקות, או משהו
כזה.

דובר : נכון. בגדול זה ניתוח כלכלי, כלומר, זה איזשהו שימוש של המשך נתונים
ממקום למקום, זה גם קצת מתייחס להערה שהייתה מקודם לגבי הניתוחים.

דובר : זה לא אומר את זה, אני מצטערת אבל הניתוח הזה ממש לא אומר את זה,
הוא לא אומר את זה.

דובר : זה אומר שהצורך בניתוחים והתערבויות אחרות היו נמוכים יותר בקבוצה
הזאת.

דובר : זה הבעיה עם כל טכנולוגיה.

דובר : כל הצד האבחנתי הוא איזשהו תהליך,

דובר : תמיד כשאנחנו מדברים פה על טכנולוגיה קשה לחבר אותה לתוצאה אמיתית כמו בתרופות.

דובר : אוקיי, X רצה, X, עוד מישהו רוצה להתייחס? X, בבקשה.

דובר : אני פשוט מחפש, אני חושב שדיברו על זה שלפחות בבדיקות אצל 29 חולים שינו את האבחנה והטיפול, אז,

דובר : שינוי טיפול זה ברור,

דובר : אבל זה לא אומר כלום.

דובר : היא אומרת שאין את זה שהשינוי בטיפול הביא לשינוי בתוצאה.

דובר : נו באמת, זו מחלה,

דובר : מה נו באמת?

דובר : רגע, בוא, זה לא, בוא נהיה יצירתיים. הבקשה הזאת מגיעה כל שנה, אני בקשר תדיר עם גסטרואנטרולוגים, הם מאוד מתוסכלים מהסיפור הזה שנים. זה הפך להיות standard of care בכל העולם, זה המצאה, אגב, ישראלית, שבכל העולם משתמשים בו יותר ממה שמשתמשים בו בישראל בגלל סיפורי הסל. אנחנו אישרנו את הטיפול הזה לפני מספר שנים לאבחנה של המחלה, אבל מי שמכיר את מחלת הקרוהן, מטפל בחולי קרוהן, מכירים שיש המון חולים שהמחלה הולכת ומתקדמת והחולים הם התרגלו לכאבים פה, כאבים שם, הם לא מספרים, הם לא יודעים, ואז פתאום אתה מוצא אותם בחדר ניתוח עם פיסטולות, אתה מוצא אותם בחדר ניתוח עם סיבוכים, התפרקויות וכל מיני דברים איומים. אני בעצמי זוכר חולים, נשים שמגיעים עם פיסטולה מהמעיי לרחם, מבלי ש-, כאילו המחלה לא הייתה פעילה ואף אחד לא ידע, והם היו במעקב, זה לא אנשים שלא היו במעקב. הם הולכים לגסטרואנטרולוגים

ועושים להם קולונוסקופיות ומה לא. זה מחלה, אני אזכיר לכולכם, לעומת מחלות אחרות, שזה בקרוהן זה מחלה של המעי הדק, קשה מאוד לבדוק את המעי הדק, האופציה החלופית זה MRE, MRI. הבדיקות האלה בארץ היום, ההמתנות, לפעמים יכול להיות שנה לקבוע תור ל-MRE. זה הבדיקה עצמה גם יקרה. הגסטרוולוגים רואים את זה כ- standard of care היום. ואם אתה מוצא מחלה פעילה ב-,

דובר : זה לא מה שהם כתבו בטבלה שלהם. בטבלה שלהם הם דירגו את העניין הזה כ-2, זה חשוב להכליל, ולא standard of care. עם כל הטכנולוגיות דווקא פה הם לא כתבו standard of care.

דובר : אני אומר לך.

דובר : במקובלות הם כתבו שזה standard of care, במקובלות הם כתבו standard of care, החשיבות היא 2. לא התועלת.

דובר : באיזה עמוד זה?

דובר : 53.

דובר : תועלת רבה,

דובר : תועלת 2, מקובלות 1 וחשיבות 2.

דובר : מקובלות 1. אני חושב שברור שברגע שאתה מוצא מחלה פעילה אתה משנה את הטיפול. הטיפול היום בקרוהן, יש תרופות ביולוגיות מפה עד הודעה חדשה, כל הטיפול התהפך בשנים האחרונות, מצליחים למנוע את התקדמות המחלה, הנזקים, הניתוחים. הבעיה עם קרוהן, שפעם אנחנו זכרנו אצל הרופאים שפשוט עושים להם קיצוץ, עושים להם קצת, קצת, קצת, ואחרי כמה שנים יש להם בלי מעי דק ומגיעים לכל מיני טיפולים מאוד מורכבים. אני חושב

שזה טכנולוגיה בסיסית היום, זה כבר לא משהו ניסיוני, יש ניסיון רב גם אצלנו ב-X, וצריכים לקדם את זה. זה לא רק בדיקה שמשתמשים היום לאבחנו, בפועל הגסטרואנטרולוגים משתמשים עם זה גם למעקב, והגיע הזמן להכניס לסל גם למעקב.

דובר : האם מהניסיון שלכם ב-X, יש לכם יכולת להחליט באיזה שלב של הבירור, של המעקב, זה בא? כמה פעמים זה מבוצע לאותו חולה, וכל זה?

דובר : תראה, אנחנו אולי קצת יותר ליברליים לאשר את זה מהסל, אבל זה לא שכל אחד מקבל בדיקת קפסולה. כרגע היום זה במצבים שנכשל בבדיקות אחרות, כמו MRE. לדעתי בעתיד זה יחליף, אבל היום עדיין זה בנוסף, אתה צודק. אבל לטעמי ברגע שנשחרר קצת את הרסן כאן זה אולי בעתיד יחליף, ואולי טוב שכך, אני לא יודע, צריכים לראות, לשאול גסטרואנטרולוגים.

דובר : יש כבר מחקרים שבודקים את זה, אבל זה עדיין לא, זה עדיין במחקר.

דובר : X אתה רצית להגיד משהו?

דובר : אני רציתי להתייחס, אם אנחנו מקבלים את מה ש-X אומר, אז אני חושב שמה שעשינו, החישובים שעשינו בשנים קודמות צריכים להיראות השנה אחרת.

דובר : זה הערה לשלב הבא, במידה וזה ימשיך.

דובר : נכון, אבל אני אומר, קשה לי להתנער מזה שכשהטכנולוגיה הזאת לפני המון שנים הוצגה לי לראשונה וניסו להכניס את זה ל-X, עוד הקפסולה המקורית המקורית בהתחלה, חייכתי ואמרתי שזו טכנולוגיה שמחפשת אינדיקציה. והיא בכל הזמן בעולם היא רצה, ובישראל אנחנו הכנסנו את זה, בשכל, אחרי שבעולם השתמשו בזה מספיק. אני לא חושב שתמיד צריך לרוץ קדימה.

דובר : אני חושבת שנמצאו אינדיקציות, X, אני חושבת שמאז נמצאו אינדיקציות.

דובר : לא, זה בסדר, אז אמרתי, אז כשהוצגה לי, כרגע למעקב, אם רוצים לפתוח את זה למעקב אז בהחלט בשלב הבא צריך לתמחר את זה אחרת.

דובר : ולדעתך צריך לפתוח למעקב?

דובר : אני לא לגמרי בטוח, אבל אני לא גסטרואנטרולוג.

דובר : אוקיי. מי עוד רוצה להתייחס?

דובר : אני חושבת שהקפסולה הזאת היא בדיקת קופלימנטרי כלומר אנחנו צריכים שתי modalities כדי לקבל תמונה מאוד טובה כלפי המטופלים. הבעיה שלי זה ההגדרה למי מתאים, זאת אומרת, וזה מה שרמז X, שאנחנו צריכים, הגסטרואנטרולוגים, הגדרות יותר ברורות מתי הם רוצים להשתמש, כאילו, מה inclusion criteria - exclusion criteria. זאת אומרת, ברור מי שיש לו סקטורה לא יתנו לו, אבל מאלה שכן אפשר לתת להם, מתי, שיגדירו באיזה תדירות, כמה פעמים, כמה, צריך פה יותר נתונים קונקרטיים.

דובר : אני רוצה, אנחנו מדברים פה על בדיקת, נכון ש-X כיוון לזה, וכמו שאמרתי זה באמת הולך לכיוונים האלה, אבל הבקשה מדברת על בדיקה נקודתית כאשר יש לנו חולה עם סימפטומים, עם חשד שאנחנו רואים התלקחות אבל יש לנו אבחנה מבדלת, עשינו לו קולונוסקופיה, לא מצאנו שם משהו שמסביר את זה, עשינו לו MRE או STE, לא מצאנו שם משהו, ואז אנחנו,

דובר : זאת אומרת כקו שני אחרי שתי הבדיקות, ואם הסימפטומים ממשיכים.

דובר : זה קו שלישי.

דובר : בחולים שהם סימפטומטיים.

דובר : זה בחולים מאובחנים עם סימפטומים פעילים שאתה לא מוצא את המקור שלהם.

- דובר : אני חושב שזה מאוד ברור.
- דובר : לא רק, יש עוד התוויות. אני רק רוצה להגיד, קודם כל הם רוצים את זה משלים, כלומר, אם למישהו יש מחלה פעילה לפי ה-MRE, זה אומר שהוא לא יעשה את הבדיקה בקפסולה?
- דובר : כן, כי מבחינתם הם רוצים לדעת שיש מחלה.
- דובר : אוקיי. השאלה השנייה, אני מכירה את זה כ-, הם שולחים אנשים שהם הפסיקו להם את הטיפול, כמעקב לראות אם המחלה חזרה, כהתוויה מאוד משמעותית.
- דובר : זה חשוב מאוד.
- דובר : נכון, אני רק אגיד שגם למעקב אחרי תגובה לטיפול ששינו אותו,
- דובר : כשאינן סימפטומים.
- דובר : אני אומרת, אני יודעת, כל הנושא הזה של שימוש בחולה שהוא קלינית שקט, בין אם זה אחרי העצמת טיפול, שינוי טיפול, או בין אם זה שינוי טיפול של ירידת טיפול, כאיזשהו סוג של מעקב, זה בהחלט אחת האינדיקציות. אבל כרגע הבקשה מתייחסת,
- דובר : ההתוויה המבוקשת זה לא זאת.
- דובר : סליחה, לא שמעתי.
- דובר : אמרתי שההתוויה המבוקשת זה לא זאת, מה ש-X אמרה.
- דובר : אין לי בעיה להתייחס גם לזה, ואז באמת נשמח (לא ברור) X הציע על נושא התמחור, וזה גם מה ש-X אומרת. הגסטרואנטרולוגים יכולים לבנות כאן איזשהו פרוטוקול, גם ביקשנו את זה בעבר וזה כל הזמן התגלגל הלאה גם

בשלבם האחרים, אבל שוב, אני מחדדת, הבקשה כפי שהיא, היא הצד
הבירורי, הנקודה הבירורית הזאת ולא המעקב.

דובר : חשוב מאוד. טוב, רק כמה מילים למי שלא מכיר את המחלה, ויש פה בודדים,
זו מחלה של המעי הדק, ואת המעי הדק אנחנו רואים קשה מאוד. אז זה
שיהיה ברור, כל הקולונוסקופיות וכולי, זה לא פתרון למחלה הזאת. נכון
שבחלק גדול מהמקרים היא מערבת גם חלקים אחרים, בעצם היא מהפה עד
לאנוס בעיקרון, אבל רוב החולים זה מחלת מעי דק. יש פה מספר אינדיקציות
מעורבות, הם חייבים להגדיר הרבה יותר חד. הטכנולוגיה תיכנס, לי זה
ברור.

דובר : האיגוד עצמו כותב שהם רוצים את זה עבור חולים עם תסמינים קליניים שאינם
מוסברים על ידי אמצעי הדמיה אחרים.

61

דובר : בקטע הזה אני אישית תומך. אני אישית תומך בקטע הזה. חייב להיות חישוב
מאוד מדויק על כמה מדובר. זו מחלה עם פלקטואציות, היא פעילה לעשרות
שנים, וזה יחזור על עצמו. אבל האינדיקציה הספציפית הזאת, אם יש לנו דרך
לכמת את זה אני בעד.

דובר : תודה.

דובר : למרות שזה לא מופיע כאן, יש קבוצה אחת שזה מאוד ברור שאין אפשרות
אחרת חוץ מקפסולה, זה אנשים שניסו לאבחן את המחלה באמצעות בדיקות
פולשניות או MRE ולא הגיעו לאבחנה, ואז הגיעו לאבחנה למשל עם קפסולה.
אין דרך לעקוב אחרי החולים האלה חוץ מקפסולה, כי אם אתה לא ראית את
המחלה ב-MRE בזמן האבחנה, אז אין סיכוי אחרי שהחולה כבר מטופל שאתה
תראה את המחלה.

דובר : אלה שכבר הכנסנו לסל עבורם, שאפשר לאבחן אותם רק באמצעות קפסולה, אז אם יש להם מחלה פעילה ולא מוצאים אותה שוב בדרכים אחרות, אז הם צריכים לקבל את זה.

דובר : זה כבר בסל.

דובר : לא, אני הבנתי שגם מעקב צריך.

דובר : אם לא היה להם בהדמיה שום דבר, ועכשיו יש להם חשד לחזרת המחלה, הדרך היחידה לעקוב זה עם קפסולה.

דובר : אבל זה כבר בסל.

דובר : לא, לא למעקב, לאבחנה.

דובר : כן, בבקשה X, עוד מישהו? סליחה, X ואחרי זה X.

דובר : אני רוצה להגיד שזה מוכח, יש אינדיקציות מאוד ברורות של האיגוד, מאוד ברורות בעיני, ואני לא רואה סיבה לא לאשר את זה, באמת, מכל הבחינות. גם לאור הסיבוכים של המחלה הזאת, או הסבל, או דברים כאלה, אני חושב שזה גם כלכלית,

דובר : למה זה בסל היום?

דובר : לחולים, בעמוד 38, לאחר מיצוי אמצעי אבחון אחרים, ניתן למצב של דימום סמוי חוזר במערכת העיכול ממקור לא ידוע, וחשד למחלת מעי דלקתית.

דובר : זה בדיוק בנקודה של ההתחלה, של חולה שאנחנו עוד לא יודעים, כדי להחליט.

דובר : זה כן בסל.

דובר : זה כן.

- דובר : זה הרחבה פשוט.
- דובר : בדיוק, מה ש-X אומר, זה מי שמראש כבר אבחנו, הגענו לזה שהיו צריכים לאבחן אותו, אז גם אחר כך אנחנו לא נמצא משהו אחר.
- דובר : ואין לו ממצאים בבדיקות אחרות.
- דובר : כן. X בבקשה, אחרי זה X.
- דובר : אני חושבת שהמחקרים לא חתוכים לפי האינדיקציה. אז אנחנו פה עושים החלטה על סמך דעת מומחים עכשיו.
- דובר : יש חלק מהמחקרים שיש ניתוח לפי חלק מה-,
- דובר : כן, אבל אין לנו פה את הדף הזה.
- דובר : שוב, כמו שעלה כאן גם מהדיון בוועדה, וגם אנחנו רואים את זה בהנחיות הקליניות, זה כלי שיכול להיות רלוונטי בהרבה מאוד שלבים והרבה מאוד תהליכים במחלה הזאת, כי שוב, המחלה הזאת מצריכה איזשהו אלמנט של לראות מה קורה כדי לנהל את הטיפול בה. מחקרים שלקחו ספציפית את הנישה הזאת, אני חושבת שגם זה כן עלה כאן מהשיחות, אם במקומות אחרים אין שאלה כזאת אז לאף אחד אין סיבה לעשות מחקר על שאלה כזאת.
- דובר : לא, אבל אני רק אומרת שאנחנו עובדים לפי דעת מומחים כרגע.
- דובר : את צודקת, לכן גם אני הכנסתי כל מיני מחקרים, השתדלתי להימנע ממחקרים שהסתכלו רק על הצד של האבחנה כי זה בטוח לא רלוונטי, אבל בהחלט יש פה.
- דובר : X, בבקשה.

דובר : אני אפתח באיזה משהו, באמירה יותר עקרונית, שאנחנו צריכים לשאוף לכך שנקדם טכנולוגיות שהן קלות לשימוש, בטוחות, הן זמינות, ואני חושב שזו טכנולוגיה כזאת, לעומת MRI, CT, טכנולוגיות שהן מורכבות, הן פחות זמינות. זה מצד אחד. מצד שני כמובן צריך לוודא שהטכנולוגיה יעילה, וממלאה את תפקידה.

דובר : אבל היא יעילה, זה הוכח.

דובר : שהיא ממלאה את תפקידה. הגסטרואנטרולוגים אמרו 2, הם אמרו תועלת 2, לא אמרו תועלת 1, גם באינדיקציה הזו. וגם שהאינדיקציה היא ברורה, אנחנו לא רוצים שימוש יתר ו-abuse בתוך זה. אז אני חושב שמבחינת הקריטריון הראשון, אני חושב שזה חשוב לקדם טכנולוגיות בסל באינדיקציות מסוימות. בעניין של התועלת יש פה סימן שאלה. ולגבי האינדיקציות, גם פה זה לא מספיק ברור, ואני חושב שההכנסה של הטכנולוגיה ככה תגרום ל-abuse ול-over שימוש בטכנולוגיה כנראה, שיש לה מקום בהחלט בארסנל. אני חושב שצריך לחדד. עכשיו, אם במצב שהאינדיקציה הייתה יותר ברורה, יותר חדה, יכול להיות שכן היה, למרות שהתועלת היא 2, היינו אולי כן. אבל במצב הזה אני מתקשה ככה, בטח במצב הזה, ככה לבוא ולהגיד בוא נאשר, בוא נתקדם. אבל אני חושב שכן נכון להסתכל על זה, קודם כל אולי אני אשאל שאלה, האם יש משהו, יש אפשרות, בשלב הזה שאנחנו נמצאים, לתקן, אולי לחדד?

דובר : בוודאי. אנחנו פונים לאיגוד, ואומרים לו "תשמעו, אנחנו מבקשים שתחדדו לנו בדיוק ותסבירו לנו מי האוכלוסיות", ומביאים את זה לדיון חוזר.

דובר : אני מציעה להעלות את זה ל-A8/9, ולבקש באמת את החידוד הזה ש-X העלה, ונראה בסבב הבא.

דובר : אני מצטרפת, אני חושבת שזו בכל זאת טכנולוגיה ותיקה, היא כבר הוכיחה את עצמה בזה שהיא יכולה להוות עיניים במעי הדק במצבים שאנחנו לא יכולים. ברור לי שיש תת קבוצה שיכולה להפיק מזה מאוד, ובמידה ואפשר יהיה באמצעות זה לראות אם יש התפתחות מחלה וכולי, אבל צריך לחדד. צריך לחדד וצריך לראות שבאמת אנחנו מדברים על אותה תת קבוצה. אז אם זה מקובל על כולם, אז אנחנו נפנה לאיגוד, נבקש ממנו הגדרות לתת האוכלוסייה, ואנחנו נמשיך עם זה הלאה. בסדר? אוקיי. טוב, אנחנו עוברים עכשיו תחום. אה, סליחה, אנחנו עדיין בגסטרו, סליחה. אוקיי, X חוזרת אלינו.

דובר : בינתיים, אני מתחילה ממחלת קרוהן, כי יש תכשיר שהוגש, ואני מחלקת לכם איזשהו תרשים כדי שתבינו מה כבר קיים בסל. יעשה לכם קצת סדר.

דובר : בבקשה X, עמוד 59, Skyrizi.

דובר : טוב, אז התכשיר הבא הוא כבר רשום בסל לפסוריאזיס ודלקת מפרקים פסוריאטית, והוא נמצא בהליכי רישום עבור מחלת קרוהן. חילקתי לכם תרשים של אילו תכשירים קיימים היום בסל, ומה נהוג לתת בקו ראשון, קו שני,

דובר : יותר קרוב למיקרופון.

דובר : המיקרופון בכלל לא דולק. רגע, עכשיו הוא דולק. סליחה. טוב, אז חילקתי לכם תרשים שמראה מה נהוג היום לתת, קו ראשון, קו שני, קו שלישי, ומה קיים בסל. אם תסתכלו, עבור מחלת הקרוהן בדרך כלל מתחילים בתכשירים אימונוסופרסיבים כמו אימוראן או מתוטרקסאט, בשילוב או לא בשילוב עם סטורואידים. ומי שממצה את קו הטיפול הזה, עובר לקו ראשון בדרך כלל תרופה ביולוגית. עוד פעם זה נכבה? טוב, אני אדבר בקול. מי שממצה את קו הטיפול הזה עובר לקו טיפול ראשון ביולוגי, בדרך כלל זה מעכבי TNF כמו אינפליקסימאב ואדלימומאב, ויש את המעכב (לא ברור 0), האנטיביו,

הוודולזומב. לאחר מיצוי הקו הזה אפשר לעבור לקו שני תרופה ביולוגית, כרגע בסל יש לנו רק את הסטלרה, הוא גם מעכב אינטרלאוקין, והוא כלול בסל לאחר מיצוי הקו הראשון. אז זו הייתה הקדמה קצרה.

דובר : רק שנייה, כרגע הסטלרה היא בקו שני, כידוע לי.

דובר : הסטלרה כרגע באמת קיים בסל בקו שני לאחר מיצוי קו ראשון ביולוגי, והבקשה השנה, כתוב לכם באדום, הוגשה השנה בקשה ל-Skyrizi כקו שני, במקביל לסטלרה, לאחר מיצוי, או כקו שלישי. הוא קו שני ואילך. Skyrizi הוא מעכב אינטרלאוקין. אני לא אתאר תיאור מחלה, כי כבר X עשתה את זה, אז אנחנו ניגש ישר למחקרים, מופיע אצלכם בעמוד 62. שני מחקרי פאזה 3 עד 1600 נבדקים, 1599 נבדקים, חולי קרוהן ברמה בינונית עד חמורה. שם נבדקה היעילות של Skyrizi בהשוואה לפלצבו, הן נבדקים נאיבים לתרופות ביולוגיות בעבר, והן נבדקים אשר נכשלו בעבר התרופות הביולוגיות. אז פה אני שוב מזכירה שהבקשה היא לאחרי כישלון, ויש לנו באמת מחקרים שבדקים לאחרי כישלון תרופות ביולוגיות. בשני המחקרים Skyrizi ניתן בטיפול אינדוקציה ואורך המחקר היה 12 שבועות. ה-primary end point היה רמיסיה קלינית ותגובה אנדוסקופית בשבוע 12. רמיסיה קלינית מוגדרת כ- CDAI קטן מ-150, זה מדד שמשמשים בו להערכת חומרת מחלת הקרוהן. אז מדדו את זה, רמיסיה קלינית הוגדרה או כ-CDAI קטן מ-150, או stool frequency, זאת אומרת תכיפות יציאות, של פחות ממוצע של 2.8 ליום, וציון ממוצע של כאבי בטן פחות מ-1. תגובה אנדוסקופית גם היא נבדקה, ורמיסיה נחשבת כירידה של יותר מ-50% במדד SES-CD, או לפחות ירידה של שתי נקודות בציון מדד זה. תוצאות המחקר הראו כי Risankizumab, שזה ה-Skyrizi, הראה יעילות מובהקת בטיפול בחולי קרוהן. טיפול אינדוקציה ב-

Risankizumab הביא לרמיסיה קלינית בקרב 42-45%, בהשוואה ל- 20-25% בקבוצת הפלצבו. רמיסיה קלינית הושגה גם בנבדקים נאיבים וגם בנבדקים אשר נכשלו בעבר בתרופות ביולוגיות. תגובה אנדוסקופית נצפתה בקרב 40-29% תחת טיפול ב- Skyrizi בהשוואה ל-11-12 בקבוצת הפלצבו. שיפור בתסמיני המחלה נצפה כבר בשבוע 4 לטיפול. פרופיל תופעות לוואי היה דומה בין כל קבוצות הטיפול. תופעות לוואי חמורות נצפו בשיעור גבוה יותר בקבוצת הפלצבו. רוב תופעות הלוואי החמורות ותופעות הלוואי אשר הובילו להפסקת הטיפול, היו קשורות להחמרה של מחלת הקרוהן ולא לטיפול עצמו. במחקר המשך למחקר הזה, היה בעצם מחקר על 52 שבועות, עד שנה, 542 נבדקים אשר הגיבו קלינית לטיפול באינדוקציה, המשיכו לתקופה של מחקר המשך. הנבדקים עברו רנדומיזציה נוספת, וחלקם קיבלו טיפול ב- Skyrizi וחלקם קיבלו פלצבו. תוצאות המחקר, מופיע אצלכם בעמוד 64, הראו כי טיפול ב-Skyrizi הביא לשיפור מובהק בתסמיני המחלה. רמיסיה כימית נצפתה ב-55% תחת טיפול ב- Skyrizi, בהשוואה ל-41% אצל נבדקים אשר עברו רנדומיזציה חוזרת ועברו לקבל פלצבו לאחר טיפול אינדוקציה. רמיסיה קלינית נצפתה גם בקבוצת הנבדקים אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים בעבר. תגובה אנדוסקופית נצפתה אצל 47% מהנבדקים אשר טופלו ב- Skyrizi, בהשוואה ל-22% בקבוצת הפלצבו, בתום שנת טיפול.

דובר : אבל הם לא השוו head to head.

דובר : לא, אין פה השוואה head to head.

דובר : אוקיי.

דובר : כן חשוב לשים לב שבקבוצת הפלצבו בחלק השני, עדיין התוצאות יצאו קצת גבוהות כי הם עדיין מושפעים מאותו Skyrizi שהם קיבלו, הטווח שלו יחסית

ארוך, הוא משפיע לאורך 21 יום, ולכן לא רואים ישר ירידה תלולה בקבוצת הפלצבו בחלק השני. אז זה המחקר העיקרי פאזה 3. במטא-אנליזה שכללה 31 מחקרים אשר כללו נבדקים אשר סובלים ממחלת קרוהן ברמה בינונית עד קשה, בוצעה השוואה בלתי ישירה בין הטיפולים השונים. המחקר כלל 2931 נבדקים נאיבים ו-2479 נבדקים אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים בעבר. המחקרים כללו תרופות שונות לטיפול אינדוקציה, לטיפול במחלת הקרוהן. הם כללו את ה- Risankizumab, Ustekinumab, Vedolizumab, Adalimumab ו- Infliximab. תוצאות המחקר הראו כי בקרב נבדקים נאיבים, Infliximab ו- Adalimumab, שהם מעכבי TNF, הראו את היעילות הטובה ביותר מבין התכשירים, והשגת תגובה קלינית בטיפול אינדוקציה. Infliximab בנוסף לתיאופרין הראה את התוצאות הטובות ביותר מבחינת הרמיסיה הקלינית. Risankizumab ו- Ustekinumab, הראו יעילות מובהקת בהשוואה לפלצבו בטיפול אינדוקציה כקו שני בחולי קרוהן אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים. לא נצפה הבדל מובהק בין התכשירים השונים בטיפול אחזקה. טענת המחקר הייתה כי יש עדיפות לטיפול ב- Infliximab כקו ראשון, ועדיפות ל- Adalimumab או Skyrizi כקו שני. במטא-אנליזה נוספת אשר ביצעה גם היא השוואה בלתי ישירה בין טיפולים ביולוגיים שונים בחולי קרוהן, וכללה 25 מחקרים לטיפול באינדוקציה, אשר כללו 8720 נבדקים אשר סובלים ממחלת קרוהן, ו-15 מחקרי אחזקה שכללו 4000 נבדקים. תוצאות מחקר זה הראו כי Infliximab הראה את התוצאות הטובות ביותר להשגת רמיסיה קלינית בטיפול אינדוקציה בחולי קרוהן ברמה בינונית עד קשה, בהשוואה לפלצבו. Skyrizi הגיע למקום השני מבחינת יעילות והשגת רמיסיה קלינית. Skyrizi הראה את התוצאות הטובות ביותר באשר להשגת רמיסיה קלינית בטיפול אינדוקציה בחולי קרוהן אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים בעבר. (לא ברור) הראה את

התוצאות הטובות ביותר בטיפול אחזקה והשגת רמיסיה מתמשכת מבין כל התכשירים בהשוואה לפלצבו. זה מבחינת המחקרים. התכשיר מצוי בהליכי רישום, הוא עוד לא נרשם סופית.

דובר : לכן אני צריכה להגיד את המשפט, שכל הדיון עכשיו וכל מה שנקבל החלטה, זה מותנה בזה שבהמשך הוא יסיים את ההליכים של הרישום, ואנחנו נעדכן בהמשך.

דובר : ניתן כרגע טיפול ל-30 חולים בישראל, במסגרת טיפול חמלה. מדובר בחולים אשר מיצו את כל קווי הטיפול המאושרים בהתוויה של קרוהן. התוכנית נסגרה כשהגיעה למכסה מירבית של 400 מטופלים. אני רוצה לצטט מתוך חוות דעת של פרופ' X, מיחידת IBD ב-X, נמצא אצלכם בעמוד 67. "מחלת קרוהן הינה מחלת מעי דלקתית כרונית המשפיעה בצורה משמעותית על איכות החיים של הלוקים בה. המחלה מופיעה לרוב בגיל צעיר ומלווה את החולה לאורך כל שנות חייו, על כן על המחלה השפעה על כל שלבי החיים של המטופל, ונמצאה כבעלת אפקט שלילי על יכולת התפקוד של החולה בחייו האישיים והמקצועיים. המחלה באה לידי ביטוי בשלשול כרוני, כאבי בטן, אנמיה, ירידה במשקל, חסרים תזונתיים, צורך בניתוחים חוזרים וכן ייתכנו תסמיני חוץ מערכת עיכול הכוללים כאבים ודלקות מפרקים פריפריים, דלקת של מפרקי האגן, תסמינים עוריים שונים וכן ייתכנו ביטויים מימיים כלייתיים ומעורבות של הכבד ודרכי מרה. בשנים האחרונות עולה גם המודעות לעובדה שככל שמצב דלקתי כרוני מוביל למצבים רפואיים נוספים כגון מחלות לב וכלי דם, תסמונת מטבולית וסוכרת, דבר המביא לתוחלת חיים קצרה יותר של החולים במחלה. המחלה מלווה גם בהשפעות פסיכולוגיות משמעותיות, ובעיקר בשכיחות גבוהה יותר של דיכאון, חרדה ונטייה לאובדנות. ישנן כיום עדויות שטיפול סיסטמי במחלה יכול להוביל לשיפור משמעותי גם מבחינה מבנית אך גם בהקטנת המחלות

הנלוות, ושיפור מצבו הפסיכולוגי של החולה. התרופות הביולוגיות הראשונות שאושרו לשימוש במחלה הן תרופות נוגדות TNF. בהמשך אושרו גם אנטי אינטגרונים וכן מעכבי אינטגרין. עם זאת, בעוד שחלק גדול מהחולים חווה שיפור בתסמיני המחלה עם טיפולים אלה, אחוזי ההצלחה לעיתים קרובות לא היו מלאים, וכן בחלק ניכר מהחולים התערערה עמידות הטיפול, שלוותה בחזרה של המחלה. דבר זה הביא עימו לעתים קרובות תחושות קשות אצל החולים. מאחר שמדובר במחלה כרונית המופיעה בגיל צעיר, הסיכוי לעידון תגובה לאורך החיים במגוון התרופות הביולוגיות הקיימות כעת בארסנל הטיפולי הינו גבוה, ולא מעט אנו מוצאים את עצמנו כרופאים מטפלים מול שוקת שבורה, ללא יכולת להציע טיפול מתאים למטופל שכשל את כל הטיפולים הקיימים." אחר כך היא ממשיכה לדבר גם על תוצאות המחקרים, שהן תוצאות מאוד יפות לדעתה, ואז אני רוצה להתייחס לניסיון שלה. "התרופה הייתה בשימוש בארץ במסגרת מחקרים קליניים בהם הייתי שותפה פעילה. כמו כן, יסדתי בארץ טיפול חמלה בתרופה זו, אשר מיועד למטופלים מורכבים מאוד, עם מחלת קרוהן מתקדמת, שכשלו על כל הטיפולים הקיימים עד כה, ולא היו מועמדים לטיפול כירורגי בשל היקף מחלה נרחב. משכך, יש לי לא מעט ניסיון עם טיפול זה, ושמחה לשתף את חברי הוועדה בניסיון הזה. כפי שציינתי מדובר בקוורום של כמה עשרות חולים מורכבים עם מחלת מעי דלקתית, שלמעשה לא היה לנו מה להציע להם, כולל אי התאמה למחקרים קליניים, בשל כשל עם יותר מ-4 תרופות ביולוגיות, המהווה התוויית נגד להשתתפות בכל המחקרים הקליניים במחלות מעי דלקתיות. לשמחתנו, ברוב המוחלט של חולים אלו נצפתה תגובה מצוינת לטיפול, כאשר למעלה ממחציתם נכנסו להפוגה עמוקה של המחלה, מצב שחלקם לא חוו מעולם. דוגמה לאחת המטופלות, הינה מטופלת בת 34, שמאז פרוץ מחלתה לפני כ- 8 שנים לא הייתה בעבודה כלל וחוותה סבל רב, כתוצאה מכך חוותה עקרות

משנית ולא הצליחה להיכנס להריון. בפעם הראשונה בחייה המחלה שקטה תחת הטיפול, ומאז כבר הספיקה ללדת שני ילדים בריאים. אין ספק כי אלו הינן תוצאות יוצאות דופן לכל טיפול שהוא. מרבית המחקרים מבדילים בין תוצאות הנצפות בחולים נאיבים, כלומר מטופלים שלא נחשפו לטיפול נוגד תאי (לא ברור) שהם בדרך כלל התוצאות טובות יותר ובטח שבנוגדי TNF. כאן מדובר במטופלים שכולם נכשלי TNF. כפי שציינתי, הטיפול ב-Skyrizi הוגדר כטיפול ביולוגי חמישי, למרות זאת נצפו, כפי שציינתי, תוצאות מרשימות וטובות. גם פרופיל הבטיחות היה גבוה, ולמעשה בדומה למה שנצפה המחקרים הקליניים לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות כלל. לאור האמור לעיל אין לי ספק כי הכנסת התרופה לשימוש בארץ והכללתה בסל, תהיה בעלת משקל משמעותי לציבור חולי הקרוהן בארץ. מדובר כאמור בתרופה העונה על צורך חשוב שאין לו מענה קיים."

71

- דובר : שנייה, רק לגבי זאת, העניין שלה, זה ניתן אחרי הסטלרה? לא הבנתי. היא נתנה את זה לחולים אחרי סטלרה?
- דובר : אני יכולה לשאול אותה אישית, אבל כנראה שכן, כי,
- דובר : כן, כן, זה חמלה אז ברור שזה אחרי.
- דובר : לא ברור כלום.
- דובר : אני יכולה לשאול אותה אישית על איזה תרופות, היא כתבה שזה היה כטיפול קו חמישי.
- דובר : ברור, ברור.
- דובר : וציטוט קצר מד"ר X, מומחית בגסטרואנטרולוגיה בבית חולים X. "במהלך עבודתי כמנהלת יחידת המחקרים הקליניים במכון הגסטרואנטרולוגי ב-X, התנסיתי בשימוש בתרופה במסגרת מגוון מחקרים קליניים, כולל מחקר פאזה

1 שבדק שימוש בתרופה בשילוב תרופות נוספות. סך הכול אני מטפלת בכ- 40 מטופלים בתרופה הזאת, שכולם נכשלו על קווי טיפול קודמים הניתנים בסל הבריאות. לרוב המטופלים התרופה, שניתנה כאפשרות אחרונה, הביאה לשיפור ניכר בתסמיני המחלה ואיכות החיים. לא נתקלתי בתופעות לוואי משמעותיות אצל אף אחד מהמטופלים. " מבחינת ניסיון בעולם, התכשיר רשום בארצות הברית וקיבל חוות דעת חיובית של ה- CHMP להתוויה של קרוהן באירופה.

דובר : את אומרת בשלבי רישום באירופה.

דובר : באירופה, נכון. לפי ההנחיות הקנדיות, התחילו בטיפול בחולי קרוהן במיצוי שתרופות אימונוסופרסיביות אינן יעילות מספיק, יש לעבור לטיפול בתרופות ביולוגיות מסוג מעכבי TNF, או אנטיביו או מעכבי אינטרלאוקין. במידה והחולים בסיכון גבוה, יש אפשרות להתחיל ישר בתרופות ביולוגיות כקו ראשון, עם טיפול אימונותרפי או בשילוב עם תיאופריין. התכשיר עדיין לא כלול בהמלצות למימון ציבורי, הוא יחסית חדש. חלופות קיימות בסל, יש לכם פה בתרשים שצירפתי. בעמוד 71 מופיע אצלכם התעדוף של האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה, למחלות כבד, והמועצה הלאומית לתזונה, דירג את התכשיר 4 מתוך 7, עם תועלת 2, מקובלות 2 וחשיבות 2. הם גם כותבים, "בניסויים קליניים התכשיר הראה תגובה קלינית בכ-40% מהחולים, לעומת 25% במטופלים עם פלצבו. תגובה אנדוסקופית הודגמה על 40% מהמטופלים לעומת 12% בלבד בפלצבו. כיום עומדים לרשותנו מספר קווי טיפול, אך יותר ויותר אנו ניצבים מול חולים שלא הגיבו לתכשירים הקיימים וזקוקים לדבר הבא. ייתכן שתרופה חדשה זו תוסיף לנו יכולת טיפולית במקום שבו אנו צריכים."

דובר : אוקיי, בואו נפתח, התייחסויות מסודרות, בבקשה. X, בבקשה.

דובר : בואו נתחיל למען הסדר, יש במחלה הזאת קווים של טיפול, יעילים. אנחנו מדברים פה בעצם על חולים שנכשלו בקו הראשון, בקו השני, הגיעו לפחות לקו השלישי. בקו השלישי יש תרופה אחת שיש לה יעילות כזו או אחרת, לא של 100% אבל יש. אין לנו אף עבודת מחקר שמשווה לאף תרופה אחרת, ובכלל זה גם אין עבודת מחקר שמשווה לתרופה הקיימת. זאת אומרת, אין שום עבודה שמראה איזשהו שמץ של יעילות נוספת על פני הקו הקיים היום. עכשיו אנחנו חייבים לכבד את הניסיון האישי של המומחים, שהביאו, גם הם לא מנסחים, למרות ש-X ניסה לשכנע אותי שזה ברור, לי לגמרי לא ברור. התרופה ניתנה, האם היא ניתנה אחרי הקו הקיים או לא? כנראה שלא. ואם היא לא ניתנה אחרי הקו הקיים, השלישי, אין לנו שום evidence להכניס אותה.

דובר : לא, אבל קודם כל הבקשה היא לקו שני, גם קו שני וגם קו שלישי.

דובר : קו שני וודאי שזה לא.

דובר : זהו, קו שני יש הוכחות, כי יש פה אנשים שהתחילו ממעכבי TNF וגם האנטיביו. ואני רק רוצה להזכיר, כי אתה הזכרת נקודה, שמתנהל מחקר בימים אלו head to head אל מול סטלרה, אבל הוא עדיין לא הסתיים, אני רק רציתי לציין את זה.

דובר : אז נחכה לתוצאה שלו. זה נראה מוקדם מידי, זו דעתי.

דובר : מישהו עוד רוצה להוסיף? בבקשה, X, אחרי זה X.

דובר : מהניסיון שלנו, אני לא זוכר להגיד לך כמה מקרים, אבל יש חולים שנכשלים על כל הקווים הקיימים בקרוהן, ומגיעים לתרופה הזאת. אני חושב שכן יש איזושהי קבוצה שאין לה מענה כרגע. אני לא יודע אם המענה הזה הוא יותר טוב, אבל המומחים מבקשים אותו.

- דובר : X, בבקשה, אחרי זה X. כן.
- דובר : זה קטע, כי בדיוק אתמול שפטתי עבודה של פרופ' X, על כל הדיפוזיה הזאת של, התרופות הביולוגיות בוודאי יש להן מקום מאוד מאוד משמעותי, אני מצטער לומר שלדעתי כרגע אין מספיק evidence, עם כל הצער. אני חושב שאנחנו צריכים פשוט עוד להמתין עם זה, ובהמשך אני מעריך שייכנסו דברים. אני לא רואה פה מספיק evidence.
- דובר : המחקר כולל, אגב, גם נכשלים על סטלרה, רק לציין.
- דובר : אבל זה אחרי, זה לא head to head.
- דובר : לא. אבל המדגם כולל נכשלים, שזה מה ש-X דיבר, נכון?
- דובר : כן, כאילו כקו אחרי סטלרה. בבקשה.
- דובר : אני מתחבר למה ש-X אמר, אנחנו גם, יש לנו מטופלים שמקבלים את התרופה הזאת אחרי שנכשלו על תרופות אחרות, זה כן עובד, כך שהניסיון הקליני מדבר בעצמו. להזכיר שהרופאה מחוות הדעת, יש להם יחידה ענקית של המון חולים,
- דובר : לא שומעים אותך.
- דובר : סליחה, אמרתי, אני כמו X מסכים שהניסיון בפועל הוא מראה שהטיפול הזה עוזר למטופלים שנכשלו על טיפולים אחרים. זה עוד קו ביולוגי. אנחנו צריכים לזכור שחולים אלה קיבלו טיפול אחר, יש תוספת עלות כאן אבל היא תוספת יחסית לא ענקית, אפשר לעשות את החישוב, כי זה הפרש בין מה שהם היו מקבלים בקו שני לזה. 40 חולים במוסד אחד זה לא מעט, ב-X, ויש מוסדות רבים בארץ, זו מחלה מאוד נפוצה בארץ. אני חושב שיש מקום להעלות את זה.

דובר : עוד מישהו רוצה להתייחס? טוב. צריכים לזכור שיש חלופות בסל. המדד הראשון שאני מבחינתי מסתכלת זה אל מול דברים אחרים שראינו קודם, שאין שום פתרונות לחולים האלה, לחולים האלה יש פתרונות. כשאני מסתכלת על העדויות, נכון שזה כנראה הולך לכיוון של הצטברות של עדויות, אבל אם אנחנו מסתכלים גם על הדאטה וגם על איפה זה נמצא בעולם, אז אני לא רואה את זה בשום הנחיה קלינית אחרת, זה לא מופיע ב- guidelines. התרופה עוד מחפשת את המקום שלה, איפה היא צריכה להיות, מבחינתי. אני חושבת שהיא צריכה להיות B7. אפשר לבדוק עלויות אל מול מה שנמצא בסל, אבל אני לא חושבת שהייתי שמה את זה להתחרות אל מול תרופות אחרות שאין להם בכלל, לחולים שלהן, חלופות בתוך הסל.

דובר : אני מסכימה.

דובר : אז האם נראה לכם שאנחנו נעשה את זה B7 ונבדוק עלויות?

דובר : כן.

דובר : אוקיי. שוב אני אומרת, הדיון פה בכל מקרה מותנה ברישום.

דובר : וזה לקו שני.

דובר : שני או שלישי. שני.

דובר : אנחנו נבדוק מה המשמעויות לקו שני, כי קו שלישי,

דובר : אין קו שלישי.

דובר : את לא יכולה לתת 7 כי אין קו שלישי.

דובר : לא, זה לא מדויק.

דובר : למה? יש קו שלישי. קו שלישי, את יכולה לתת B7 מבחינת רמת ה-evidence, ועוד אין לנו evidence שזה עוזר גם בתור קו שלישי.

דובר : לכאורה יש קו שני.

דובר : X שאלה לאיזה קו, אז אני רוצה לחדד ולהגיד שלפחות מבחינתי זה B7 לשני הקווים, גם לקו שני וגם לקו שלישי. קו שני יש לו חלופות אחרות ואני רוצה, אני יכולה לבדוק ואתן, קו שלישי המידע עוד צריך להצטבר, המקום של זה עוד צריך להתקבע בהנחיות הקליניות העולמיות, ורק אז אני אדע אם באמת זה המקום, כן או לא. שימו לב שבאירופה עוד לא סיימו רישום אפילו.

דובר : לאור הדבר הזה, אם תוכלי להסביר את מה שאמרת עכשיו, מצד אחד את אומרת שהמקום שהתרופה לא מבוסס עדיין, אנחנו לא רואים את ההמלצות, זה ברור. מצד שני את אומרת B7, למרות ש-B7 להבנתי אנחנו אומרים כאשר אנחנו חושבים שלתרופה יש מקום אבל אנחנו רוצים לראות אותה אל מול, למרות שבאמת מבחינה כלכלית, זה החלטה כלכלית בעצם, כשהאינדיקציה הקלינית כבר לגמרי ברורה. אם תוכלי להסביר.

דובר : אז אני אסביר. אל"ף, יכול להיות שפה אני נדיבה, ובמקום B6 אני נותנת B7, אוקיי? ויש בדברך מן האמת, כי באמת התרופה עדיין מחפשת את המקום שלה. יחד עם זאת, יש פה שני מחקרי פאזה 3 שהוכיחו בכל זאת לגבי אנשים שנכשלו על טיפול תרופתי, ולכאורה יכול להתאים לקו שני. עכשיו, אם אנחנו נסתכל על קו שני, יש לנו כבר שם חלופה, אז אני מבחינתי הפאזה השלישית שמראה לי את זה אל מול החלופה, מגיע ל-B7. לגבי קו שלישי, שאין לנו לגבי זה מספיק evidence, שם לדעתי היא צריכה עוד לחפש מקום. לכן לא הייתי משקיעה בזה תקציב לצורך הכללה בסל אל מול תרופות אחרות שמצאנו יותר חשובות, אבל כן הייתי בודקת, אם היא תעבור את הרישום ונראה שאנחנו

יכולים לאפשר אותה כמגוון טיפולי, אז שווה לשקול את זה. אז אנחנו נעשה את הבדיקה הזאת, זאת ההצעה שלי.

דובר : אוקיי, אנחנו ממשיכים הלאה. התכשיר הבא זה התכשיר של סטלרה, ל-Ulcerative colitis.

דובר : יש פה תרשים נוסף למחלה הבאה, פשוט לעשות לכם סדר.

דובר : תודה על ההתחשבות.

דובר : כן, כי זה נורא מבלבל, גם שתי מחלות דומות, וגם פה קו טיפולי דומה.

דובר : טוב, אז יש לנו שתי בקשות לטיפול במחלת קוליטיס כיבית, מחלה דומה אך קצת שונה, אני תכף אתן עליה הסבר קצר. אני רוצה שקודם כל רק תסתכלו בתרשים לראות מה קיים כיום בסל ומה הבקשות שיש להשנה. אז גם כאן מתחילים בתכשירים אימונוסופרסיבים בדרך כלל במחלה הזאת, ומי שנכשל על הקו הזה עובר לקו ראשון תרופה ביולוגית, שכרגע בסל יש לנו את המעכבי TNF, מעכבי אינטגרין, מעכב JAK, מעכב SYP. אני מציינת שמעכב JAK ומעכב SYP ניתן פומית. השנה יש לנו בקשה ל-Rinvoq, הוא מעכב JAK נוסף, הוא גם ניתן פומית, ומבקשים אותו גם כקו ראשון וגם כקו שני. ויש עוד בקשה לקו שני של סטלרה. זה מה שמופיע לכם באדום. אז סטלרה הוא מעכב אינטרלאוקין, הבקשה היא לטיפול במחלת קוליטיס כיבית במבוגרים בדרגת חומרה בינונית עד קשה. התכשיר ניתן כזריקה פעם בחודשיים או פעם בשלושה חודשים. הבקשה היא כקו שני אחרי ניסיון בתרופה ביולוגית אחת. Ulcerative colitis הינה אחת מהצורות העיקריות של מחלות המעי הדלקתיות. זוהי דלקת כרונית של הרירית והסאב-מוקוזה במעי הגס ובחלחולת. המחלה הינה היקפית ומתבטאת במגוון רחב של סימפטומים הכוללים עוויתות בטניות ושלשול. המחלה גורמת לפגיעות ברירית המעי, לנמק של אפיתל וכיבים הגורמים לנזק

מקיף של הרירית. באופן טיפוסי המחלה מופיעה בגילאי 15-30, עם שיא נוסף קטן יותר בגילאי 60-79. סיבוכי המחלה הינם מקומיים וסיסטמיים. סיבוכים מקומיים מופיעים אצל רוב החולים במחלה, וכוללים טחורים, פיסורות אנאליות ומורסות פרה-אנאליות. סיבוכים סיסטמיים של המחלה כוללים מגה-קולון טוקסי, דימום מסיבי של המעי, וסיבוכי כבד ומרה. מקובל לסווג את חומרת המחלה לפי מדד Mayo, זהו סולם בן 12 נקודות המסווג את החומרה באמצעות סכמת ציונים, מתוך 4 קטגוריות אשר כוללות הערכה גלובלית של הרופא, תדירות היציאות, דימום רקטלי וממצאים באנדוסקופיה. כל אחד מהקטגוריות מקבל ניקוד של בין 0- ללא תסמינים, ועד ל-3- תסמינים חמורים. UC במצב בינוני עד חמור מקבל ציון Mayo של בין 6-12. זה מופיע אצלכם גם בחומר איך מודדים את מדד Mayo. המחלה הינה בעלת השפעה משמעותית על איכות חיי החולה, בייחוד לאור ההתחלה המוקדמת שלה ואופייה הכרוני. סטלרה הינו מעכב אינטרלאוקין מסוג IL12-23, כלול בסל עבור פסוריאזיס, עבור דלקת מפרקים פסוריאטית, ועבור מחלת קרוהן כקו שני אחרי TNF או אנטיביו. הוגשה בקשה להכליל אותה בסל עבור UC כקו שני לאחר כישלון בתרופה ביולוגית אחת לפחות. בעמוד 78 מופיע לכם הוכחות ליעילות, יש לנו את המחקר על יוניפיי, מחקר פאזה 3 על 961 נבדקים אשר סובלים מ-UC חמור. כ-50% נכשלו על טיפול ביולוגי קודם מסוג TNF, וכ-16% נכשלו על טיפול קודם גם בנוגדי TNF וגם באנטיביו. אורך המחקר היה 8 שבועות, ולאחר מכן תקופת אחזקה של 44 שבועות. המחקר היה כפול סמיות אל מול פלצבו. תוצאות המחקר הראו כי טיפול בסטלרה הביא לשיפור מובהק במדדים, בנבדקים אשר סבלו מ-UC בינוני עד חמור. בשבוע 8, לאחר טיפול אינדוקציה בסטלרה, שיעור הנבדקים אשר חוו רמיסיה קלינית עמד על 15%, בהשוואה ל-5% בקבוצת הפלצבו. השגת רמיסיה מוגדרת כהשגת כל

הקטגוריות האלו: מדד Mayo קטן מ-2, כל תת קטגוריות קטנים או שווים ל-1, וללא דימום רקטלי. שיעור הנבדקים אשר נצפה אצלם ריפוי אנדוסקופי, כלומר ציון אנדוסקופי של 0 או 1, שמצביע על מחלה קלה או מצב תקין ללא מחלה, עמד על 27% תחת טיפול בסטלרה, בהשוואה ל-13% בקבוצת הפלצבו. שיעור הנבדקים אשר חוו תגובה קלינית עמד על 51%-61 תחת טיפול בסטלרה, בהשוואה ל-31% בקבוצת הפלצבו. פרופיל הבטיחות היה דומה בכל קבוצות הטיפול. במחקר המשך למחקר זה נצפו תוצאות אף טובות יותר, לאחר 44 שבועות של טיפול. בתום 44 שבועות של טיפול, שני המינונים של סטלרה, פעם בחודשיים או פעם בשלושה חודשים, הראו שיפור מובהק במדדי המחלה בהשוואה לפלצבו, אשר כללו רמיסיה קלינית, ריפוי אנדוסקופי ועלייה באיכות חיים. שיעור הנבדקים אשר השיגו רמיסיה עמד על 38%-43 בקבוצת הסטלרה, בהשוואה ל-24% בפלצבו. ניתן לראות כי גם חולים אשר נכשלו על טיפול ביולוגי קודם, נצפה אצלם שיפור מובהק במדדי המחלה בהשוואה לפלצבו. יש לנו תוצאות למחקר הזה לטווח ארוך של עד 3 שנים, מופיע אצלכם בעמוד 79. 399 נבדקים המשיכו ל- long term extension של המחקר, לקבל טיפול בסטלרה פעם בחודשיים או סטלרה פעם בשלושה חודשים או פלצבו. נבדקים אשר היו בקבוצת טיפול פעם בשלושה חודשים, הורשו לעבור לקבל טיפול פעם בחודשיים במידה והיה צורך. נבדקים אשר טופלו בפלצבו הורשו לעבור לקבלת טיפול בסטלרה פעם בחודשיים. כל המטופלים קיבלו טיפול בזרוע פתוחה בשלב זה. תוצאות המחקר הראו כי טיפול בסטלרה הראה יעילות לטווח ארוך של 3 שנים בקרב נבדקים נאיבים או בקרב נבדקים אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים. שיעור הנבדקים אשר חוו רמיסיה סימפטומטית, כלומר תדירות יציאות של 0 או 1 ללא דימום רקטלי, וציון Mayo קטן מ-2, ורמיסיה מסטרואידים תחת טיפול ב- Ustekinumab, עמד על 51%. יש פה חשיבות רבה גם לתוצאות של רמיסיה ביחד עם גמילה

מסטרואידים, כי אנחנו יודעים שסטרואידים לטווח רחוק יש לו השפעות לא כל כך טובות מבחינת תופעות לוואי. 94% מקרב הנבדקים אשר טופלו פעם בשלושה חודשים, ו-98% מאלה שטופלו פעם בחודשיים והיו ברמיסיה סימפטומטית, היו גם ללא טיפול בסטרואידים. תוצאות טובות יותר נצפו עבור נבדקים נאיבים בהשוואה לנבדקים אשר נכשלו בעבר על טיפולים ביולוגיים. פרופיל תופעות הלוואי היה דומה למקובל בספרות. בעמוד 81 מופיע אצלכם מחקר נוסף אשר התפרסם והתבסס על תוצאות נתוני עולם אמיתי, על 103 נבדקים ב-20 מרכזים בצרפת. 70% מהנבדקים נכשלו על יותר משני טיפולים ביולוגיים, הכוללים מעכבי TNF, ו-85% נכשלו על טיפול קודם גם באנטיביו. תוצאות המחקר הראו כי טיפול בסטירה הביא לשיפור במדדי מחלת קוליטיס כיבית. שיעור התגובה הקלינית בקרב מטופלים נאיבים היה גבוה יותר בהשוואה לנכשלי טיפולים ביולוגיים. יעילות נצפתה גם בקרב נבדקים אשר נכשלו בעבר על טיפולים מעכבי TNF ואנטיביו, עם שיעור של 32% של רמיסיה קלינית ושיעור של 47% תגובה קלינית. במטא-אנליזה לסקירה סיסטמית אשר ביצעה השוואה בלתי ישירה מבין תכשירים ביולוגיים שונים לטיפול בקוליטיס כיבית בדרגה בינונית עד חמורה, נמצא כי טיפול בסטירה הביא לתוצאות טובות מבחינת רמיסיה קלינית ותגובה קלינית בטיפול אינדוקציה, וטיפול אחזקה, ונמצא במקום השני אחרי Rinvog, מבין התכשירים שנבדקו לטיפול ב-UC בנבדקים אשר נכשלו על טיפולים ביולוגיים בעבר. מבחינת מימון ציבורי, לפי ה-NICE, ל-Ustekinumab עלות-תועלת לאחר כישלון בנוגדי TNF, בדומה לאנטיביו, ול-SMC יש המלצה כקו ראשון לאחר ניסיון בטיפול קונבנציונלי או כקו שני אחרי טיפול ביולוגי. אני רוצה להקריא חלק מחוות דעת של ד"ר X, ויש לנו ניסיון שלו עם מטופלת לאורך זמן, ולכן אני רוצה להקריא.

דובר : יש שניים, לא?

דובר :

יש שני מטופלים, אני חושבת שאחד, אני תכף אראה, באחד יש תיאור ממש על המקרה. כן, שני חולים, את צודקת. זה מופיע אצלכם בעמוד 84. "נכון להיום טיפלתי בשני מטופלים עם קוליטיס כיבית בסטלרה, המקרה האחרון הוא של אישה שהסכימה שאחשוף את סיפורה. בפברואר 2017 התייצבה אצלי עם שלשולים דמיים, כאבי בטן, אפטות אוראליות, חולשה כללית וחום מעל 38. ביולי 2017 עברה קולונוסקופיה אשר הדגימה מעי מודלק עד 20 ס"מ מפי הטבעת. האישה טופלה ברפאסל, 4 גרם ליממה, וחוקנים ללא שיפור. בהמשך התלקחות קשה. באוגוסט 2017 החלה בהעמסת הומירה, שזה מעכב TNF בעצם, עם תגובה קלינית ראשונית שבהמשך איבדה, למרות האצת הומירה ל-40 מ"ג פעם בשבוע. בינואר 2018 החלה טיפול באנטיביו ללא תגובה קלינית או מעבדתית. באפריל 2018 החלה טיפול ברמיקייד עם שיפור קליני ניכר בתחילה, ואיבוד תגובה בהמשך. טופלה בסטרואידים דרך הוויריד והשלימה טיפול בקסלג'אנז 10 מ"ג ליממה. סיימה 14 שבועות טיפול בקסלג'אנז בנוסף לתלות בסטרואידים ופרדניזון 20 מ"ג ליממה. קולונוסקופיה מיוני 2019 הדגימה דלקת קשה עם כיבים עמוקים מגובה האנוס עד 5 ס"מ. בשלב הזה הוצע לה ניתוח לכריתת מעי גס ויצירת פאוץ'. מטרתה הייתה הריון והיה ברור שהניתוח הזה ידחה אותו ואף יוריד את הסיכויים להרות באופן טבעי. ביולי 2019 אושר לה טיפול בסטלרה כטיפול חמלה ע"י X, עם תגובה קלינית מהירה. לאחר עירו וזריקה אחת נגמלה מסטרואידים. באוגוסט 2020 ילדה תינוקת בריאה במשקל תקין. על סטלרה פעם בארבעה שבועות (לא ברור). היא בהפוגה קלינית מעל שנה. "אני יצרתי איתו קשר לגבי החולה הזאת, נכון להיום היא עדיין על סטלרה ולאחר הריון נוסף מוצלח. יש פה תיאורים נוספים של חולים שכשלו על קווים קודמים והצליחו על טיפול בסטלרה. מבחינת ניסיון בעולם, התכשיר רשום בארצות הברית ובמדינות האיחוד האירופאי ומאושר שם כקו ראשון. הקווים המנחים של האיגוד

האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה משנת 2020 לטיפול ב-UC: "האיגוד ממליץ על סטלרה כקו ראשון לטיפול ב-UC בינוני עד חמור, יחד עם תכשירים ביולוגיים אחרים." קיבלנו מספר מכתבים גם מחולים שגם תיארו את המצב שלהם, שניסו על כמה קווים וממש מתארים, ונכשלו, ועל סטלרה הטיפול הצליח אצלם. האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה, מופיע אצלכם בעמוד 91 בתעדוף של גסטרואנטרולוגים, דירג את התכשיר 5 מתוך 7. הנימוקים שהם כתבו: "תרופה שיכולה להיות טובה וחשובה לחלק מהמטופלים עם מחלה בדרגת חומרה בינונית עד קשה."

דובר : אוקיי, בואו נפתח להתייחסויות, בבקשה.

דובר : שאלה, אני זוכרת, זו לא תרופה חדשה, אני זוכרת שלפני שנתיים,

דובר : מ-2020 כבר.

דובר : ה-NICE לא הכניס אותה, זאת אומרת, חוות הדעת של ה-NICE הייתה שזה מתחת לסף שלהם, ואני רואה בחומר המעודכן שזה כן. אז הם שינו את ההמלצה?

דובר : הם הכניסו אחרי TNF, אחרי כישלון של TNF.

דובר : עוד התייחסויות? בבקשה.

דובר : אני רוצה רק, הנושא של הקווים אני רוצה להבין. הבקשה היא, מבוקש פה קו שני אחרי תרופה ביולוגית אחרת? זאת ה-,

דובר : זאת הבקשה, כן.

דובר : הסיפור שסיפרת מד"ר X זה נחשב קו שני?

דובר : כן, זה נחשב אפילו קו רביעי או חמישי. הסיפורים או המחקרים? גם וגם, אבל

כן.

- דובר : זה רק מוכיח שזה עובד, אבל זה לא קו שני שהשתמשו בו.
- דובר : התכוונת למקרים הפרטניים שתוארו עכשיו, אם היו קו שני?
- דובר : קו שני, כן, זה נחשב קו שני.
- דובר : ואמרת שבאירופה זה קו ראשון?
- דובר : לא, זה רשום רגולטורית, זה רשום רגולטורית קו ראשון, ה-NICE ממליץ עליו, בגלל העלות שלו, לאחר כישלון מעכב, זאת אומרת, גם קו שני. לאחר כישלון על מעכב TNF.
- דובר : אוקיי.
- דובר : בבקשה X.
- דובר : למה לפני שנה ושנתיים זה דורג במקום ראשון, אני רואה?
- דובר : נכון.
- דובר : אז למה זה ירד בדירוג?
- דובר : נכון, אז אני שאלתי אותם. אז באמת הם לא חושבים שזה פחות חשוב, פשוט אם תשים לב בדירוג, נכנסו תרופות חדשות מאז לשוק, ובגלל שיש המון קווי טיפול במחלה הזאת, הם העדיפו לדרג במחלות שיש להן, מחלות קשות יותר ואין להן אף מענה, הם העדיפו לדרג אותן קודם.
- דובר : אני חושב שזאת לא התשובה, ו-X גם יסכים לדעתי. זה בגלל שהקופות נאלצות לרשום את התרופה (לא ברור) שממילא מקבלים את זה, אז אפשר להוריד את החישוב שלו.

דובר : מה שאתה בא ואומר, לחדד לחברים שהם פעם ראשונה פה, שבעצם למרות שזה לא מוכלל בסל, ההתוויה הזאת, קופות החולים נוהגות לאשר למרות שזה אל מעבר לסל.

דובר : עכשיו רק לחדד את הקווים כאן, כי אני חושב שצריכים להבין שבעולם, אמנם כתוב כאן שטיפולים ביולוגיים הם במקום שני, יש כבר מקומות בעולם שממליצים על טיפול ביולוגי כקו ראשון ויורדים מהטיפול של ה-Methotrexate והאימוראן. זה תרופות עם המון תופעות לוואי ובעיות אחרות. אז זה הכול, אולי בשנה הבאה כבר תהיה קו ראשון, שני, שלישי אחר, יש גסטרואנטרולוגים בארץ שהם בהחלט מקדמים את הרפואה הנכונה והטובה. אז זה רק הערה. ולגבי התרופה עצמה, הוא פועל במנגנון אחר מתרופות ביולוגיות אחרות, זה נוגד אינטרלאוקין שאנחנו יודעים שזה נושא מאוד מאוד מרכזי בכל המנגנון הפתולוגי של Ulcerative colitis. והתוצאות המחקריות הן מצוינות, זה השיג רמיסיה הרבה יותר טוב מפלצבו, זה ברור, אבל גם ב-studies מול תרופות ביולוגיות אחרות, הוא יוצא במקום מצוין בהשפעה.

דובר : רק הערה לגבי מה שאמרת של הקדמת טיפולים ביולוגיים למחלות מעי דלקתיות, אנחנו נדון בזה בהמשך, זו אחת ההצעות שעולה השנה, האם באמת אפשר לוותר על ה-Methotrexate ועל סטרואידים וכולי, זה יידון בהמשך. מי עוד רצה להתבטא? סליחה. X, בבקשה.

דובר : אני עד עכשיו שתקתי בכל התרופות שדיברו על IBD, כי IBD זאת סוגייה שהקופות מתמודדות איתה בדרך מאוד לא מוצלחת. בהערכת הוצאות שעשיתי לפני כחצי שנה, X מוציאה על IBD לסוגיו בערך 160 מיליון שקל יותר ממה שהיא תוקצבה. וזאת כי הרופאים הם בעלי דמיון פורה, בעלי יכולות קליניות מוכחות, והבעיה העיקרית היא שהחולים הם מאוד שונים. אנחנו לא

דנים בשתי מחלות, קרוהן ו-Ulcerative colitis. אנחנו מדברים בסל מחלות עם ביטויים שונים, חלקם עם מחלות של השלד, חלקם בלי מחלות של השלד, חלקם עם מחלה ממוקמת, חלקם עם מחלה מאוד כללית. ועל בסיס הנימוקים האלה, מבקשים מאיתנו החל מהתרופות לפי איזשהו סדר שמופיע גם במסמכים שלכם, דרך קומבינציות שגם ב-X מי שמתעסק עם זה, זה ד"ר X יחד איתי ויחד עם ראש אגף הרפואה ד"ר X, ואנחנו דורשים שלב שני, כשאחת התרופות, או רוב התרופות האלה נפסלות, להתחיל לשלב אימונוסופרסיה. כי היא מוכחת בהרבה מקרים כמסייעת לשליטה על המחלות. חלק מהגסטרואנטרולוגים מסכימים, חלק לא מסכימים, ואז,

דובר : כמו מה? איזה אימונוסופרסיה?

דובר : סלספט, טקרוסל, דברים כאלה. ואז אנחנו נתקלים בשילובים של שתיים מהתרופות הביולוגיות, וכבר נתקלתי בבקשות ליותר משתיים. אז מכיוון שכל מקרה מגיע בסוף לדיון פרטני, כי כל, מה שמגיב כמו בסל, אז זה סל, מה שלא מגיב מגיע לניתוחים ודיונים פרטניים, ואתה עומד מול חולים באמת שהם מסכנים ואומללים, אז באיזשהו רגע בדו שיח עם המטפל, אתה מגיע לאיזושהי הסכמה. אז אין פה סל שאפשר להגדיר אותו קו ראשון, קו שני, קו שלישי. זה פשוט הצחיק אותי כששמעתי את זה. אין, זה מחלה מאוד מגוונת עם טיפולים, איך אני אגיד? מותאמים אישית. אולי זאת המחלה הראשונה שבה הרפואה הולכת להתאמה אישית של טיפול, ממש לפי הקליניקה ולפעמים לפי ביומרקרים.

דובר : אז אתה בעד או נגד?

דובר : איך אומרים? אני מבזבז את הכסף על זה אז אני בעד, כי אין לי ברירה.

- דובר : אתה אומר, בואו נעשה שינוי ובמקום להגדיר את הקווים, וזה כמובן בכפוף לרישום, איפה שאפשר,
- דובר : להגדיר סל.
- דובר : להגדיר את זה כסל טיפולים שיהיה גמיש לפי הצורך. אבל שוב, אני מדגישה, בכפוף לרישום התרופות ולאיזה קווים הם מיועדים, ואז זה נותן גמישות יותר גדולה בלעשות את החישוב.
- דובר : משהו כזה.
- דובר : אוקי."
- דובר : כמו שעשינו במיאלומה.
- דובר : במיאלומה יש.
- דובר : אני יודעת שגם בתוך הגסטרואנטרולוגים יש הרבה ויכוח איך צריך לסדר את הקווים.
- דובר : עשינו את זה בהרבה מחלות בשנים האחרונות.
- דובר : זה בסדר X, אבל ספציפית לפה מה אתה ממליץ?
- דובר : אני נותן את זה. I rest my case. אין לי מה, אני לא אצא נגד הדברים האלה.
- דובר : אז A8/9?
- דובר : זה צריך להיות בפנים.
- דובר : אז רגע, בואו נעשה סדר כי אני מסתכלת על הדברים קצת אחרת. בבקשה, X.

דובר : אני אומרת שה-evidence כרגע, פאזה 3 מול פלצבו, והמחלה הזאת היא די שכיחה, והם רוצים להקדים אותה בקו, שתהיה שווה לאחרים. אני לא רואה עבודה שהיא משווה את זה לתרופה אחרת.

דובר : הם לא חיפשו להקדים קו. ה-Rinvoq, הבאה ביקשה. הם ביקשו קו שני.

דובר : אה, הם רצו רק קו שני. ובקו שני אין לנו שום דבר כרגע, אז אין כאילו למה להשוות.

דובר : נכון, את צודקת, אין כרגע שום דבר בקו שני ולכן אי אפשר נגיד לעשות בדיקת עלויות.

דובר : נכון, אבל גם כקו ראשון, נכון שלא ביקשו אבל,

דובר : מה עם קו ראשון?

דובר : כעיקרון, בגלל שכל הזמן ניתנים טיפולים, אז כל הטיפולים בקו ראשון ניתנים גם בקו שני, גם בקו שלישי. אז X אומרת, נכון X? שבעצם אולי כן יהיה אפשר להשוות את זה.

דובר : בידיעה ברורה שאני בשנים קודמות עשינו את זה.

דובר : לא, אבל מבחינת האינדיקציה, רגע, מבחינת ההתוויה הרשומה אין מניעה לבחון את זה גם כקו ראשון אל מול חלופות קיימות.

דובר : נכון.

דובר : יפה, אז אני אומרת, אם אנחנו הולכים, ו-X מדבר על הגדלת הגמישות, אז קודם כל מול קו ראשון אפשר לבדוק B7 ובדיקת עלויות. אין עדויות שזה יותר, אבל זה בכל זאת מגדיל, וזה הולך לכיוון גם ש-X מדבר עליו, שאתה מתאים לחולה עם מה אתה רוצה להתחיל לטפל. אז אני בעד להתייחס לזה כ-B7

ובדיקת עלויות לגבי הקו הראשון. עכשיו השאלה היא איך אנחנו מתייחסים לגבי קו טיפול נוסף שלא קיים.

דובר : אבל הם לא מבקשים את זה כקו ראשון.

דובר : אני יודעת שאף אחד לא ביקש קו ראשון, אבל בעיני זה מתבקש, אם רוצים להכניס את זה לסל.

דובר : הם מבקשים קו שני. אני חייבת לומר שאני לא מבינה. מתוך חוסר ידע, אבל אני לא מבינה את סל התרופות ל-Ulcerative colitis. לא כל כך מבינה. בא חולה ומאבחן עכשיו, נאמר הוא לא הגיב ל-TNF מסוג אחד, עוברים ל-TNF מסוג שני? יש איזשהו אפשרות להבין איזה חולה, נגיד רמות TNF, או רמות,

דובר : אני אסביר מה קורה בפועל בקופות, אולי X גם בטח יגיד. באה למשל אישה בת 25 והיא אובחנה ב-Ulcerative colitis. הרופא אומר, בוא ניתן לה אימוראן. ואז בא הרופא גסטרו, אומר, לא, היא מתכננת עוד חצי שנה או שנה הריון, אין טעם לתת לה אימוראן, כי Methotrexate בטח אסור לתת, אז בוא נדלג ונעבור ישר לקו ביולוגי. איזה קופה יכול לסרב? ברור לנו שהיא תבוא עוד חודש, תגיד שהיא בהריון ואנחנו בברוך כאן. אז זה דוגמה של הקדמת קו תוך שניות ככה. זה לא כל כך קשה לחולה, הרי זה מחלות שהסימפטומים הם גם סובייקטיביים. החולה שרוצה לקבל טיפול ביולוגי, אז הוא לוקח חודשיים אימוראן ואומר שיש לו נורא בחילות מהתרופה הזאת, והוא עובר מהר מאוד לקו הטיפול הביולוגי.

דובר : מבלי שהוא יגיד משהו, ממילא לשליש בערך עולים תפקודי הכבד. אז אנחנו, עליה בתפקודי כבד, נא להחליף.

דובר : אז אני לא חשבת על מה ש-X אמר עד עכשיו, אבל זה רעיון מצוין. רק שאני לא יודע אם יש זמן בכלל לחשוב על זה. אבל להסתכל על סל הנושא של

- גסטרו, ולהגדיל את הסל גסטרו ואז לתת לרפואה לעשות את שלה, אולי זה באמת הפתרון.
- דובר : כן, אבל חלק תרופות (לא ברור) יש להן תופעות לוואי מאוחרות, יש יותר לימפומות, יש זיהומים קשים.
- דובר : לא, אגב, לא עם סטלרה.
- דובר : כן. לפחות כתוב ככה ב-,
- דובר : ורק תיקון קטן, אימוראן מותר בהריון. אנחנו נותנים את זה למושתלות.
- דובר : אם מישהו נכשל ב-TNF אחד, נותנים לו אנטי TNF שני?
- דובר : כן.
- דובר : התשובה לשאלתך כן. אולי כדאי,
- דובר : ואין שום אפשרות לנבא מי החולה שכן יגיב לאנטי TNF, ומי עדיף לתת לו אנטי IL?
- דובר : תראי, יש היום מספר מחקרים שמבוצעים במחלקות המובילות בארץ ובעולם, בדיוק על השאלה שלך. התאמת טיפול על בסיס ביומרקרים בחולים האלה. אבל זה לא עכשיו, זה עוד שנתיים-שלוש.
- דובר : בטח חלק מהתרופות האלה יהפכו להיות גנריות, לא?
- דובר : נכון.
- דובר : חלק הפכו.
- דובר : יש similar.
- דובר : מה שאני רוצה להציע זה ככה,

דובר : רגע, רק תשובה ל-X. כרגע בודקים ממש biomarkers, בשיטות בפארמטיקה, כל המאפיינים של החולים בהסתמך על ביופסיות שנלקחו, וכן יש הבדל בתגובות, הם יכולים לנבא את זה מי יגיב למה. מי שכן עובד המון על זה, זה פרופ' X, יחד עם X. אז הם שניהם ממש עכשיו התחילו, זה היה אצלנו, ועכשיו הם ממשיכים את זה.

דובר : גם X ב-X עוסק בזה.

דובר : זהו, זה רפואה מותאמת אישית, לא זה שמנסים.

דובר : טוב, מה שאני רוצה להציע זה ככה, אני רוצה להציע שאנחנו נדרג את זה B7 ובדיקת עלויות לקו ראשון, כי שם יש חלופות טיפוליות. לגבי ההצעה שעלתה פה להסתכל על זה כסל, אנחנו ניקח את זה לוועדת משנה, ננסה לראות אם זה פיזאבילי לשנה זאת לעשות, כי זו עבודה מאוד גדולה ומאוד מורכבת. אם זה פיזאבילי לשנה זאת אנחנו נעדכן אתכם, אם זה לא פיזאבילי לשנה זאת, זה יידחה לשנה הבאה, ואנחנו נעשה את זה לקראת השנה הבאה.

דובר : לקראת הדיון בוועדת המשנה, אם את רוצה אני מוכן לשאול את X יחד עם X מ-X, ומישהו מהמחלקה של ידידי X, במחלקה אצלנו, אם הם מסוגלים להגדיר משהו.

דובר : אני בעד.

דובר : לא, אם הם בכלל מסוגלים להגדיר בזמן קצר.

דובר : ונראה מה המשמעויות.

דובר : כן.

דובר : X, בבקשה. רק למיקרופון.

- דובר : רק לבקש להגדיר ולהבטיח שאם הוגדר סל טיפולים לחולים, זה אומר שבעצם ההכלה היא הכללה של מספר תרופות למספר מצבים רפואיים, וההחלטה היא החלטה של רופא. רק לראות שאני מבינה מה זה סל.
- דובר : אנחנו מדברים, אנחנו נבוא, נעשה בוועדה, כי יש פה גם סוגיות רגולטוריות, לא הכול רשום באותה צורה.
- דובר : תחת רישום, אני לא נוגעת ברישום.
- דובר : כל הדברים האלה, נעשה איזשהו, נראה אם אפשר לגבש איזושהי הצעה שהיא קונקרטיה ויכולה להיות מיושמת השנה, וחלק מהעניין יהיה הנושא של הטיפול מותאם אישי, וכמובן,
- דובר : הסכמה מראש שההחלטה היא החלטה של רופא ולא אחר כך,
- דובר : לא החלטה גורפת כי כל הרעיון פה זה טיפול מותאם אישית.
- דובר : סבבה, מצוין.
- דובר : אם זה מקובל על כולם ואפשר לסכם את זה ככה, אז אני מסיימת את הדיון בסטירה.
- דובר : לא.
- דובר : למה לא?
- דובר : אבל לא דירגנו אז את הבקשה.
- דובר : אמרתי שאנחנו לא מדרגים את ההמשך אם אנחנו דנים בסל, אם לא אנחנו נחזור ונדרג. אני רוצה להציע לכם,
- דובר : רגע, אבל מתי נחזור?

- דובר : B7 בדיקת עלויות בלי קשר נעשה לגבי הקו ראשון. לגבי הקו השני ואילך וכל ההתייחסות לסל, אנחנו נעשה את הבדיקה הזאת, אם זה ישים נעדכן אתכם.
- דובר : לא, שנייה. שנה שעברה עשינו את זה על סל אחר, אנחנו לא קיבלנו את הנתונים עד הרגע האחרון, וגם זה עכשיו נידון בכל מיני ערכאות שזה לא מעניין אותי כרגע. זה צריך לעניין את הוועדה.
- דובר : אתה כרגע רוצה לעכב את הוועדה מלצאת להפסקת בוקר ולדבר על זה? כי באופן אישי אני רוצה,
- דובר : לא, לא, אין קשר להפסקה, אבל אני לא אוהב את הדחייה הזאת. אני מבקשת שאת הטכנולוגיה הזאת שעלתה לביורור נדרג לפי הבקשה שהתבקשה.
- דובר : זה B7.
- דובר : גם לקו שני?
- דובר : לא, רק לקו ראשון.
- דובר : אין לי בעיה שנדרג, אין לי בעיה שנדרג.
- דובר : אני רוצה שנדרג אותה גם לקו שני, אחר כך אם יהיה לנו את כל הסל והכול סבבה, אז נחזור בנו. אני מעדיף.
- דובר : תדרג לקו שני.
- דובר : אני רוצה A8/9. מבקש, יותר נכון.
- דובר : אחלה. גם ככה הולכים עם הגבוה אז היא תקבל A8/9 ונמשיך הלאה.
- דובר : יש תומכים בבקשה, בהצעה ל-A8/9?
- דובר : יש evidence לגבי זה שזה מועיל אחרי כל קו לנכשלי קווי טיפול, אפשר ללכת על דירוג של A8/9, אין שום בעיה. אני רק חושבת שבסופו של דבר, אל"ף, זה

לא התכשיר היחידי שיוצע פה לקו שני, ויש גם את הבקשה לעשות, להקפיץ בכלל את הקווים הביולוגיים לקו ראשון ולא לתת Methotrexate וסטרואידים, אז נראה לי שנצטרך לעשות סדר בכל מקרה במחלה הזאת. אז אני איתך, לפי הבקשה שלך A8/9 לקו שני, אבל אני חושבת שאנחנו נמצא את דרכנו למה ש-X העלה.

דובר : נכון, אני מסכים.

דובר : זה אתה מסכים איתי?

דובר : זה תחום שפשוט משתנה מול עינינו, ולא בא לידי ביטוי כרגע בסל.

דובר : טוב, אני ממשיכה עם התכשיר Rinvoq, ל-UC, זה אמור להופיע לכם בתרשים

ששמתי לכם עם מה שכלול בסל. והבקשה שלו היא עבור קו ראשון וגם עבור

קו שני לחולי קוליטיס כיבית. התכשיר הזה ניתן פומית, והוא מעכב JAK. טוב,

אנחנו נקפוץ ישר למחקרים, זה מופיע אצלכם בעמוד 98. בשני מחקרי פאזה

3, בינלאומי וכפול סמיות על 747 נבדקים, אשר קיבלו טיפול ב-Rinvoq או

פלצבו. כ-50% מהנבדקים כשלו על טיפול קודם בתרופה ביולוגית, 20%

נכשלו על שתי תרופות ביולוגיות ו-11% נכשלו על שלוש תרופות ביולוגיות.

משך המחקר ארך שנה. תוצאות המחקר הראו כי שיעור של 26%-33

מהנבדקים כתלות במחקר חוו רמיסיה קלינית, תחת טיפול ב-Rinvoq ,

בהשוואה ל-4%-5 בקבוצת הפלצבו. רמיסיה קלינית נצפתה גם אצל נבדקים

אשר כשלו בעבר על תרופות ביולוגיות, עם שיעור של 18%-30 תחת טיפול

ב-Rinvoq בהשוואה ל-0%-2 בקבוצת הפלצבו. שיפור אנדוסקופי נצפה אצל

44%-36 תחת טיפול ב-Rinvoq בהשוואה ל-7%-8 בקבוצת הפלצבו. במחקר

המשך בטיפול אחזקה, שיעור הנבדקים אשר השיגו רמיסיה קלינית עמד על

42% תחת טיפול של 15 מ"ג, ו-52% תחת טיפול של 30 מ"ג, בהשוואה ל-

12% בקבוצת הפלצבו, בתום שנה ראשונה לטיפול. תופעות לוואי חמורות נצפו בשיעור גבוה יותר בקבוצת הפלצבו. נצפה עליה בשיעור הרפס זוסטר בקרב נבדקים אשר טופלו ב-Rinvoq. מופיע לכם בעמוד 102 מטא-אנליזה בסקירה סיסטמתית אשר ביצעה השוואה בלתי ישירה של תרופות ביולוגיות לטיפול בקוליטיס כיבית, בה נמצא כי Rinvoq הראה עליונות על פני כל התכשירים שנבדקו מבחינת השגת רמיסיה קליית בטיפול אינדוקציה ובטיפול אחזקה. לא נמצאו הבדלים מובהקים סטטיסטית באשר לפרופיל תופעות הלוואי בין התכשירים השונים. זה מבחינת המחקרים. בעמוד 105 מופיע לכם הניסיון בעולם. Rinvoq רשום בארצות הברית, ומאושר לטיפול בקוליטיס כיבית לאחר כישלון על נוגדי TNF. הוא רשום באירופה כקו טיפולי ראשון. Rinvoq עדיין לא מופיע בהנחיות הקליניות בעולם בטיפול במחלת UC, הקסלג'אנז אשר מאותה משפחה כן מופיע, ולכן רוב הסיכויים שיתווסף בהמשך. מבחינת מימון ציבורי, Rinvoq מומלץ למימון ציבורי בסקוטלנד כקו ראשון או קו שני. ובעמוד 109 מופיע לכם הדירוג של האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה, דירג את התכשיר 2 מתוך 7, והנימוקים, מחקרים של האינדוקציה ל-8 שבועות או לטווח ארוך של 52 שבועות מראים יעילות לתרופה. במטא-אנליזה שכלל 28 מחקרים Rinvoq הייתה הראשונה בין הטיפולים הביולוגיים בהקשר של רמיסיה קלינית, גם בקרב חולים נאיבים וגם כאלה שנחשפו לאנטי TNF. ואילו במקום השני לאחר אינפליקסימאב בהקשר של שיפור אנדוסקופי. מנתונים אלה ניתן להבין ולראות שהתרופה זו יש לה יתרונות ויעילויות על רוב התרופות הקיימות בשוק, שאנחנו משתמשים בהן. צריך להכניס את התרופה כפי שהוגשה לפי סעיף 5p, דהיינו לאחר כשלון טיפול קונבנציונלי או כשלון טיפולי באחת התרופות הביולוגיות. אז אני

- מזכירה, זה הוגש גם כקו ראשון וגם כקו שני לאחר מיצוי תרופה ביולוגית אחת.
- דובר : אוקיי, אז בואו נפתח לדיון, בבקשה. X אתה רוצה?
- דובר : קו ראשון ברור שזה צריך להיות B7, אין פה בכלל, יש לנו דברים יעילים בסל.
- דובר : רגע, אני עוצרת אותך, יש הסכמה שקו ראשון B7?
- דוברים : כן.
- דובר : בסדר. אז קו ראשון B7, מסוכם. כן. וקו שני? יש לך המלצות?
- דובר : יש לו איזה יתרון על אותה משפחת תרופות ש-,
- דובר : שמעת, X?
- דובר : אני לא שמעתי.
- דובר : X שואלת האם יש לו יתרון בקו שני על אותה,
- דובר : למשל אנטי TNF שיש כבר גנריים.
- דובר : אז אין מחקרי head to head, אז אין לנו. הדבר היחיד שיש לנו זה מטא-אנליזה, שזו השוואה בלתי ישירה, שהיא מראה שיש לה יתרון על חלק ממעכבי ה-TNF מבחינת שיפור אנדוסקופי, והמטא-אנליזה הזאת גם מראה את היתרון שלה כקו שני ביולוגי.
- דובר : גם מראה שהוא היה עם תופעות לוואי הכי גבוהות. כלומר, היעיל ביותר אבל גם תופעות לוואי הכי גבוהות, לפי המטא-אנליזה.
- דובר : מה? לא שמעתי.

דובר : אני אומרת, יעילות הכי גבוהה אבל זה גם בא במחיר של תופעות לוואי הכי גבוהות, לפחות מה שמתואר.

דובר : תני קצת, X, התייחסות לנושא של התופעות לוואי.

דובר : אני בודקת, אין בעיה.

דובר : את האזהרה שפורסמה.

דובר : טוב. יש פה שתי מטא-אנליזות בעמוד 102. באחד מהם, מבחינת בטיחות, לאף אחד מהתכשירים לא נמצא שיעור גבוה יותר של תופעות לוואי חמורות בהשוואה לפלצבו. אנטיביו נמצא כתכשיר אשר הביא לשיעור הנמוך ביותר של זיהומים, וקסלג'אנז, שהוא תכשיר דומה אבל לא Rinvog, נמצא כתכשיר אשר הביא לשיעור הגבוה ביותר של זיהומים בהשוואה לפלצבו או אנטיביו. ובמחקר השני, מבחינת בטיחות, בדירוג תופעות הלוואי לפי דירוג SUCRA, לאנטיביו היה את פרופיל תופעות הלוואי המועדף ביותר, עם שיעור תופעות הלוואי הנמוך ביותר, בעוד של-Rinvog היה את שיעור תופעות הלוואי הגבוה ביותר, אבל זה לא מובהק, אין מובהקות. אין מובהקות לגבי תופעות לוואי, אבל נכון.

דובר : בעמוד 102 בחלק השני, כן.

דובר : גם בעמוד 103 יש.

דובר : יש, בעקבות ממצאי מחקר זה, המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי, פרסם אזהרה, להלן התייחסותם, עדכון בנושא עליה בסיכון לאירועים קרדיו-וסקולריים משמעותיים, וממאירויות לא כולל סרטן עור שאינו מלנומה, ולהלן עיקרי הדברים. ב-103 יש.

דובר : כן, אבל זה עובד גם לגבי התכשיר שכבר בתוך הסל.

דובר : נכון. אז באמת המחקר שדיברת עליו, X, הוא מחקר על קסלג'אנז, שהוא תכשיר דומה, ועשו את המחקר הזה רק על קסלג'אנז, וגילו שרק, בעצם במחקר הוכללו אנשים מעל גיל 50 עם גורם קרדיו-וסקולרי, ומצאו אצלם עליה בממאירות, סיכון לעליה בממאירות ולאירועים קרדיו-וסקולריים, ואז הסיקו שיייתכן ויהיו את אותם הממצאים גם עבור Rinvoq, ולכן באמת לקח זמן עד שארצות הברית רשמה את התרופה הזאת רגולטורית, את ה-Rinvoq, אבל היא כן רשמה אותה. Rinvoq רשומה. ולכן גם היא רשמה אותה כקו שני, אחרי TNF, לעומת אירופה, באירופה רשמו את זה כקו ראשון.

דובר : צריך להגיד שוב שהתכשיר עוד לא סיים רישום, וכל הדיון פה מותנה בכלל שזה יתקדם הלאה מבחינת רישום.

דובר : מה עם פתרון סטייל סטלרה שעשינו קודם?

דובר : אז אפשר ללכת ולבוא ולהגיד, שוב, שאנחנו נתייחס לסידור מחלה, נקרא לזה ככה, אז אנחנו נתייחס גם, אפשר להתייחס גם לזה וגם לדברים אחרים. אבל השאלה אם זה נמצא באותו מעמד מבחינת ה-evidence והביטחון של תופעות לוואי, בדומה לסטלרה.

דובר : זה נראה די דומה, השאלה מה יהיה עם ה-, מפאת גילה הצעיר של התרופה, אם היא כבר באמת ניתנת. X, X, X, יש כבר לחץ על התרופה הזאת גם כן? אתם נותנים אותה? עוד לא. היא צעירה מידי.

דובר : יש בכלל איזה (לא ברור) לעוד אנטי TNF במחלה הזאת?

דובר : כן.

דובר : אל"ף, כן, בי"ת, אנחנו נותנים את זה כי יש לחץ.

דובר : גימ"ל, כל תרופה לגופה, אי אפשר.

- דובר : לא, לא, רציתי לאמץ גנרית את הפתרון שבונים את הסל הזה.
- דובר : מגיעים אלינו אחרי שנתנו א', ב', ג', ד', ה', ו', ז', והחולה,
- דובר : מת.
- דובר : עוד לא.
- דובר : היתרון שהוא דרך הפה, לעומת אחרים.
- דובר : כן.
- דובר : אין מחקר כזה.
- דובר : יש מחקר, במחקר השתתפו כאלה שנכשלו על תרופה ביולוגית אחת, על שתיים, וגם על שלוש תרופות.
- דובר : שלוש, אבל מה, כמה זה הצליח? במה זה התבטא? מה התבטא שזה הצליח?
במה זה התבטא כשאת אומרת הצליח?
- דובר : ברמיסיה קלינית.
- דובר : כן?
- דובר : ובתגובה אנדוסקופית.
- דובר : בעמוד 103, ה-FDA, איפה שכתוב שה-FDA פרסם התייחסות לתרופה. את רוצה להקריא את זה?
- דובר : כן, הסברתי את זה מקודם.
- דובר : אה, יכול להיות שלא שמעתי.
- דובר : הייתה בעיית בטיחות עם הקסלג'אנז, שזו תרופה שהיא מאותה משפחה, ומה שהיה זה שעשו מחקר על גילאי 50 פלוס,

דובר : לא, זה אני יודעת, אבל אני אומרת, בעקבות זה ה-FDA אומר, לא נעשו עבודות בטיחות. אמנם הם they share the same mechanism, אבל לא,

דובר : נכון, ובגלל זה הם הוציאו אזהרה. עכשיו, אני גם התייעצתי עם מומחים על זה, בהקשר של, הרי Rinvoq חשוב גם לדברים אחרים, וגם כלול בסל למחלות אחרות, והתייעצנו על זה עם מומחים, והם אומרים שהם לא נלחצים מלרשום את זה, הם כן יזהרו ולא ירשמו לאנשים בגילאי 50 ומעלה שיש להם גורם סיכון קרדיו-וסקולרי. אבל גם לטענתם, לכל שאר האנשים אין מניעה לתת את התכשיר.

דובר : לא, בעקבות זה הם ממליצים כאילו, רק כקו שני, ה-FDA, לא כקו ראשון.

דובר : נכון.

דובר : כלומר זאת ההמלצה שלהם. אז אני בעד שרק,

דובר : זאת אומרת, את אומרת אפילו לא לעשות את זה B7 קו ראשון, אלא ללכת רק על קו שני?

דובר : אני פשוט מתייחסת למה שכתבו ה-FDA, אבל על סמך המחקר הוא יכול להיות B7. אבל אני אומרת, עם כל האזהרות ועם כל תופעות הלוואי, ובאמת הוא היה עם תופעות לוואי. אמנם זה לא מובהק אבל כתוב במחקר.

דובר : בכל זאת X עדכנה אותי שזה עבר שלב של מייעצת, זאת אומרת, זה כבר נמצא, עבר את השלבים הקריטיים. אז אני חושבת שאם זה נרשם במדינת ישראל ועבר את הבטיחות מבחינת המערכת, אז אפשר לעשות את זה B7 ובדיקת עלויות כקו ראשון, וקו שני אם הולכים על גם מודל דומה למה שאמרנו קודם, וגם לפי המלצת FDA וכולי, אז אפשר לשים את זה כ-A8/9 קו שני, בכפוף לזה שאם נעשה סדר בהכול, אז כל הדברים האלה ישתנו. בסדר?

אוקיי. בסדר. אוקיי, אנחנו ממשיכים הלאה. אנחנו עוברים לעמוד 111, ופה בעצם עולה מה שעלה קודם על ידי X ו-X, שזה נושא של הקדמת קווי הטיפול הביולוגיים למחלות מעי דלקתיות. X, בבקשה.

דובר :

אוקיי, מופיע אצלכם בעמוד 111. אז כרגע תרופות ביולוגיות כלולות בסל כקו שני טיפולי לאחר מיצוי טיפול קונבנציונלי, אשר כולל טיפולים אימונוסופרסיבים כגון Methotrexate או אימוראן, וסטרואידים. אני שמתי לכם בנייר טבלה שמראה, הבקשה היא עבור מחלות מעי דלקתיות שכוללות את הקרוהן והקוליטיס כיבית, ובשביל המחקרים אני גם פיצלתי בין שתיהן, ושמתי לכם טבלה שרשום בה איזה רשות רגולטורית, לא בסל, עבור כל תכשיר, מאחר ויש תכשירים שרגולטורית רשומים רק לאחר מיצוי. ואז אי אפשר לדון בהם, אם הם לא רשומים רגולטורית, אי אפשר להקדים אותם. אז זה רק נקודה שהיה לי חשוב לציין. וגם להדגיש שמיצוי כרוך בניסיון של שלושה חודשים לפחות. אז הוגשה בקשה להקדמת קו טיפול ביולוגי לטיפול קו ראשון ללא צורך במיצוי טיפול קונבנציונלי עבור מחלת קרוהן ומחלת קוליטיס כיבית. התכשירים הביולוגיים כוללים מעכבי TNF, מעכבי אינטגרין, מעכבי IL ומעכבי JAK. אני אתחיל בהמלצה של האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, והמועצה הלאומית לתזונה. "התחלת טיפול ביולוגי מוקדם בקרב מטופלים אשר זקוקים לטיפול ביולוגי מתאים, יכול להביא להפוגה מוקדמת ולמנוע סיבוכים עתידיים. במיוחד בעידן שיש bio-similar יש מקום להתקדם ולבטל את ההכללה במנגנון הטלת ספק, או הצורך במיצוי טיפול קודם, שרק דוחה את הטיפול במספר חודשים. לדוגמה, אם הפרזנטציה של המחלה קשה, או שהמטופל כבר קיבל מספר פעמים טיפול בסטרואידים, אז כדאי להתקדם לטיפול ביולוגי ולא להמתין לטיפול (לא ברור), ולאחר מכן ביולוגי. ההגדרה הנוכחית מעכבת את התחלת הטיפול הנדרש ומייצרת תהליך ארוך ומייגע

למטופלים ולרופאים המטפלים, אך אינה מונעת לבסוף קבלת טיפול ביולוגי. מדובר בייעול ופישוט של מתן טיפול ביולוגי, ולא ממש תוספת מטופלים. " אז אני אתייחס קודם כל למחלת קרוהן. מופיע אצלכם בעמוד 123 הנחיות האיגוד לגסטרואנטרולוגיה בקנדה. לפי ההנחיות, טיפול בתרופות ביולוגיות מומלצים כקו שני לאחר כישלון בטיפולים קונבנציונליים. מעכבי TNF מומלצים כקו ראשון בחולי קרוהן אשר נמצאים בסיכון גבוה. זאת אומרת שהם עושים פה איזושהי הפרדה בין חולים בסיכון גבוה ללא גבוה. ומה זה אצלם חולים בסיכון גבוה? חולי קרוהן בסיכון גבוה כוללים גיל צעיר, עישון, משך מחלה ארוך, צורך מוקדם בקורטיקוסטרואידים, חולים אשר סובלים מפיסטולות פרי-אנאליות, וחולים עם ממצאים אנדוסקופיים הכוללים כיבים עמוקים. הנחיות האיגוד למחלות מעי דלקתיות באירופה, ממליצות על טיפול במעכבי TNF בחולי קרוהן אשר כשלו על טיפול קונבנציונלי. המלצה באיכות נמוכה, שלא לטפל בתיאופרין כקו ראשון, לעומת זאת בחולי קרוהן אשר סובלים מסיבוכים ופיסטולות פרי-אנאליות, יש המלצה לטיפול אינדוקציה באינפליקסימאב. זאת אומרת, זו המלצה דומה למה שראינו מקודם בקנדה. מבחינת מחקרים, יש מעט מאוד מחקרים על מעכבי TNF לקו ראשון. בעמוד 117 מופיע אצלכם מחקר ה-sonic, מחקר פאזה 3 על 508 נבדקים אשר סבלו ממחלת קרוהן ברמה בינונית עד חמורה ולא נחשפו בעבר לטיפולים אימונוסופרסיבים, או טיפולים ביולוגיים. הנבדקים הורשו לטפל במקביל בסטרואידים עד שבוע 14, ומשבוע 14 החלו בהורדה הדרגתית של 5 מ"ג בשבוע. הנבדקים טופלו בטיפול מונותרפי של אינפליקסימאב או אזאטיופירין או שילוב של שניהם. ממצאי המחקר הראו כי טיפול משולב באזאטיופירין ואינפליקסימאב הביא לשיעור גבוה יותר של רמיסיה קלינית ורמיסיה מסטרואידים בקרב חולי קרוהן ברמה בינונית עד חמורה, בהשוואה לטיפול מונותרפי של אינפליקסימאב. טיפול מונותרפי באינפליקסימאב, הביא לשיעור רמיסיה גבוה יותר ושיעור

ריפוי מוקדמה גבוה יותר, בהשוואה לטיפול מונותרפי באזאטיופירין. שיעור הנבדקים אשר היו ברמיסיה קלינית ורמיסיה מסטרואידים בשבוע 50, עמד על 61% תחת טיפול באינפליקסימאב, 54% תחת טיפול באימוראן, ועמד על 72% תחת טיפול משולב של שניהם. אז בעצם המחקר הזה מראה שהטיפול שהביא לרמיסיה הכי גבוה זה טיפול משולב דווקא, של טיפול קונבנציונלי פלוס מעכב TNF. שיעור תופעות הלוואי היה דומה בכל קבוצות הטיפול. נבדק אחד אשר קיבל טיפול משולב פיתח שחפת שלושה חודשים לאחר תחילת הטיפול, הנבדק טופל ונרפא. שני נבדקים מקבוצת הטיפול באזאטיופירין חלו בסרטן המעי. יצוין כי מחלות IBD מעלות סיכון לסרטן מעי. במחקר נוסף שמופיע אצלכם בעמוד 118, מחקר מנתוני עולם אמיתי, בוצעה השוואה בין התחלת טיפול מוקדם במעכבי TNF, נקראים גישת step down, לבין גישת step up, שזו הגישה בעצם הנהוגה כיום אצלנו בסל. פה ניתן טיפול ביולוגי רק לאחר מיצוי טיפול קונבנציונלי אשר כלל תרופות נוגדות דלקת מסוג ASA-5, ו/או סטרואידים, ו/או תרופות אימונוסופרסיביות. המחקר כלל קבוצה נוספת, שלישית, אשר טופלה באימונוסופרסור ולאחר מכן מעבר לטיפול במעכב TNF. נעשתה אנליזה השוואתית מתוך נתונים ממאגרי מידע וחברות הביטוח בארצות הברית. נלקחו נתונים של מטופלים במחלת קרוהן מתוך 94 חברות ביטוח, אשר כללו 58 מיליון מבוטחים, ולצורך המחקר הוכללו תוצאות רק עבור מטופלים אשר טופלו במעכבי TNF במשך 12 חודשים לפחות. המחקר עקב אחרי המטופלים עד 24 חודשים לאחר תחילת הטיפול במעכבי TNF. תוצא היעד הראשוני אשר נבדק היה תגובה לטיפול במעכב TNF לאחר כל חצי שנה עד לחודש 24. תוצאים נוספים אשר נבדקו היו שיעור הנבדקים אשר טופלו במקביל לסטרואידים, שיעור הנבדקים אשר הצליחו ניתוח ושיעור הנבדקים אשר הצטרפו להעלות מינון של מעכב TNF. תוצאות המחקר הראו כי התחלת

טיפול מוקדם במעכב TNF בחולי קרוהן הביא לירידה בשיעור הנבדקים אשר הצליחו טיפול מקביל בסטרואידים, הביא לשיעור נמוך יותר בצורך לשינוי ועליה במינון מעכב TNF, והוביל לירידה בשיעור הסיבוכים הכרוכים במחלת הקרוהן, אשר הובילו לניתוח, בהשוואה להתחלת טיפול מאוחר במעכבי TNF. במחקר מ-2017 בוצעה הערכת שיטת טיפול top down בקרב חולי קרוהן, זאת אומרת, כאלה שמתחילים קודם כל במעכבי TNF. החוקרים ביצעו סקירה ספרותית לגבי טיפול קו ראשון בתרופות ביולוגיות, הכוללות מעכבי TNF, וודוליזומב, וטיפול משולב של טיפול ביולוגי וטיפול אימונוסופרסיבי. מסקנת החוקרים היא כי אין הצדקה להתחיל טיפול ביולוגי כקו ראשון בכל חולי קרוהן, וכי טיפול אגרסיבי יכול להוביל לתופעות לוואי ולסיבוכים, במיוחד כשמדובר בטיפול משולב. יש מחקרים מעטים אשר כוללים טיפול במעכבי TNF כקו ראשון, אשר מצביעים על תגובה טובה וריפוי מוקדמה, ורמיסיה של המחלה, כשמדובר על מחלה קשה. בנוסף, מחקרים מראים שהתחלת טיפול מוקדם במעכבי TNF הביא לרמיסיה מתמשכת גבוהה יותר בהשוואה לתחילת טיפול מאוחר במעכבי TNF. הסיבות אשר לדעתם מצדיקות בחירת טיפול בשיטת top down, טיפול אינדוקציה לריפוי מוקדמה, הצלחת טיפול גבוהה בקרב חולים בסיכון גבוה, התחלת טיפול מוקדם במעכב TNF אפקטיבי יותר, והצלחת הגעה לרמיסיה קלינית בקרב חולים עם דרגת מחלה בינונית עד קשה. בחירת טיפול בשיטת step up עדיפה מהסיבות הבאות: הימנעות מטיפול יתר בקרב חולים במחלה קלה, הימנעות מתופעות לוואי וממאירות, והימנעות מנטל כלכלי כבד של תרופות ביולוגיות. ייתכן וכדאי לבצע מחקרים נוספים על שיטת טיפול ב-top down בעיקר בחולים בסיכון גבוה, בכדי להבין טוב יותר מהם המאפיינים של קבוצת חולים אלו, אשר ייהנו משיטת טיפול זו.

דובר : step up זה כמו שאנחנו עושים היום. קודם כל אימונוסופרסיבי. הם פשוט קוראים לזה step up, ו-step down זה שמתחילים ישר במעכבי TNF.

דובר : אוקיי.

דובר : במחקר נוסף שהתפרסם בשנת 2019 אשר ביצע סקירה ספרותית בנוגע לטיפולים מוקדמים בתרופות ביולוגיות במחלות מעי דלקתיות, כול מחלת קרוהן וקוליטיס כיבית, נעשתה סקירה רחבה של מחקרים אשר נעשו בין השנים 1964 ועד 2017. רוב המחקרים שנבחרו פורסמו בין השנים 2008 ל-2017. המחקרים אשר עסקו במחלת קרוהן כללו נבדקים אשר טופלו בשלב מוקדם של המחלה, ואשר לא טופלו בעבר בתרופות ביולוגיות או אימונוסופרסיביות. נמצאו שני מחקרים של טיפול מוקדם באינפליקסימאב, אשר בוצעו בחולי קרוהן. מחקר אחד אשר השווה בין טיפול משולב של אינפליקסימאב ואזאטיופירין, לטיפול קונבנציונלי. ומחקר שני אשר ביצע השוואה בין התחלת טיפול מונותרפי באינפליקסימאב, לבין טיפול מונותרפי באזאטיופירין, לבין שילוב של שניהם. תוצאות שני המחקרים הראו כי טיפול משולב באינפליקסימאב ואזאטיופירין הביא לרמיסיה המהירה ביותר של המחלה, ורמיסיה בשיעור גבוה יותר בהשוואה לטיפול מונותרפי באזאטיופירין או בהשוואה לנבדקים אשר החלו טיפול תחילה בסטרואידים. במחקרים אשר בוצעו על טיפול באדלימומאב בחולי קרוהן, נמצא כי ככל שהתחילו את הטיפול בשלב מוקדם יותר של המחלה, הם קיבלו שיעורי רמיסיה ממושכת גבוהים יותר ושיעור ריפוי מוקדמה גבוה יותר. בנוסף לכך נמצא שיעור גבוה יותר של סיבוכי מחלה ואשפוזים בקרב חולי קרוהן אשר התחילו טיפול ביולוגי בשלב מאוחר יותר של המחלה. אז זה לגבי מחלת קרוהן. אני רוצה להתייחס למימון הציבורי, מופיע אצלכם בעמוד 125. ה-NICE ממליץ על מימון ציבורי של אדלימומאב ואינפליקסימאב, אלה מעכבי TNF, לחולי קרוהן ברמה חמורה כקו

שני אחרי טיפול אימונוסופרסיבי או בסטרואידים. יצוין כי אינפליקסימאב רשום רגולטורי בחולי קרוהן אשר סובלים מפיסטולות, רק לאחר שלא הגיבו לתרופות אימונוסופרסיביות. עוד הם ממליצים, להתחיל בטיפול כקו ראשון עם התרופות הזולות יותר. המלצה של ה-NICE למימון ציבורי של וודולזומב, רק לאחר כישלון על מעכב TNF. המלצה למימון ציבורי של ה-NICE לסטלרה, לאחר כישלון בטיפול קונבנציונלי או לאחר כישלון טיפולי עם מעכב TNF. זה לגבי מחלת הקרוהן. אני רוצה בקצרה לדבר על מחלת UC. בעצם להגיד שבגדול אין מחקרים שמוכיחים הוכחות יעילות לקו ראשון של מעכב TNF, ולכן גם בהנחיות הקליניות הם לא ממליצים כרגע להתחיל במעכב TNF במחלת קוליטיס כיבית. זה לגבי מחקרים על קוליטיס כיבית.

דובר : הם ביקשו את זה? האיגוד ביקש את זה?

דובר : זה לא בקשה של האיגוד.

דובר : 7 מתוך 7.

דובר : תכף נגיד מה הדירוג של האיגוד. וגם הייתה איזושהי אמירה והתייחסות על בטיחות גם של תרופות אימונוסופרסיביות שמקובלות, וגם לגבי מעכב TNF, ומבדיקה רחבה שעשיתי, כולם, גם מעכב TNF וגם טיפולים אימונוסופרסיבים, יש להם עליה בסיכון לממאירויות. גם שמתי לכם בניירות מטה, ציטתי מתוך ה-black box warning, מהעלונים של ה-FDA, שעבור כולם בעצם יש לנו סיכון לעליה בממאירות ותופעות לוואי אחרות.

דובר : גם בקרוהן?

דובר : אני מדברת על התרופות, לא על המחלה. התרופות, לכולן יש.

דובר : גם המחלה עצמה קשורה בזה.

- דובר : נכון, נכון, זה נכון. מחלות IBD קשורות גם בעליה,
- דובר : לא, לא כולן, ב-Ulcerative colitis .
- דובר : ובאמת שכחתי להגיד לגבי התעדוף, שהאיגוד לגסטרואנטרולוגיה תעדף את הבקשה בדירוג ליגה של 7 מתוך 7, עם חשיבות 1, מקובלות 1, ותועלת קלינית 1. אני שאלתי אותם למה הם דרגו נמוך אם הם חושבים שזה כל כך חשוב, והם אמרו שכרגע חשוב להם יותר להכניס תרופות חדשות לסל מאשר לדחות או שלא לדחות בשלושה חודשים את קבלת הטיפול שבכל מקרה יקבלו.
- דובר : תראי, יש הסבר שני שאסור להגיד אותו, כאשר הטיפול ניתן ממילא כבר. אבל זה לא המקרה פה, זה לא המקרה. לא נותנים קו ראשון. לפעמים כשהטיפול ממילא כבר הפך להיות שגרה, אז לא מכלילים אותו בעמדה גבוהה. בסדר, זה תרגיל לגיטימי לטעמי. אבל פה זה לא המקרה, כי לא נותנים היום את זה כקו ראשון. לכן התעדוף הנמוך שלהם מעיד באלף עדויות שהם לא רואים את זה כל כך חשוב.
- דובר : כן, בבקשה X.
- דובר : האמת שזה באמת קצת מוזר הדירוג שלהם במקום אחרון, בעיקר אם נחשוב שאם אנחנו רוצים לקבל את זה, יש פה הרבה מאוד עבודה לעשות.
- דובר : לא, אבל כשאתה מתייחס, אני מסתכלת על המחקרים ואני מסתכלת על ההנחיות הקליניות, ואני לא רואה לא את המחקרים ולא את ההנחיות הקליניות, מציבים את הטיפולים האלה כקו ראשון. ל-UC בטוח שלא, לקרוהן יש קצת. אם כבר אז חושבים על קבוצות שהן בסיכון. אז צריך גם לראות מה קורה פה. X, אני קטעתי אותך?

- דובר : לא, אני אומר, את אומרת B6.
- דובר : הוא מתרגם אותך ל-B6.
- דובר : למה לא B7 בקרוהן? למה B6 ולא 7?
- דובר : לא, בסדר, אני לא, עוד לא קבענו. בבקשה, X, X, X את רצית גם?
- דובר : רק להגיד שבחוות דעת מתחת לטבלה הם ממש כותבים שהם רואים בזה ייעול ופישוט של בירוקרטיה, ומזה אני מניחה שהם לא רואים בזה הרבה ערך רפואי. מדובר בייעול ופישוט של מהלך.
- דובר : אני חושב שקודם כל זה הגשה שלנו, אז אני חייב לתמוך בזה, אבל אני חושב שהבעיה כאן, הבעיה כאן זה שהטיפול הקונבנציונלי, אף אחד לא אומר שהטיפול הקונבנציונלי לא עוזר, אבל זה בא במחיר גבוה. אתה צריך לתת, בטיפול הקונבנציונלי אתה צריך לתת לחולה מספר חודשים של סטרואידים, כאשר אתה רואה שזה לא באמת עוזר, וחבל, אתה גורם נזק למטופל. אמנם אתה ברוב המקרים לא הורג את המטופל, ובסוף המחלה שלו תהיה בשליטה עוד כמה חודשים, וזה מחלה של שנים, אז רפואית אפשר להגיד, אז החולה יסבול עוד כמה חודשים.
- דובר : השאלה אם הוא לא מתייבב, חלקם אני מניחה מתייבבים בטיפול הראשוני.
- דובר : בפועל אנחנו רואים שאנשים די מהר עוברים לטיפולים הביולוגיים. אז אני חושב שהגסטרוולוגים אומרים שהם מסתדרים. הם כותבים שהחולה אינו מסתדר עם הטיפול הזה, יש לו תופעות לוואי, ומסתדרים. אבל יכול להיות שאנשים כאן צודקים שלהכניס את השינוי הזה לכל הקבוצה זה מוקדם מידי. אני חושב שאולי צריך כן לדייק את זה, והקבוצה המאוד מוגדרת של חולי קרוהן בסיכון גבוה, שיש להם כבר פיסטולות, ויש כאן רשימה של ממצאים. כי זה גם היום המלצה של מספר איגודים בינלאומיים, קנדה אימצו את זה,

האיגוד האירופאי אומרים שזה כנראה נכון, הם עדיין לא שינו את ההחלטות אבל יש להם כבר דיון על זה ואמרו שלדעתם זה כן צריך להיות. ה-NICE גם מרמז שזה כנראה נכון, אם כי הם לא אמרו בגלל שיקולים כלכליים, לא שיקולים רפואיים. ולהזכיר להם שאנחנו כרגע לא בשלב של שיקולים כלכליים, אנחנו בשלב של שיקולים רפואיים. וה-NICE בהחלט כותב שמבחינת שיקולים רפואיים זה נכון. כלכלית אולי לא. אבל לדעתי אם מגדירים קבוצה שהיא יחסית לא ענקית, של חולי קרוהן, זו מחלה כיבית מאוד עמוקה, פיסטולות וככה, שברור לכולם שכל הקבוצה הזאת מגיעה לטיפול ביולוגי, אז אולי זה הכיוון הכי, זה להשנה. שנה הבאה כבר נראה אם יש אופציות להרחיב.

דובר : אוקיי. X לידך רצה.

דובר : אני, לפני פרוץ הקורונה השתעשעתי עם שתי חברות במחשבה לבצע מחקר, כי אין ספק שבכל המחלות האוטואימוניות, יש חלוקה של החולים לשתי קבוצות ברורות, החולים שהם ללא risk, שאתה נותן להם לנשום איזה קו ראשון כמו אימוראן או מרקפטופורין או משהו, והם נכנסים לרמיסה ארוכת שנים, והחולים האגרסיביים, שלא יעזור מה שניתן להם, ככל שנטפל בהם יותר זמן יפתחו עמידות וכולי. החברות מאמינות, זאת אומרת, גם החברות מאמינות בזה וגם הרופאים שהיו שותפים למחשבה הזאת, X, X, וזה, מאמינים בזה ורצו לקיים את המחקר. עכשיו, אין ספק שניתן לבדל את החולים האלה, האגרסיביים וזה, על ידי בחינת אקזום מסוימת של ביומרקרים ומאפיינים גנטיים של החולים והמחלה. לצערנו, אני, עד כמה שאני מבין, X עושה את זה, מנסה לבחון את הדבר הזה. ברגע שיהיה לנו בידול אין ספק שאם תהיה קבוצה של חולים קלים, בנאליים, שניתן לתת להם את התרופות הקלאסיות, והחולים האחרים, השאלה שלי הייתה בכלל לשנות את הפרדיגמה של הטיפול לגמרי, כי אמרתי לתת להם את הטיפולים הביולוגיים

בקו ראשון מסיבה נורא פשוטה, איך קוראים לכל התרופות האחרות?
DMARD-disease modifying anti rheumatic drugs. התרופות האלה משנות
את מהות המחלה, ויכול להיות שאם ניתן את כל התרופות הביולוגיות למחלה
שלא עברה שינוי, אז החולים יגיבו הרבה יותר טוב והרבה יותר מהר. אני גם
הצעתי שמהרגע שיהיו לנו ביומרקרים מדויקים למחלות האלה, הטיפול יהיה
עד השגת רמיסיה ביולוגית, ואז to dig down, לכבות את הטיפול בהדרגה,
לעקוב אחרי המחלה, ורק כשיש relapse, לתת בוסטר, ולא טיפול קבוע. זה
מונע את העמידות של החולים ואת כל הנוגדנים. החברות רצו ללכת על זה,
זה הפתיע אותי אבל הן היו מאוד בעלות רצון ללכת על זה, אבל הקורונה
הגיעה ולצערנו. אז אני שוב חושב שזה מוקדם לדבר על זה, לדבר על זה ראוי
רק כשיהיה לנו בידול בין שתי קבוצות החולים.

דובר : אוקיי. X, בבקשה, המיקרופון בדרך אליך.

109

דובר : אז אני רוצה לחזק גם את X וגם את X, ובעצם החולים האלה, זה מה שמפריע
לי מכל מה שאנחנו ראינו. מחלות אחרות, ניקח וסקוליטיס, ניקח מחלות
אחרות, התקיימו מחקרים. סטרואידים יש להם תופעות לוואי נוראיות, אז
אנחנו הולכים ל-steroids sparing. אבל יש מחקרים שהראו, עם סטרואידים,
בלי סטרואידים, מראים מה inferiority, לפעמים superiority, ופה אנחנו לא
ראינו את זה. כלומר, אנחנו רואים מול פלצבו, ואנחנו מניחים שהתרופה היא
תהיה יותר טובה בחולים. אז שיעשו את המחקר. אז אנחנו לא ראינו כדי
להסתמך על מחקר, כדי לשנות את הפרדיגמה. ואני חושבת שזה מה שחסר
בכל הנושא הזה.

דובר : אוקיי, אז אני חושבת שבעצם, באופן עקרוני יש פה איזשהו קונצנזוס שזה
מוקדם מידי, ולא, למעט תת קבוצה ש-X דיבר עליה, שזה חולי קרוהן בלבד,

שהם ברמת סיכון גבוהה, בדומה למה שהקנדים עשו. אז האם כרגע אפשר להסתכל, אני שמה רגע בצד את התת קבוצה שדיבר עליה X, אבל אם בנושא בשלמותו כמו שזה עולה, אפשר להגדיר את זה B6? עדיין לא בשל ואנחנו מחכים. אוקיי, אז עכשיו בואו נדבר רגע על התת קבוצה ש-X מציע, ו-X, תצטרך לשכנע פה את החברים למה התת קבוצה הזאת מספיק חזק מבחינת ה-evidence, שנחריג אותה.

דובר : אני חושב שדווקא על זה יש כן מחקר. קבוצות שהתחיל להן טיפול במקביל בסטרואידים וטיפול ביולוגי, טיפול ביולוגי, יש את המחקר הראשון שאת ציינת, על קרוהן.

דובר : כן, אבל אני בפירוש בדקתי והם לא עשו שם, הם לא פירטו והם לאו דווקא עשו אנליזה לחולים בסיכון גבוה לעומת החולים בסיכון נגיד בינוני או נמוך. אין שם הפרדה, הם עשו את זה עבור כלל החולים.

דובר : לא, אבל מתייחסים לעומק הכיבים ורזולוציה אנדוסקופית, כך שיש כן התייחסות ל-severity.

דובר : התייחסות ל-severity ראיתי בעיקר בהנחיות הקליניות, שכן יש התייחסות ל-severity, שבמקרים כאלה כדאי להתחיל כבר במעכב TNF. זה מה שאני ראיתי.

דובר : כלומר, במחקר הזה אין קבוצה כזאת.

דובר : יש כרגע איזושהי גישה טיפולית בקנדה בלבד, אבל לא רואים את זה כמומחים ל-,

דובר : כתוב שהם סובלים ממחלה בינונית עד חמורה. הם לא דווקא, כן, אולי יש כאלה גם בינוניים. זאת אומרת, אין שם, ההפרדה היא לכמה מהם מוגדר קל-בינוני, כמה פה. אבל הם כן סובלים ממחלה בינונית עד חמורה.

דובר : אני מתאר את זה, זה הדרך שאני קורא להם high risk, אני לא יודע לקרוא את כל הרזולוציה של החולים שלהם כדי להבין איזה חולים הם בחרו. אבל רואים שם תוצאות מצוינות, 70% השגת רמיסיה, אין דברים כאלה.

דובר : אז ה-70%, זה המחקר העיקרי שיש על זה, ה-70% שאתה מדבר עליו, זה היה דווקא תוצאה של אינפליקסימאב פלוס אזאטיופירין. דווקא השילוב, אז דווקא פה זה, אבל עדיין היה עליה, יש עדיין הבדל לעומת המעכב TNF, אבל לא גדול. ההבדל הגדול שראינו זה דווקא הטיפול המשולב.

דובר : כן, לא עם סטרואידים אבל, בלי סטרואידים.

דובר : לא עם סטרואידים.

דובר : לא הבנתי, אם יש הבדל גדול בטיפול המשולב, ואפשר לאפיין את הקבוצה הזאת שהוא מדבר עליה,

דובר : לא, הטיפול המשולב הוא דווקא קצת אולי סותר את הבקשה פה. כי מה זה טיפול משולב? בעצם להמשיך עם האימונוסופרסור, פלוס.

דובר : אבל מהתחלה, לא?

דובר : יכול להיות. יכול להיות שצריך להקדים אותו אבל לתת אותו בשילוב.

דובר : בסדר, אבל זה הסיפור, הסיפור הוא ההקדמה. אם אני מבין נכון, זה מהות הבקשה.

דובר : זה הבקשה.

- דובר : עכשיו, אם זה הסיפור, והשאלה שלפחות אותי מטרידה, ואני שואל אתכם כרופאי קופות, רופאי משפחה, האם יש באמת דרך אובייקטיבית לבדל את האנשים האלה ושאנחנו נוכל לדעת מה גודל הקבוצה הזאת לצורך העניין, ויש מדדים שאפשר להגיד הוא כן, הוא לא. להגיד חמור עד בינוני, אני לא יודע. בעולמות שלי זה לא אומר לי הרבה, אני לא יודע איך לתפוס את זה. אם יש מדד אובייקטיבי שבו תוכל לבצע את הבידול הזה, וודאי שווה להסתכל, להעביר את זה, אם אנחנו יודעים שיש לזה תועלת. אחרי זה לבדוק מה ההשלכות של זה בעלויות בשלב הבא, אתם לא חושבים?
- דובר : כרגע אבל השאלה היא שאלת התועלת הקלינית. אין פה שום מידע שהשיטה שבה,
- דובר : יש, שילוב על בינוני-קשה יש מידע.
- דובר : מאוד מאוד ראשוני.
- דובר : למה? 70%.
- דובר : לא, אבל אתה מדבר על,
- דובר : האיכות שלה ירודה.
- דובר : אה, איכות מחקר את אומרת ירודה?
- דובר : כן.
- דובר : בואי תחזרי.
- דובר : אני יכולה לחזור על זה, זה נמצא אצלכם, sonic trial, זה נמצא בעמוד, רגע, עמוד 117. זה מחקר על 508 מבוגרים בגיל 21 ומעלה, הם סובלים ממחלת קרוהן בדרגה בינונית עד חמורה, והם לא נחשפו בעבר לטיפולים בכלל. הם דווקא כן טופלו בהתחלה בסטרואידים, זה לשאלה שלכם לגבי סטרואידים,

אבל אחר כך עשו ירידה הדרגתית. זאת אומרת, הרעיון היה להוריד אותם מסטרואידים. אורך המחקר היה 30 שבועות, עם אופציה להארכה של 20 שבועות נוספים.

דובר : למה זה לא טוב? זה הרבה אנשים, כמות גבוהה של,

דובר : לא, אני לא אמרתי שזה לא טוב.

דובר : אה, זה מה שאני הבנתי.

דובר : לא, אני התייחסתי לזה כנתונים ראשוניים. לא, אני מקבלת את האמירה הזאת.

דובר : בואו ננסה להעביר הצעה בהמשך למה שאמר X, אם אפשר לבדל את הקבוצה הזאת, אנחנו מדברים על שילוב והקדמה, כלומר הקדמה של חודשים של התרופות האלו. אני לפחות מציע להעביר את זה בשלב הזה בגלל התוצאות, ואחרי זה לראות כמה.

דובר : אבל אנחנו לא מדברים על החלפה, אנחנו מדברים על שילוב.

דובר : אני רוצה לשאול משהו את המומחים של הקופות. חולה מגיע עכשיו לגסטרואנטרולוג, והוא מתכוון להעביר אותו מהסטרואידים לאנטי TNF, איך הוא בוחר איזה אנטי TNF לתת לו? נכון להיום.

דובר : יש לקופה תעדוף, אבל בגדול בוחרים היום, בגלל שיש גם bio-similar אז מנסים לשכנע את הרופאים ללכת על התעדוף הגדול ביותר.

דובר : רוב החולים ילכו להומירה עם הסכמה לקבל bio-similar, ואחר כך,

דובר : כי אני חושבת שכשעושים עלות של הדבר הזה, אז צריך לקחת את זה בחשבון. האם מדובר על זה שאפשר יהיה לתת כל תרופה, או להתייחס באמת לכאלה שהן bio-similar, זה יכול להיות הבדל של פי 5 במחיר.

- דובר : ברור.
- דובר : אי אפשר להתחרות עם המחיר של אימוראן, זה תרופה שעולה גרושים.
- דובר : לא, הוא מדבר על הומירה.
- דובר : כן.
- דובר : טוב, אני מנסה לכנס אותנו שוב. B6 לכלל. לתת קבוצה שמופיעה במחקר sonic פה, לנסות ולהגדיר את אוכלוסיית היעד, מדובר על חולי קרוהן בלבד, בסיכון גבוה או עם מחלה חמורה, ועבורה אנחנו כרגע נדרג A8/9 עד לדין הבא.
- דובר : לאיזה תכשיר? רק לתכשיר מהמחקר או לכל הקבוצה?
- דובר : אנחנו נגדיר את התכשירים. רק איפה שיש evidence.
- דובר : יש evidence רק לתכשיר אחד.
- דובר : evidence ואוכלוסיות יעד.
- דובר : יש לנו evidence רק לאוכלוסייה מסוימת, לתכשיר מסוים.
- דובר : בדיוק.
- דובר : אוקיי. אנחנו ממשיכים הלאה. Dupixent.
- דובר : בעמוד 131, Dupixent. טוב, התכשיר הבא שנדבר עליו נקרא Dupixent, זה EOE. Dupixent הוא מעכב אינטרלאוקין, נמצא אצלכם בעמוד 131. שמו של החומר הפעיל נקרא דופילומאב, והוא כלול בסל לטיפול באטופיק דרמטיטיס ובאסטמה. הוגשה השנה בקשה להכללת Dupixent בסל עבור דלקת ושט אאוזינופילית. גם פה אני מציינת שההתוויה הזאת עדיין לא עברה רישום רגולטורי, והיא מוצגת על תנאי, במידה ותסיים רישום בזמן. והבקשה היא

לטיפול בדלקת אאוזינופילית בוושט, כקו שלישי לאחר כישלון תרופתי בתרופות נוגדי חומצה מסוג PPI ולאחר כישלון בסטרואידים טופיקליים. דלקת ושט אאוזינופילית היא מחלה כרונית של המערכת החיסונית. דלקת ושט אאוזינופילית מאופיינת בהצטברות של אאוזינופילים בוושט, הצטברות זו שנגרמת כתגובה למזון, לאלרגנים או לרפלוקס חומצי, עלולה לגרום לנזק או לפגיעה ברקמות הוושט. רקמת ושט פגומה יכולה לגרום לקושי בבליעה, או לגרום למזון להיתקע בזמן בליעה. הפתוגנזה של דלקת ושט אאוזינופילית אינה מובנת לחלוטין, עם זאת, נראה כי היא תוצאה של אינטראקציה מורכבת בין גורמים גנטיים וסביבתיים והמערכת החיסונית של החולה. במהלך המחלה מטופלים מפתחים לעיתים קרובות אסטרטגיות כדי למנוע סימפטומים, כגון אכילה איטית, לעיסה קפדנית, חיתוך מזון לחתיכות קטנות, שילוב מזון עם רטבים, בליעה עם צריכת נוזלים תכופה, והימנעות ממזונות העלולים לגרום לתסמינים. אסטרטגיות התמודדות כאלה מתפתחות בהדרגה לאורך שנים, ועשויות להוביל בסופו של דבר לעיכוב אבחון המחלה לאורך שנים רבות. סימפטומים נוספים כוללים צרבות נשנות שאינן מגיעות לטיפולים באנטי חומצות, כאבי בטן וחזה, רפלוקס שאינו מגיב לטיפולים תרופתיים, וקושי בהעברת המזון לקיבה, הבולוס התזונתי נתקע בוושט ואינו יורד לקיבה. שכיח יותר במבוגרים. דלקת ושט אאוזינופילית יכולה להישאר יציבה וללא שינוי עם השנים, אך כמחלה כרונית היא עלולה להיות מלווה בהתפתחות פיברוזיס והציריות קשות בוושט. כמו כן, קיים גם סיכון להתנקבות הוושט לאחר הקאות רבות ומאמץ. אבחון של דלקת ושט אאוזינופילית צריכה להתבצע לאחר שלילת כל הגורמים האחרים לאאוזינופיליה, ובמיוחד GERD- רפלוקס. התסמינים של דלקת ושט אאוזינופילית דומים לתסמינים של GERD, והמחלה זוהתה כמחלה נפרדת רק בשני העשורים האחרונים. בדרך כלל ניתן לבדל דלקת ושט אאוזינופילית מ-GERD, על ידי מתן טיפול PPI ובדיקת נוכחות

אאוזינופילים. הטיפול הראשוני הניתן הוא טיפול נגד רפלוקס, ובמיוחד נוגדי חומצה PPI, גם כשהליך אבחנתי, אך גם מכיוון שחומצה גורמת לגירוי ברירת המודלקת בוושט. קו שני הנהוג היום הוא טיפול בגלוקוקורטיקואידים, הנמצא בשימוש רב בחולי EOE. טיפול סיסטמי ניתן בזמן התלקחות המחלה ולזמן קצר, עד שהמחלה מתייצבת. טיפול טופיקלי מיועד לשימוש לטווח ארוך ולשמירת המחלה ברמיסה. דופילומאב משתייך לקבוצה תרפויטית של אימונו-מודולטורים, מעכבי אינטרלאוקין. הטיפול בדופילומאב מעכב איתות של הציטוקינים ובכך מעכב את המסלול הדלקתי מייצור אאוזינופילים בוושט. בעמוד 134 מופיע לכם מחקר פאזה 2, על 47 נבדקים בני 18 עד 65 אשר סובלים מ-EOE ולא הגיבו לטיפול בנוגדי חומצה. הם היו בעלי רמת אאוזינופילים גדולה מ-15, היסטוריה של לפחות שני אירועי דיספגיה, דיספגיה זה קושי בבליעה, שני אירועי דיספגיה בשבוע, בחודש האחרון, ומדד דיספגיה גדול מ-5 עם היסטוריה או נוכחות של מחלה אטופית. לא הוכללו במחקר נבדקים אשר טופלו בסטרואידים סיסטמיים במהלך חצי שנה אחרונה, או סטרואידים טופיקליים במהלך 6 שבועות שקדמו למחקר. אורך המחקר היה 12 שבועות וכלל מעקב של 16 שבועות נוספים. הנבדקים חולקו בצורה רנדומלית לקבלת דופילומאב או פלצבו למשך 12 שבועות. תוצא היעד הראשוני היה השינוי מה-baseline בשבוע 10 במדד לדיספגיה PRO-SVI. מדד ה-PRO הוא מוגדר כטווח של 0-9 הכולל פרמטרים של תכיפות דיספגיה ורמת חומרה. שינוי של לפחות 3 נקודות במדד זה הוא בעל משמעות קלינית. תוצאות המחקר הראו שינוי משמעותי קליני של 3 נקודות במדד הדיספגיה, אשר נצפה תחת טיפול בדופילומאב, בהשוואה לירידה של 1.3 נקודות בקבוצת הפלצבו, וזהו נתון מובהק. ירידה מובהקת ברמת אאוזינופילים בוושט, נצפתה בקבוצת הטיפול בדופילומאב בהשוואה לפלצבו. שיעור הנבדקים אשר הגיבו לטיפול והגיעו לרמת אאוזינופילים קטנה מ-15,

הנחשבת לרמיסיה היסטולוגית, עמד על 82% תחת טיפול בדופילומאב, בהשוואה ל-0 בקבוצת הפלצבו. תופעות הלוואי העיקריות אשר נצפו, היו זיהומים בדרכי הנשימה העליונות בתגובה באתר ההזרקה, ונצפו בשיעור גבוה יותר תחת טיפול בדופילומאב. נבדק אחד הפסיק את הטיפול בקבוצת הטיפול בדופילומאב אך לא נמצא קשר בין הפסקת הטיפול לתרופה. בעמוד 135 מופיע לכם מחקר פאזה 3,

דובר : שלא פורסם עדיין?

דובר : כתוב שהוא עדיין לא פורסם, אבל קיבלנו הודעה אתמול שהמחקר התקבל לפרסום ב-New England אז אפשר,

דובר : כמה נבדקים יש פה? לא רשום.

דובר : נכון, לא רשום כי זה רשום לי לפי חלקים נפרדים, והאמת שלא קיבלתי את כל התוצאות. תכף נעבור חלק חלק. המחקר נעשה בשלושה חלקים, החלק השני יש בו 240 נבדקים, אני יכולה לראות אם כתוב לי על החלק הראשון והשלישי. אבל מה שחשוב במחקר הפאזה 3, שם יש נתונים לגבי נכשלים על טיפולים בסטרואידים טופיקליים, מה שלא היה לנו במחקר הראשון. במחקר הראשון אמנם הוכללו נכשלים כאלה, אבל לא היה את הקלסיפיקציה הזאת של מה היו התוצאות של כל קבוצה. פה יש לנו. זה נמצא אצלכם בעמוד 135. והמחקר העריך יעילות ובטיחות דופילומאב בנבדקים אשר כשלו על טיפולים בסטרואידים, בהתאם בעצם לבקשה שבסל. 69% מהנבדקים בקבוצת הדופילומאב, ו-80% מהנבדקים בקבוצת הפלצבו, טופלו בעבר בסטרואידים טופיקליים. הנה, עכשיו יש לי נתונים על כמות הנבדקים, מה ששאלת. בחלק הראשון של המחקר, אשר כלל 81 נבדקים, הנבדקים חולקו בצורה רנדומלית לקבלת דופילומאב ופלצבו פעם בשבוע למשך 24 שבועות. בחלק השני של המחקר, אשר כלל 240 נבדקים, הנבדקים חולקו לשלוש קבוצות בצורה

רנדומלית, לקבלת דופי פעם בשבוע או פעם בשבועיים או פלצבו. בחלק השלישי של המחקר, נבדקים מקבוצת הפלצבו עברו לטיפול לטווח ארוך של 28 שבועות נוספים. תוצא היעד הראשוני היה שיעור הנבדקים אשר הגיעו לרמת אאוזינופילים קטנה מ-6 בשבוע 24, אשר מצביע על רמיסיה של הדלקת. ותוצאות המחקר הוצגו בכנס עם אנלוגיה לאסטמה בארצות הברית.

דובר : מה היה התוצאות?

דובר : מה?

דובר : לא, אני מוטרד מגודל התוצאה. מה היה התוצאות, כמה הייתה ירידה?

דובר : הנה, עכשיו אני אגיע לזה. שיעור הנבדקים אשר השיגו את תוצא היעד הראשוני והגיעו לרמת אאוזינופילים קטנה מ-6 בשבוע 24, עמד על 59% תחת טיפול בדופילומאב, בהשוואה ל-5% תחת פלצבו. אבל בחלק זה לא נעשתה אנליזה לגבי נבדקים אשר נכשלו על סטרואידים טופיקליים, ולכן אני מגיעה לחלק B, בוצעה אנליזה לגבי אוכלוסיית החולים אשר נכשלו על טיפול בסטרואידים טופיקליים. שיעור הנבדקים אשר הגיעו לרמת אאוזינופילים קטנה מ-6 בשבוע 24 עמד על 55% תחת טיפול בדופי, בהשוואה ל-7% בקבוצת הפלצבו. השינוי מה-baseline באמת האאוזינופילים בקרב נבדקים אשר נכשלו על סטרואידים, היה -84.88 תחת טיפול בדופילומאב, בהשוואה לעלייה של 9.17 בקבוצת הפלצבו. זה מופיע לכם בטבלה בצורה מאוד מסודרת, לפי נכשלים על ביולוגי בעבר, וכאלה שלא נכשלים.

דובר : באיזה עמוד את?

דובר : זה בעמוד 135. תוצאות לטווח ארוך של המחקר, לאורך 52 שבועות, שזה בעצם החלק השלישי של המחקר, הראו שמירה על יעילות דופילומאב לאורך שנה של טיפול. פרופיל תופעות הלוואי היה נוח ודומה לידוע בספרות ללא

ממצאי בטיחות חדשים. אני רוצה להקריא חלק מחוות דעת של ד"ר X, מהמרפאה למחלות אאוזינופיליות של מערכת העיכול ממרכז X. "תסמיני המחלה בילדים הינם הקאות וחסר עליה במשקל, ואילו במתבגרים ובמבוגרים המחלה מתבטאת בקשיי בליעה עד היתקעות מזון בוושט, עד למצב הקיצוני של ושט המוצרת לכל אורכה. עבור מטופלים עם סיבוכים של פיברוסטנוזיס עם הציריות או תסמינים למרות טיפול תרופתי, יש צורך בביצוע הרחבות ושט מכניות על מנת להפחית תסמינים. הרחבות אלו מחייבות טיפול אנטי-אינפלמטורי בכדי למנוע את המשך התהליך. למרות האופציות הטיפוליות הנ"ל, ישנם חולים מעטים אשר עמידים לטיפולים אלו, שמחלתם מתקדמת למרות טיוב הטיפול בתכשירים הקיימים. דופילומאב הוכחה כיעילה ואף אושרה לטיפול במחלות אחרות כגון אסטמה ודרמטיטיס אטופי, העמידים לטיפול סטנדרטי. במאי 2022 אישר ה-FDA שימוש בדופי בזריקה תת עורית שבועית לטיפול ב-EOE לחולים מעל גיל 12 שנים. זו התרופה הראשונה אשר אושרה בארצות הברית לאינדיקציה זו. התרופה אושרה על סמך מחקר level 3, שזה המחקר פאזה 3, שבדק את היעילות והבטיחות של דופי לעומת פלצבו, הן כטיפול אינדוקציה והן כטיפול אחזקה, בחולי EOE מעל גיל 12 שנים עם מחלה פעילה קלינית והיסטולוגית. כל המשתתפים במחקר כבר נכשלו בטיפול PCI ומחציתם גם טיפול בסטרואידים טופיקליים כשל. שליש כבר נזקקו להרחבות ושט, ושליש נאלצו להתמודד עם דיאטות אלימינציה שונות. המחקר הראה שלמרות מדובר בקורט עמיד לטיפולים הסטנדרטיים, 60 עד 80 אחוז נכנסו להפוגה היסטולוגית, ושיפור של כ-70% בתסמינים לאחר 24 שבועות טיפול. רוב החולים שנכנסו להפוגה לאחר 24 שבועות, נשארו בהפוגה הזו לאחר שנה. השיפור המשולב, קליני וגם היסטולוגי, הוא התוצר הרצוי במחלה זו, ולאור הכישלון של רוב החולים בטיפולים קודמים, הינו מרשים מאוד. בנוסף

ליעילות, התרופה הדגימה פרופיל בטיחות גבוה מאוד. " אחר כך הוא מדבר על זה שהוא חושב שזה צריך להינתן קו שלישי, שזו באמת הבקשה. "לאור הנ"ל, אני חושב שדופילומאב הינה תרופה מבטיחה מאוד, שתעזור וכבר עוזרת בקבוצת חולי EOE עם עמידות לטיפולים סטנדרטיים. ביכולתה של התרופה לשפר את המצב הדלקתי, בד בבד עם שיפור קליני של החולים, ולמנוע תחלואה וסיבוכים. " מבחינת ניסיון בעולם, התכשיר נרשם בהתוויה הזאת בארצות הברית, במאי 2022, והוגש לרישום באירופה. הוא עדיין לא נרשם, אבל הוא הוגש, זה בהליכי רישום שם. התכשיר עדיין לא מופיע בהנחיות קליניות בעולם. והאיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד דירג את התכשיר בדירוג של 3 מתוך 7. הנימוקים, מדובר בתרופה חדשה בתחום השימוש במחלות אחרות, כאשר המחלה עצמה אינה מגיבה לטיפול ויכולה להתקדם לסיבוכים כמו הציריות וצורך בטיפולים והרחבות בעתיד. לאור הנ"ל, וכטיפול קו שלישי, יש חשיבות להכנסת התרופה. מדובר במטופלים שנכשלו על שתי התרופות האחרות. האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית דירג את התכשיר בדירוג של 3 מתוך 11.

דובר : אוקיי, בואו נפתח להתייחסויות, בבקשה. X בבקשה. עוד מישהו רוצה?

דובר : מדובר בתחום שבאמת יש (unclear) need חולים שמתקדמים למרות טיפולים ראשוניים, והתוצאות הן די משכנעות. אני מעדיפה עדיין לראות את המאמר שיתפרסם ב-New England לפני החלטה סופית, אבל אם ה-FDA כבר אישר במאי, סימן,

דובר : אושר במסלול מהיר.

דובר : מסלול מהיר שם אושר, כן.

דובר : בדרך כלל הם עושים, ואז הם רוצים עוד נתונים.

דובר : אז על פניו זה מתאים ל-A8/9 כקו שלישי, אבל אני אומרת, צריך לראות את העבודה. אני לא ראיתי את העבודה, יכול להיות שהנתונים, לפעמים הפרטים הקטנים שכן נחליט כן או לא, זה מה שכתוב בפועל, לא מה שמועבר כרגע. כי המאמרים עוברים review ושינויים ו-revisions אז צריך לראות מה השתנה ומה הביקורות, והאם קיבל גם editorial על זה. אז בשלב זה, על פניו, אבל אולי נדחה את זה, אם זה יתפרסם, את ההחלטה הסופית. אני לא יודעת. כלומר, זה חולים שזקוקים לעוד קו טיפול, התרופה מוכרת במחלות אחרות כטיפול יעיל, ואין חלופות.

דובר : אני רגע שנייה על עניין החלופות, לא כתוב במחקר שהוא לקו שלישי.

דובר : למה? זה נכשלי סטרואידיים.

דובר : הכנסנו לפני שנתיים ג'ורבזה,

דובר : אבל זה סטרואידיים.

דובר : אוקיי.

דובר : אז מדובר על כאלה שנכשלו על ג'ורבזה.

דובר : הבנתי.

דובר : בעצם אם לא הייתה בעיית האישור ולא היינו יודעים כלום, זה לא A9?

דובר : לא.

דובר : למה לא?

דובר : זה לא מספיק.

דובר : כי אין בהנחיות קליניות.

דובר : זה לא בהנחיות קליניות, לא סיים רישום אפילו באירופה. אני חושבת שזה יותר מתאים ל-A8.

דובר : אז אני התלבטתי בין A,

דובר : לא, כי אני מסתכלת על הדברים, אני יודעת שזה חולים שבגלל שהם נכשלו אז רוצים לתת להם משהו, וחשוב להם לתת להם משהו, בגלל זה גם נתנו בעבר. השאלה אם יש מספיק ניסיון, אם זה כבר עוד לא נכנס לקווים קליניים. זה קצת מוקדם.

דובר : לכן אני חושבת שמה ש-X אמרה זה בדיוק המידתיות הנדרשת, כי מצד אחד יש פה לפי המחקר תוצאות טובות, מצד שני התחושה היא שהמחקר הוא פורסם אתמול, אנחנו עוד לא יודעים מה,

דובר : הוא לא פורסם, הוא רק התקבל.

דובר : אז יכול להיות שצריך לתת לזה, אולי הפתרון היצירתי של A8 עם כוכבית, ונבחן שוב כשנבחן שוב.

דובר : אני בעד.

דובר : נבחן שוב כשהמחקר יתקבל לפרסום? מתי נבחן שוב?

דובר : לא, אנחנו נקבל את המחקר, את המאמר, ונבחן את זה שוב.

דובר : A8 שעולה לשלב הבא, ועד אז נקווה שיהיה לנו את המאמר, שנוכל לקרוא אותו.

דובר : זה גם לא רשום, זה בהליכי רישום בארץ, באירופה זה בהליכי רישום.

דובר : לא הבנתי, X, תסבירי שוב כדי שאני אבין.

דובר : A8 עם כוכבית.

- דובר : A8 עם כוכבית?
- דובר : אנחנו כרגע מדרגים את זה A8, כדי שהוא לא ילך לאיבוד. אנחנו רוצים לראות את המאמר ולקרוא אותו, כי אם זה המאמר שה-evidence שם מספיק חזק, יכול להיות שזה יגיע ל-A8/9.
- דובר : אבל אתם המנוסים במאמרים רפואיים, זה משהו שיקרה בחודשיים הקרובים?
- דובר : יש סיכוי שזה יקרה בשבועות הקרובים, כן. לכן שמנו את זה A8 עם כוכבית, כי אם לא נשתכנע, אז צריך לחכות עוד זמן עד שישלים רשומים בעולם, עד ש-,
- דובר : גם הגסטראנטרולוגים שמו את זה במקום מאוד מאוד גבוה, אני חושבת שזה,
- דובר : אז מה ההמלצה שלך?
- דובר : אני אומרת A8/9, אבל אני לא,
- דובר : אני גם חושב. אני גם חושב ככה, אני אגיד למה. המנגנון מאוד ברור, והוא עובד. התרופה הזאת מורידה אאוזינופילים. אם היא באמת עושה את מה שהיא אמורה לעשות, וראינו את התוצאות גם קליניות וגם מעבדתיות, אז אין סיבה שנהיה מופתעים מהמאמר, זה מה שאני חושב.
- דובר : אני תמיד יותר סקפטית עד שאני לא רואה. פתאום יש תתי קבוצות שלא,
- דובר : כן, אבל החולים שלא מגיבים לג'ורבזה, אין לנו מה להציע להם. אני בהחלט הייתי הולך פה על A8/9.
- דובר : אם הוועדה חושבת שזה A8/9 אז נעלה את זה A8/9, אבל נזכור שצריך עוד לראות את המאמר.

דובר : כי בעצם באופן פורמלי יש לנו רק מחקר פאזה 2, נכון? פורמלי יש לנו רק פאזה 2, 47 נבדקים. אז אני חושבת שבהשוואה למה שאנחנו עושים A8/9, אולי זה קצת מרחיק לכת.

דובר : תראו, שוב, הנוהל בוועדה בשלב הזה, זה ללכת לקולא, זאת אומרת, אם חצי מהוועדה חושבת שזה צריך להיות A8/9 וחצי A8, מדרגים A8/9.

דובר : להרים דרגה זה יותר קל, להוריד זה לא נעים.

דובר : זה ירד פשוט, כשזה ירד בתמחור זה ירד בדירוג. אז מה זה משנה?

דובר : אבל אנחנו בשלב של evidence base כרגע.

דובר : X?

דובר : A8/9, כן.

דובר : אם היה לנו גסטרואנטרולוג פה בחדר, הוא היה מדבר בלהט על כמה זה חשוב וכמה שאין מענה, וכמה שהחולים האלה, לכן אני חושב שצריך טיפה יותר.

דובר : בסדר, אבל שוב, X, ו-X ואחרים, אז אנחנו ממשיכים באותה שיטה. אז זה יעלה לדיון, המשך דיון ב-A8/9, אבל אנחנו שמים לנו כוכבית שאנחנו חייבים לראות את המאמר קודם, ולתקף את הדירוג הזה. אוקיי, אנחנו ממשיכים הלאה. כן, שלום X. מי שלא מכיר את X, X תציג את עצמה בכמה מילים.

דובר : אני X, אציג בפניכם את ADHD ובריאות הנפש, ובהמשך גם (לא ברור) אבל לא היום.

דובר : אנחנו עושים קפיצה ל-ADHD.

דובר : באיזה עמוד? כי בהתחלה זה הדיכאון המז'ורי.

- דובר : את ה-VNS ואת הגירוי המגנטי אנחנו נעשה בסוף של זה.
- דובר : אני חייבת הסבר קודם מתי ADHD הגיע לבריאות הנפש. מאז שזה עבר אלי?
- דובר : עמוד 221, אנחנו מתחילים?
- דובר : אני זוכרת שזה מסווג תחת נוירולוגיה.
- דובר : לא, מבחינת ה-ICV-10 זה מדורג בקבוצת ה-F, כלומר, זה בריאות הנפש מאז ומעולם.
- דובר : אז אנחנו קופצים, זה לא שאתם פטורים ממה שקפצנו, אנחנו נחזור אליו בהמשך. עמוד 221.
- דובר : אני עכשיו לא נצמדת כל כך לעמודים, כי אנחנו מדברים על נושא שהוא חוזר על עצמו הרבה, ושמתי לב בטח שהמחקרים מביאים את כל הדעות ב-timeline. אני עושה מן סיכום, ואז אני אנסה אחד אחד לעבור יחסית בקצרה.
- אז אנחנו פחות נצמדים לעמודים, ואם אתם רוצים, אני מידי פעם אגיד לכם באיזה עמוד. אז ADHD, הסימפטומים העיקריים של המחלה כוללים היפראקטיביות, חוסר תשומת לב, אי יציבות רגשית, מזג חם, חוסר סדר, רגישות למצבי מתח והתרגשות. ADHD לרוב מתגלה לראשונה בגיל הילדות, אך היא אינה חולפת עם ההתבגרות, ומלווה את האדם לאורך חייו הבוגרים. בגיל המבוגר המחלה מתאפיינת בהיפראקטיביות מוטורית וכן מוגבלות ביכולת ריכוז, המתבטאת בחוסר יכולת לסנן גירויים חיצוניים, להתמיד במשימות וכולי. מחלות שנלוות ל-ADHD הן השמנת יתר, סוכרת, אסטמה ואלרגיות, לצד הפרעות פסיכיאטריות כמו דיכאון וחרדה, שימוש לרעה בחומרים ממכרים והפרעות שינה. הסובלים מ-ADHD מדווחים על ירידה משמעותית באיכות החיים, שמתבטאת בין השאר בהישגים אקדמיים נמוכים, קושי ביצירת ושמירת עבודה וזוגיות, ועוד. בקרב הסובלים ישנה עליה מדאיגה

בשכרות ובתאונות לא מכוונות, מעורבות גדולה בתאונות דרכים, וסיכוי גבוה למעורבות בפשע. הסובלים מ-ADHD נמצאים בסיכון מוגבר לתמותה, סיכוי לתמותה כתוצאה מאובדנות או רצח, פי שניים מהשיעור באוכלוסייה, והסיכוי לתמותה כתוצאה מתאונות דרכים גבוה ב-30% מאשר באוכלוסייה. שכחות ה-ADHD היא 6% בקרב ילדים ומתבגרים, ו-2.5% בקרב מבוגרים. מבחינת הטיפול, הטיפול מורכב מטיפול חינוכי, טיפול פסיכולוגי, טיפול משפחתי וטיפול בתרופות. הטיפול התרופתי מתחלק לטיפול בסטימולנטים, ותרופות שאינן סטימולנטים. הטיפול המועדף מבחינת עלות-תועלת הוא טיפול בסטימולנטים, שהמייצג שלהם זה מתילפנידאט כמו הריטלין, קונצרטה, (לא ברור) שזה שחקן חדש פה היום, ואמפטמינים, שזה כמו ויאנס או אטנט, שמסייע ל-70% מהמטופלים. מטופלים שלא הגיבו לסטימולנטים, או סובלים מתופעות לוואי משמעותיות, ניתן לטפל בתכשירים לא סטימולנטים, שהשחקן שלנו פה שמייצג אותם זה אטומיק. אז מבחינת מה המבחר שעומד בפני המטופל, יש הבדל בין הילדים לבין המבוגרים. למבוגרים בעצם אין שום דבר בסל, וילידים יש, חלק מהדברים נמצאים בסל. אז מבחינת התרופות הסטימולנטיות קצרות הטווח, יש לנו את הריטלין, שהוא מכסה ל-4 שעות, תכשיר מאוד מאוד ותיק, משנת '65, שיש לו היום כבר גנריקה, הרבה תרופות גנריות. יש את הריטלין SR, שהוא מושהה, הוא מכסה כבר 6 שעות, וגם לא יש כבר גנריקה. יש את האטנט הרגיל שהוא מכסה 6 שעות, והאטנט SR שהוא מכסה 12 שעות, שנרשם ממש לאחרונה, ביולי '22. ויש את הפוקלין, שעל כל התרופות שאמרתי עד עכשיו הן בסל לילדים בלבד, כשריטלין וריטלין SR הן בסל כקו ראשון, ואטנט מופיע בסל כקו שני לילדים, והפוקלין הוא לא רשום, הוא ניתן ב-29-ג', באמת לקבוצה מסוימת שלא מסתדרת על המתילפנידאטים האחרים. מבחינת התרופות ארוכות הטווח, יש לנו את הקונצרטה שרשומה משנת 2011, ויש לה גם כן כבר גנריקה. היא מכסה ל-12 שעות. עד לאחרונה

היא הוחרגה לשב"ן, בסל לילדים, אבל הוחרגה לשב"ן, זה מצב קצת שונה. ולאחרונה יצא מכתב פיקוח מפיקוח קופות החולים שבעצם מבטל את ההחרגה הזאת. ביטול ההחרגה נכנס לתוקף מספטמבר 22'. ההחרגה תבוטל באופן הדרגתי ורק ב-2024 ההחרגה אמורה להתבטל במלואה. הריטלין LA הוא גם כן מהתרופות ארוכות הטווח, מכסה ל-12-10 שעות, ונמצא בסל לילדים אבל בגבייה מוחרגת של 50%. המיקודין, שנדבר עליו היום ממש בסוף, שזה בעצם גנריקה לפוקלין XR, הוא נמצא כיום בתהליכי רישום בארץ, הוא לא נמצא בסל, ופה אנחנו בעיקרון תלויים גם בתהליכי רישום מבחינתו. אטנט XR הוא מהפורמולציות הארוכות טווח, הוא בעיקרון אמור להיכנס לסל כמו האטנט הרגיל. הוויאנס הוא גם כן ממשפחת הסטימולנטים, הוא מכסה ל-14-13 שעות, והוא לא בסל, לא בילדים ולא במבוגרים. והאטומיק, שהוא לא מהסטימולנטים, הוא נמצא בסל לילדים כקו שני מול האטנט, הוא לא נמצא בסל למבוגרים. אוקיי, אז אני אתייחס לכמה באמת אנליזות שנמצאות בחומר, עוד פעם, אני עכשיו עדיין מדברת באופן כללי על ADHD. לפי מטא-אנליזה שנעשתה ב-2020, היא באה בעצם להעריך את ההשפעות של תרופות נגד הפרעות קשב וריכוז על התוצאות התפקודיות הנלוות. רוב המחקרים מציגים השפעה מגינה, איתנה, של הטיפול התרופתי להפרעות קשב וריכוז, על הפרעות במצב רוח, על נטייה לאובדנות, נטייה לפשע, בעיות שימוש בסמים, פציעות מתאונות, פגיעות ראש טראומטיות, תאונות רכב, תוצאות לימודיות ואקדמיות. ב-2021 הפדרציה העולמית ל-ADHD היא פרסמה הסכמות מבוססות מידע כמסקנות על ההפרעה, זה נמצא, מי שרוצה, בעמוד 315. חלק מההצהרות שפורסמו, היא אומרת, סטימולנטים הראו את היעילות הגבוהה בהפחתת סימפטומי הקשב, כשלוקחים בחשבון את תופעות הלוואי לתרופות, עם הסיכון מול תועלת, הטובות ביותר. סליחה, כשלוקחים בחשבון את תופעות הלוואי של התרופות עם הסיכון מול תועלת הטובה ביותר, אז

בעצם המתילפנידאט בילדים ומתבגרים, והאמפטמינים עבור מבוגרים. הצהרה נוספת של הפדרציה העולמית אומרת שהאמפטמינים הראו יעילות בינונית בשיפור סימפטומים במבוגרים עם ADHD. בנוסף אומרת, שיפור קל עד בינוני נצפה בוויסות הרגשי עם הסטימולנטים, ומתילפנידאט ויאנס, כמו כן נצפה שיפור עם תרופות וסטימולנטים ללקויות נוספות במטופלי ADHD. הטיפול התרופתי ב-ADHD הביא לשיפור באגרסיביות ומשמעת והתנגדות במתבגרים. הטיפול מביא לשיפור בציונים ואחוז יותר גבוה של מסיימי בית הספר. כמו כן, טיפול תרופתי מביא לירידה בפשיעה, ירידה בפציעות ושברים במתבגרים, ומביא לירידה במספר תאונות הדרכים, ניסיונות התאבדות ודיכאון. מבחינת נתוני עלות-תועלת מופיע לכם בחומר מחקרו של פרופ' X, לגבי עלות-תועלת בטיפול ב-ADHD בישראל משנת 2019. המחקר, גם פה, סוקר נתוני פשיעה, כליאה, תאונות דרכים והישגים אקדמאים בישראל ובעולם, נמצא בעמוד 230. הוא נמצא בעוד עמודים, אבל זה אחד מהם. בעצם המחקרים מראים שמבוגרים עם ADHD חמור הם יותר בסיכון להיות מעורבים בפשיעה, עם סיכוי יחסי של 5.6, לגברים פי 2 יותר מאשר לנשים. יותר סיכוי להיות מעורבים בתאונות דרכים, והישגים לימודיים נמוכים יותר, הכנסה נמוכה יותר בגלל פרודוקטיביות נמוכה בעבודה. המסקנה בעצם של המחקר אומרת שאבחון מוקדם וטיפול מתאים ב-ADHD מאוד אפקטיבי בהפחתת הסימפטומים וסיבוכים בבגרות, מאפשרים חינוך טוב והישגים גבוהים יותר. חשוב לאבחן ולהציע טיפול מתאים לילדים עם ADHD, ובאותה חשיבות גם להמשיך את הטיפול בבגרות. יש גם את המחקר של X, הוא נמצא בעמוד 228, הוא מדבר את הקשר בין שימוש בתרופות לטיפול ב-ADHD לבין הסיכון למעורבות בתאונות דרכים. בעצם השתמשו בנתונים מתוך תביעות ביטוחי בריאות בארצות הברית. דגמו את כל המטופלים שמאובחנים עם ADHD בין

השנים 2005 עד 2014, כאשר התרופות שנטלו המטופלים היו סוגים שונים של ממריצים, וגם אטומוקסטין, שזה האטומיק. ממצאי המחקר מלמדים כי במטופלים מבוגרים, חודשים בהם נטלו תרופות ל-ADHD הסיכון למעורבות בתאונת דרכים היה נמוך ב-12% בהשוואה לחודשים בהם לא נטלו את הטיפול. אצל נשים הסיכון היה נמוך יותר ב-14%. באנליזה נוספת שהם ביצעו מבחינת רמה אישית, נמצא שגברים ונשים עם ADHD בסיכון נמוך ב-38% ו-42% בהתאמה, למעורבות בתאונות דרכים בחודשים בהם היו תחת טיפול תרופתי, לעומת החודשים בהם היו ללא טיפול. לכן יש פה חשיבות לטיפול גם לצורך מניעה של תאונות דרכים, שהינו גורם נפוץ לתמותה ותחלואה. עכשיו אני פונה בעצם, זה מופיע לכם בהמלצות, הוועדה המייעצת לסל התרופות בפסיכיאטריה. השנה, בשונה משנים קודמות, הוועדה החליטה להתאחד, ובעצם הם גיבשו את העמדה שלהם מטעם המועצה הלאומית לבריאות הנפש, איגוד הפסיכיאטריה בישראל, האיגוד לפסיכיאטריה של הילד המתבגר בישראל, ואגף בריאות הנפש במשרד הבריאות. כולם התאגדו יחד, ובעצם הם הוועדה המייעצת לסל התרופות בפסיכיאטריה. כשאני אומרת את השם שלהם, תדעו שאני בעצם מתייחסת לכל הגופים והמועצות השונים פה. אז מבחינת הדירוג שהם נתנו, הם דירגו את היואנס לטיפול במבוגרים ובילדים, דירוג ליגה ראשון. האטנט, שזה הקדמת הקו לילדים והרחבה למבוגרים, דירוג ליגה 2. האטומיק, שזה הרחבת טיפול במבוגרים, זה דירוג ליגה 3, והמיקודין, שאמרתי שנדבר עליו יותר בסוף, הוא דירוג ליגה 9 מתוך 12. וזה מה שהוועדה בעצם אומרת, "לאחר דיונים מעמיקים וממושכים והסכמה של נציגי כל הגופים הפסיכיאטרים בארץ, עולה כי הצורך הדחוף ביותר להכללה בסל התרופות הינו טיפול בהפרעות קשב וריכוז במבוגרים ובילדים. כיום ADHD נחשבת כהפרעה נפוצה הן במבוגרים והן בילדים, שלא רק פוגעת משמעותית באיכות החיים וביכולת ללמוד, לעבוד, ולקיים חיים חברתיים, אלא

גם הפרעה מסוכנת וממיתה. הוכח כי טיפול תרופתי נכון ויעיל לאורך זמן מביא לשיפור בתסמיני ההפרעה, ומונע את הסבל המלווה ולהפחתת שיעורי התמותה. לכן חובה עלינו כחברה מתוקנת לפעול כפי יכולתנו לאבחון מדויק ולטיפול יעיל ונגיש עבור כלל המטופלים הסובלים מ-ADHD. למרות המחויבות הציבורית לטיפול ב-ADHD כאמצעי להפחתת מצוקה ותמותה, אין כיום אף תכשיר בסל התרופות המאושר לטיפול ב-ADHD במבוגרים. למעשה, כמחצית מהסובלים מ-ADHD כילדים, ימשיכו לסבול מתסמיני ההפרעה כבוגרים. לצערנו, מטופלים בוגרים הסובלים מ-ADHD הם אלה שנמצאים בסיכון המוגבר ביותר למוות כתוצאה מתאונות, שימוש בחומרים ממכרים וכולי. גם התכשירים לטיפול ב-ADHD הקיימים בסל התרופות, אינם מספקים מענה לכלל הילדים. טיפול יעיל בילדים יכול לשנות את מהלך החיים, ולאפשר מימוש של היכולות האקדמיות, הרגשיות והחברתיות, ולמנוע הידרדרות לשימוש בחומרים ממכרים והשתתפות בהתנהגויות מסוכנות, המאפיינת את גיל הנעורים. ההשפעה של טיפול תרופתי ב-ADHD משתלמת מבחינה כלכלית, הן מבחינת מיצוי פוטנציאל העבודה לאנשים צעירים, והן מבחינת הפחתת התחלואה, בעיקר כתוצאה מתאונות בית ותאונות דרכים, וניסיונות אובדניים. לאורך שני העשורים האחרונים ניתן לראות עלייה קלה באירעות ADHD, וכן עלייה מתמדת בשיעור הטיפול התרופתי, כחלק ממאמצי הסברה, חינוך, והפחתת הסטיגמה. אמנם עלויות הטיפול לא גבוהות מאוד ביחד לתרופות אחרות, עשרות עד מאות שקלים בחודש, וקיים כיסוי חלקי דרך הביטוחים המשלימים עבור חלק מהטיפולים, עדיין מדובר בסכומי כסף משמעותיים, שמטופלים רבים אינם יכולים לעמוד בהם באופן חודשי, והדבר מהווה חסם משמעותי לטיפול ופגיעה דווקא באוכלוסיות המוחלשות. אנחנו קוראים לוועדת הסל לתקן עיוות של שנים באי הכללת טיפול תרופתי ל-ADHD למבוגרים בסל

התרופות, ולהשלים את הטיפול המיטבי ב-ADHD גם בילדים ומתבגרים." אז זה בעצם היה ההקדמה. עכשיו אני בעצם מגיעה לניירות מטה. אני לא הולכת לצלול אליהם, אני הולכת באמת רק להתייחס אליהם בכללי, ואני רוצה להתחיל דווקא עם המבוגרים.

דובר : אני רוצה לשאול את החברים, הלא כולכם עברתם על החומר, האם צריך לעבור נייר מטה אחד אחד?

דובר : על מיקודין אני חייבת.

דובר : מיקודין בלי קשר, כי הוא תכשיר חדש. אבל האם יש צורך לעבור על כל ה-evidence של כל אחד ואחד מהדברים? לא. אז אנחנו פשוט נצלול קודם כל לדיון, ואחרי זה, תציגי את מיקודין,

דובר : את רוצה שאני אציג אותו עכשיו?

דובר : תציגי אותו עכשיו ואז נצלול לדיון.

דובר : המיקודין נמצא בעמוד 401. הוא מוגש פה גם לילדים וגם למבוגרים. המיקודין SK, זה תרופה ממשפחת הסטימולנטים לטיפול ב-ADHD, שהיא מוכרת בחו"ל בשם פוקלין. היא מוכרת גם פה בארץ, כי בעצם מביאים אותה בארץ ב-29-ג'. יש עם פוקלין בארץ ניסיון רב. הרישום בארצות הברית הוא מ-2005, ופה בתהליכי רישום, אבל כבר עבר סוג של ועדה מייעצת של הרישום. בעצם מה זה המיקודין? זה דקסמתילפנידאט המכיל איזומר אחד מתוך ארבעת האיזומרים שמרכיבים את מתילפנידאט, והאיזומר הזה הוא הפעיל ביותר. התכשיר הוא ארוך טווח, היעילות שלו מגיעה ל-10 שעות, והמינון שלו הוא כמחצית מהמנון שמומלץ לתכשירי מתילפנידאט. הוא משתחרר בשתי פעימות, כשהפעימה השנייה היא אחרי 4 שעות, וכך זה נותן כיסוי טוב יותר במשך רוב שעות היום. ניתן לפזר בתוך קפסולה, וזה משמש יתרון עבור

מטופלים שמתקשים בבליעת כדורים. אז מבחינת המחקרים שיש בחומר בילדים, מופיע בעמוד 403, ישנו מחקר של 5 שבועות מול פלצבו, זה בעצם 7 ימים בכיתת לימוד של 8 שעות, והמחקר מוכיח עליונות מול פלצבו. מחקר נוסף, מחקר של 253 ילדים בגילאי 6-12, למשך 5 שבועות, כאשר הדקסמתילפנידאט XR ניתן במינונים שונים, הוא נמצא יעיל ובטוח לטיפול בתסמיני ADHD בילדים בהשוואה לפלצבו, כאשר גם המורה, ההורה והחוקר השוו את היעילות של משטר מינון של פעם ביום, בהשוואה לפלצבו, לפי מדדים שונים. ישנה מטא-אנליזה בחומר שמופיעה בעמוד 405, של 11 מחקרים, שכללה 1124 ילדים, נמצא שדקסמתילפנידאט הוא אפקטיבי ונסבל בילדים ומתבגרים עם ADHD, כאשר נאמר שהמקובלות של דקסמתילפנידאט היא לא גדולה משל הפלצבו. מחקרים במבוגרים, בעמוד 405, גם פה מחקר של 5 שבועות, 221 נבדקים, כל המינונים נמצאו ביעילות על הפלצבו, גם המינון של ה-20 מ"ג וגם ה-40 מ"ג, היו הרבה יותר אפקטיביים מפלצבו בכל המדדים המשניים שנבחנו על ידי החוקר, ודווחו על ידי המטופלים, במינון 30 מ"ג היה יעיל יותר מפלצבו, בחמישה מדדים משניים מתוך השמונה. סקירה משנת 2010 נמצאת בעמוד 406, סקירת ספרות לגבי יעילות ובטיחות של מתילפנידאט על צורתיו השונות, של שחרור מידי, של הקונצרט, של שחרור מושהה, וגם דקסמתילפנידאט במבוגרים עם ADHD. המחקרים נסקרו עד מאי 2010. מסקנות הסקירה, שמתילפנידאט ודקסמתילפנידאט, הן תרופות בטוחות ויעילות לטיפול בתסמיני ADHD במבוגרים, כאשר עלייה במינון קשורה לתגובה טובה יותר לטיפול ושיפור בתסמיני ADHD, כאשר עלייה במינון גם באה עם עלייה בחשש לבטיחות. מבחינת הוועדה המייעצת לסל התרופות, באמת אותו היא שמה יחסית בתחתית הדירוג, דירוג 9 מתוך 12, כי היא אומרת, מבחינת המקובלות, פוקלין מוכרת בחו"ל, אבל בארץ מיקודין

עדיין לא נמצאת בשימוש. ישנן חלופות בארץ לשימוש בסטימולנטים ממשפחת המתילפנידאט. מבחינת חשיבות, קיימת חשיבות ליצירת מגוון אפשרויות טיפוליות בסטימולנטים מסוג מתילפנידאט בארץ, בשל חשיבות הטיפול בסטימולנטים ב-ADHD, הן בילדים והן במבוגרים.

דובר : זאת אומרת שבעצם זה עוד חלופה אחת לחלופות טיפוליות, תוספת לחלופות טיפוליות שקיימות בסל.

דובר : אבל יש השוואה? אני מחפש השוואה ביניהן.

דובר : אין.

דובר : אין head to head.

דובר : זה מול פלצבו.

דובר : למה, למה אבל? יש סיבה? אתן יכולות לחשוב אולי שאני מפספס, ויש סיבה לזה שאין השוואה כזאת?

דובר : תרופה ישנה, ותיקה.

דובר : זול.

דובר : הבנתי.

דובר : בכל זאת, בוויאנס, זה בין התרופות היחידות שאתה רואה שם יותר head to head מול חלופות קיימות. פוקלין זו תרופה ישנה, הם לא חייבים כבר להוכיח.

דובר : הבנתי.

דובר : אבל עקרונית, מבחינת כל מה שאנחנו שומעים, וגם ההתייחסות של המומחים היא כזאת, שזה B7 ובדיקת עלויות בילדים, אל מול החלופות שקיימות בסל, שזה נגזרות שונות של מתילפנידאט, ארוכות טווח.

דובר : הם אפילו אומרים פה שהם ממליצים להכניס את זה בתור קו רביעי באותה קבוצה של מתילפנידאט. אם זה לא יהיה טוב, וזה לא יהיה טוב, אז כאופציה אחרונה להציע את זה.

דובר : אז מבחינת הדברים, האם אפשר לסכם שלגבי ילדים זה B7 ובדיקת עלויות אל מול מתילפנידאט? אוקיי. עכשיו השאלה היא הנושא של המבוגרים. אנחנו צריכים לדון בנושא של המבוגרים באופן כללי, לא רק לגבי המיקודין. אנחנו חוזרים אחורנית. למבוגרים אין שום דבר בסל. שום דבר בסל. רגע, אחד אחד. X, אחרי זה X. מי עוד רוצה להגיד משהו? X.

דובר : אני אגיד אחרי כולם, אני רק אגיד שלמבוגרים חייב להינתן מענה.

דובר : אני שמעתי חלקית.

דובר : היא אומרת שחייב להינתן מענה.

דובר : טוב. למבוגרים צריך לתת מענה, זה מה ששמעתי.

דובר : אני חושבת שכן. זאת אומרת, אני עוד לא יודעת בדיוק להגיד אם זה, אני לא מספיק זמן פה בשביל לזרוק מספר, אבל זה נראה לי כמו משהו שהוא גם נותן מענה, ממה שאני מכירה מסביבי, לא באופן אישי, וגם משהו שהוא באמת צריך לקבל מענה.

דובר : X, בבקשה.

דובר : אני רוצה להגיב, או לבקש, או ללמוד משנים קודמות. אני חושבת שאנחנו צריכים לנסות לחלק את הקבוצה לתת קבוצות. הייתי כבר מעכשיו פונה לאיגוד ומנסה לעזור להם אפילו.

דובר : אז קודם כל יש התייחסות לזה, כי עדיין לא עברנו אחד אחד, אבל זה מאוד חשוב.

דובר : גם בילדים וגם במבוגרים. של אבחנות, של מורכבות, של אם לוקחים יותר מתרופה אחת, אני לא יודעת. אבל אנחנו לא, זו אחת הסיבות, אני חושבת, שאנחנו צריכים לפתח את זה.

דובר : אנחנו פנינו אליהם לאורך השנים. זה תרופות שהרי עולות כבר כמה שנים ברציפות, ופנינו אליהם באמת כמה פעמים כדי לבקש באמת סוג של guidelines. לגבי המבוגרים, הם חזרו אלינו שנה שעברה בעקבות פנייה של הוועדה. הם דיברו על סדר מתן טיפולי, מה הם חושבים שנכון, מה האלגוריתם הנכון לאותם מבוגרים. אמרו שקו ראשון זה צריך להיות מתילפנידאט או אמפטמין, כשאמפטמין נמצא בוויאנס ואטנט, וקו שני, סטימולנט אחר שלא נוסה בקו הראשון, והקו השלישי זה האטומוקסטין.

דובר : אני אחדד, אני רוצה תת אוכלוסייה. בגלל הקושי ב-

דובר : אז המקום היחיד שהם כן נותנים תת אוכלוסייה זה דווקא באטומיק, וזה בעצם הקריטריונים שהם ביקשו שיעלו לוועדה, שהאטומיק יופיע או כקו שני או שלישי לאחר ניסיון טיפולי כושל בשני סטימולנטים לפחות במינון מספיק ותואם למשקל גוף, או, ופה זה התת אוכלוסייה, כקו ראשון במצבים שלא ניתן לתת סטימולנטים, כמו (לא ברור), נטייה להתמכרות לסטימולנטים או קונטרה-אינדיקציה.

דובר : זה לא התת אוכלוסייה שאני מתכוונת. אני מתכוונת לתת אוכלוסייה עם אבחנות אחרות או עם מורכבות של אבחנות, עם אבחנה נוספת, סוג של תחלואה כפולה.

דובר : אנחנו ניסינו. ניסינו, והבאנו את זה, וכל פעם זה חוזר אלינו.

דובר : כן, הם גם אפילו ביקשו, כשהיינו איתם בוועדת משנה, הם ממש ביקשו שאנחנו, הם לא יכולים לבוא ולחלק. הם לא יכולים להגיד שזה יותר חשוב להם מאשר משהו אחר.

דובר : הם לא צריכים להגיד יותר חשוב, אנחנו נגיד מה. שיגידו מה האוכלוסייה. אני אתן דוגמה, אני יודעת על קבוצה של ילדים עם תסמונת אלכוהול עוברית, אוקיי? שכן מטופלים בתרופות האלה. אני לא יודעת, אני מניחה שהם מכירים עוד כל מיני אוכלוסיות שיש להן אבחנות נוספות. לפעמים אנחנו מחלקים לאוכלוסיות לא בהכרח לפי האחת עדיפה על פני השנייה. לא ביקשתי מהם לדרג את זה, אבל בכל זאת לחלק לנו לאוכלוסיות. אנחנו לא מצליחים לצאת מזה.

דובר : ניסינו, בהחלט ניסינו לאורך שנים. מבחינתם יש מענה שצריך.

דובר : ילדים, זה גם נמצא בצורה רחבה, למרות שיש אולי אוכלוסיות דחופות יותר.

דובר : אולי תתי אוכלוסיות, ילדים באשפוז, אני לא יודעת.

דובר : אבל כרגע אנחנו מדברים על מבוגרים.

דובר : אוקיי, אבל שוב, אני נותנת דוגמאות. צריך לפרק את זה איכשהו.

דובר : טוב, X.

דובר : יכול להיות שצריך לתת לזה מענה, אבל יש פה סיכון מאוד גדול של abuse של השימוש בתרופות האלה. אני אשמח אם קופות החולים ירחיבו על איך הדברים האלה ניתנים היום, אם הם ניתנים בתוך השב"ן ואם יש חשד שיש abuse. ואני מסכים עם X, חייבים למצוא. גם אם נמצא את הדרך למנוע את ה-abuse, צריך, זה לא יכול, אנחנו נגיע בסוף וזה ייפול בזה שזה כמויות מוטרפות. וזה אוכלוסייה שצריכים לתת לה מענה, אבל אני אשמח אם הקופות

יוכלו להתייחס ל-abuse שיכול להיות בהכנסה של כזו תרופה לסל, ואיך הן
חושבות שאפשר למנוע את ה-abuse.

דובר : רגע, אז X רצה להתייחס ואחרי זה אנחנו נשאל את הקופות.

דובר : שאלה, אבל אולי זה יותר ליועצת המשפטית אפילו. אני לא מבין איך אנחנו
עושים דיונים על תרופות לקו שני, כשעוד אין תרופה לקו ראשון. מותר לנו
לאשר תרופה לקו שני כשאין תרופה בסל לקו ראשון?

דובר : כן, אבל אנחנו לא דנים כרגע על קו ראשון או שני, כרגע, להבנתי, אנחנו
מדברים על ADHD כקו ראשון למבוגרים, שאין כלום. אחר כך אפשר לבוא
ולהגיד, זה רק מתילפנידאט, זה ארוכי טווח, זה אטומיק, זה זה. אני כרגע
מתייחסת לעובדה שאין למבוגרים בכלל. עכשיו, יכול להיות שהפתרון, היות
והמומחים לא יכולים, ואנחנו צפויים להגיע לסיטואציה של היקפים מאוד
גדולים, אז יכול להיות, וצריך לבדוק את האפשרות, של ללכת אולי לפי גיל.
קבוצות גיל, כמו שעשינו באופן הדרגתי בדברים אחרים, עם מגבלה מסוימת,
שנותנים לקבוצות גיל מסוימות, עד, לא יודעת מה, השתתפות עצמית של
גובה מסוים.

דובר : X, חס וחלילה חס. גיל הוא לא אלמנט.

דובר : לא, יש רצף טיפולי, מי שהתחיל לקבל בתור ילד הוא ממשיך לקבל.

דובר : בדיוק. צריך לזכור שכל החולים שהתחילו כילדים, והם כאילו המקרים
המורכבים יותר, הם מקבלים את זה גם כשמבוגרים. עכשיו, יש מבוגרים שיש
להם, פתאום מגלים באוניברסיטה שקשה להם להתרכז, או יש כל מיני
מנכ"לים.

דובר : אני מכיר רופאים כאלה.

דובר : גם רופאים, נכון. ואז הם נעזרים. בדרך כלל כשהם מבקשים ריטלין, לפחות ב-X ריטלין נותנים.

דובר : זה תשובה ל-X, בגלל שבעצם לא מדובר על אלפים רבים.

דובר : אנחנו לא יודעים. אני לא מאמין שזה מאות אלפים. יש אנשים שגם מתביישים, יש אנשים שמשקיעים את הכסף הזה. זה סוגייה לא קלה לדעתי. את הריטלין קצר הטווח, היות ואני גם מאמין שהטיפול במבוגרים לא צריך להיות רצוף אלא on demand, והם מספיק אינטליגנטים לקחת כשצריך, אז ריטלין אנחנו נותנים להם. את היתר צריך לתקצב. בשביל זה אני כנראה בסוג של לא ויכוח, אלא דעות שונות מ-X שאמר שצריך לתת את הקו הראשון. אי אפשר יהיה לחשב את הקו הראשון ולתת את הקו הראשון, זה גם לא יהיה אבל מאידך הוגן לקופות ללכת ישר לקו השני ולתמחר רק אותו. לא יודע, צריך את X.

דובר : ומה קורה אם מכניסים לסל את הדברים, קודם כל צריך לתת ל-X תשובה לגבי ה-abuse האפשרי, אם יש לכם ניסיון?

דובר : אני יודעת, מהמידע שאני יודעת, רוב ה-abuse הוא על הריטלין קצר הטווח. המבוגרים הם צריכים את ארוך הטווח בעיקר, כי הם צריכים את הכיסוי לכל היממה, מבחינת התפקוד גם בעבודה וגם בבית, וגם בנהיגה.

דובר : יכולים לקחת שניים.

דובר : השניים הוא גורם לאפקט ריבאונד, לכן הארוך טווח הוא הרבה יותר מומלץ והרבה יותר טוב להם. רוב ה-abuse הוא על הקצר.

דובר : אני חושב שאנחנו צריכים באמת, זו סוגייה אמיתית. קודם כל זו קביעת מדיניות מאוד מאוד כבדה, שכיף שהיא מגיעה ביום הראשון של הסל. אבל

בסוף, אם אנחנו עכשיו פותחים את הדבר הזה, וזה כנראה בכמויות גדולות, אי אפשר לקבוע, אני לא יודע מה הכמות.

דובר : ההיקפים הם גדולים.

דובר : נכון. צריך להבין את המשמעות של זה. ואני לא חושב, אנחנו לא רוצים למצוא את הקופות נמצאות בסוגייה שבה הן לא יכולות להתמודד עם ה-abuse של הדבר הזה. השאלה אם יש כלים כאלו ואחרים, טוב, אין פה הרבה נציגי קופות עכשיו ליד השולחן, אבל שהם יכולים לבוא ולהגיד, זה מתחבר למה ש-X אמרה, אם זה אוכלוסייה הזאת או איזשהו מדד מאוד ברור, אנחנו יודעים להתמודד עם זה. אם לא, אנחנו נמצא את עצמנו עם,

דובר : אנחנו דיברנו על מדדי אבחון שנה שעברה, פנינו עם זה למומחים, והם חזרו אלינו וזה עוגן בחוזר מנכ"ל.

דובר : לא רק זה, אני מציעה פה לכולם, אנחנו עשינו את זה וניסינו ולחצנו אותם ולא הגענו. בגלל זה אני הגעתי עכשיו להצעה שאולי לפי גיל או משהו כזה.

דובר : אבל הגיל יש לנו גם יתרון פה, כיוון שהרי בסופו של דבר מי שהיום בן 60 לא מקבל, אבל רוב המבוגרים היום שכבר התחילו, והם היו בני בין 20 ל-30, הם כבר כן מקבלים. ולכן יש לנו איזשהו תהליך מסוים, שגם אם בעוד, לא משנה, שנתיים, שלוש,

דובר : אבל יש אבחון מאוחר.

דובר : אני מבין שיש את האבחון המאוחר, אני מבין שיש את האבחון המאוחר, אבל האבחון המאוחר, כמו שאמר X, הם גם המקרים היותר קלים, וגם הבודדים יותר, הכמויות היותר קטנות.

- דובר : כלומר זה נראה שדווקא גילאי 40-50 אולי, זה היותר מורכב. 30 ממשיכים יחסית, והמאובחנים החדשים יותר שם.
- דובר : ולכן אני אומר שיש איזשהו מנגנון שצריך גם להתייחס אליו, כי באי אלו שנים קדימה רובם כבר כן יהיו בטיפול.
- דובר : אולי נבקש עזרה בקופות, נתונים על אבחונים על פי גיל, אבחונים חדשים במבוגרים לפי גיל?
- דובר : אין בעיה, אפשר. אני לא יודעת אם יש נתונים, אבל יש, אולי אפשר לדעת מחלק מהקופות התחלת טיפול דרך הקופה. גיל התחלת טיפול דרך הקופה, אולי. אפשר לבדוק את זה בוועדת משנה. אבל עדיין זה לא נותן לי את המשלים, זה נותן לי איזושהי הבנה של מה ההיקף היום שהולכים להתמודד איתו. זה לא נותן לי את המשלים של הגיל המבוגר.
- דובר : ADHD זה אבחנה אחת? אין רמות ותת אבחון קבוצות?
- דובר : אני לא בקיאה, אני חושבת שיש חומרות שונות, אבל אני לא בקיאה מספיק לבוא ולהגיד לך.
- דובר : יש סטנדרט, קריטריון ספציפי בדיוק, מה צריך להיות שם?
- דובר : למה אי אפשר לייחד את זה לחומרה מסוימת?
- דובר : נגיד רק לחמורים.
- דובר : לא, אין זה לא עובד.
- דובר : או איזשהם מדדים תפקודיים של איפה זה בא לידי ביטוי.
- דובר : לא, אז יש כאילו רק קריטריונים לאבחון, אבל אין הגדרות למה הרמות חומרה.
- דובר : אוקיי, X, אחרי זה X ו-X.

דובר : יש פה סוגייה שככה כשמסתכלים על זה, זה באמת נראה אבסורד, איך זה יכול להיות שעד היום התרופות האלה לא נכנסו לתוך הסל, זה נשמע מתבקש, כבר שנים מדברים על ADHD, זה אחת המחלות הכי פופולריות, זה נורא סקסי ויש המון פרנסה. אז זה באמת מאוד לא ברור. וגם כשמסתכלים ככה, אני מסתכל על המסביב, על כמות הכרכים שהנושא הזה מילא בתוך הספרים, כמות העבודה, על העבודה המקיפה, ובסוף אנחנו מגיעים לכאן ואנחנו לא מצליחים להגיע לשום דבר. יותר מזה, והכול בצדק, דרך אגב, כי מנסים לעשות היגיון ושכל וקשה לנו נורא. ומה שאני ככה לומד מהוויכוחים, שגם האיגודים והגופים לא מצליחים לשבת יחד באמת ולהגיע למסקנה, ויש פה אירוע היסטורי ש-X סיפר לי קודם, שבו כולם גיבשו עמדה ובאו ביחד. וגם כאן אנחנו אומרים, אבל זה לא מספיק טוב. ואני חושב שכאן, אם אנחנו מסתכלים עכשיו בצורה יבשה, אומרים אוקיי, צריך לדחות את זה, צריך להבין, אנחנו כבר נדון כשיהיה וזה. אני מסכים לגמרי, X, זה מאוד מסוכן, יש פה abuse והתמכרויות, יש כל מיני דברים. אבל אני חושב שכנראה שאנחנו כן צריכים לעשות משהו אחר, ואני מנסה לחשוב מה אפשר לעשות משהו אחר. ואולי צריך, אני לא יודע אם זה בכלל תפקיד הוועדה, או משהו, אבל אולי צריך כאן איזה סוג של פרויקטור. אני לא יודע, אני אפילו לא מדבר על אגף בריאות הנפש כי אני חושב שגם שם יש מורכבויות, אבל איזשהו פרויקטור שייקח את זה וייתן הצעה, ויקשר, איזה מקשר, איזה מישהו שיוכל לקחת את כל המידע ולתת משהו שהוא מאוד פרקטי, ואולי ייתן מענה להכול. אז X, אתה מציע את עצמך? אני לא יודע, אני באמת לא יודע. אני חושב שמה שקורה עכשיו, הדינמיקה שקורית כרגע, זה שזה מאוד קל לנו, אנחנו נעשה עכשיו, נגיד A8/9 או משהו, אנחנו נהיה נורא נחמדים, ואז נגיע לדיון הבא ונראה שאין לנו באמת מה, וכל הדברים, ובטוח שזה לא, ולא נגיע לשום דבר. לא ניתן אפילו שבירר של משהו. אולי הוויכוחים ידעו יותר.

דובר : אם לא תהיה הגדרה מדויקת, בסוף, אני מקדים מאוחר למוקדם, בסוף זה יהיה מעט לרבים מאוד. זה ייפול על העניין התקציבי. אז לא נדבר על זה עכשיו. חייבים לנסות להוציא הגדרה יותר מדויקת.

דובר : ניסינו, ניסינו ועוד פעם ניסינו. אני חושבת, אני באמת חושבת השנה שצריך ללכת על קבוצת גיל מסוימת, כפיילוט, לראות מה זה עושה במערכת, לראות עד כמה יש abuse או לא. לא הייתי הולכת עם המאוד צעירים, אלא הייתי הולכת דווקא לקצת יותר מבוגרים, אולי לכוון ה-40 כזה, כי הצעירים מקבלים את זה כרצף טיפולי.

דובר : X, תקשיבי ל-X, יש רעיון.

דובר : ולא ללכת על התכשירים היקרים, ללכת על הבסיס. משהו חייב להינתן לקבוצות האלה.

142

דובר : אני מציע אולי לחשוב גם בכיוון של הדברים שנאמרו, פשוט בצורה אחרת, לאו דווקא בעזרת הבחנה של גיל. סתם שאלתי את זה כי אני לא יודע מה המספרים, אבל שאלתי כמה, מה העלות של זה היום לאדם הממוצע הפרטי, לא כדי לדעת מה העלות שלנו כוועדה לחלק השני, אלא כדי להבין את הניב. והמספרים היום לא גבוהים. יכול להיות שאפשר להכניס בשלב הראשון עם השתתפות עצמית יותר גבוהה, וככה את לא חותכת באמצעות גיל, מצד אחד יש כבר, אנחנו נכניס כאמירה, גם כאמירה וגם כי יש פה משמעות כלכלית, אנחנו נכניס את הדבר הזה לסל למבוגרים, כי יהיה משהו, ובשלב הבאים אם נרצה נוכל כל פעם להוריד את זה, וזה יהיה דרך לכנס את זה בהדרגה, במקום בגיל.

דובר : אני חושבת שזו הצעה מצוינת.

דובר : אני קצת לפעמים קשה לי עם ההשתתפות עצמית, שאנחנו ניצור עכשיו מצב של שני בני 30 בקופה, אחד משלם 50 שקלים ואחד משלם 17 שקלים, שזה מאוד מאוד מאוד בעייתי.

דובר : אני גם לא אוהב את זה, זה יוצר פערים.

דובר : מה האלטרנטיבה?

דובר : אני חושב שזה קצת לא בשל פה הדיון, אני אפילו לא מבין עד הסוף את ה-,

דובר : אני חושבת שיהיה לנו הרבה יותר מידע, כלומר, אין בעיה, אנחנו יכולים ללכת לוועדת משנה, ואנחנו נלך למומחים ונקבל את אותן תשובות. צריך פה איזשהו מודל יצירתי.

דובר : ואני חושב שזה לא המקום. אם אני מבין נכון, השיח מדבר על A8/9 כי הצורך הוא הכרחי, ואולי, זה הדיון הראשון. אפשר להציג בדיון האחרון, למנות פה איזה 4 חבר'ה, יש פה הרבה אנשים שזה בוער ורוצים לקדם, ולראות, להציע איזושהי הצעה שאולי תיתן איזשהו פתרון. או גיל, או מה ש-X נתן, ולהציג את המורכבות ולראות אם אפשר להתקדם עם זה.

דובר : אני בעד. אני באמת חושבת שהמבוגרים צריכים לקבל איזשהו מענה. יש פה אוכלוסייה שלא מקבלת שום מענה, וזה שנה אחרי שנה לא מצליחים לפצח את זה. אז אני בעד A8/9, אני בעד שיהיה שיח של כל מי שמוכן להתנדב לנושא, לחשוב על איזשהם פתרונות יצירתיים.

דובר : ולראות איזה פילוחים אפשר לייצר.

דובר : פילוחים אני לא יודעת, אבל יכול להיות ששיטות בסגנון כזה רק יותר טובות.

דובר : כשהמסר הוא שכן רוצים שייכנס, כן רוצים למצוא את הדרך.

דובר : אפשר לבדוק, ועדת המשנה יכולה, דרך השב"נים הרי נותנים את זה גם למבוגרים, אפשר לקבל אינדיקציה כמה מבוגרים כן רוכשים את זה באופן פרטי. אני לא בטוח שבסוף הפתרון הכי יעיל יהיה לקחת רגע, אם יש לי 50% השתתפות בשב"ן, אז לעשות 50% השתתפות בסל, רק להסיט את ה-, זה כאילו לא הדרמה הגדולה.

דובר : דרך אגב, עצם המצב כרגע שזה בשב"ן מייצר אי שוויון.

דובר : כן, נכון, אבל אני אומר, לקחת את ה-50% מפה או 50% מפה, לא חושב שזה הדרמה הגדולה שאותה אני מציע.

דובר : יהיה יותר זול לעשות שב"ן לכל אלה שאין להם שב"ן. כן, בבקשה X.

דובר : קוראים לזה העלאת מס הבריאות.

144 דובר : רק לתת לוועדה מספרים, X פחות מתעקשים מ-X כנראה לבקש את התרופות האלה. יש לנו 57 אלף מבוגרים הלוקחים תרופות ל-ADHD ב-X. עכשיו, אני לא יודע אם זה הרבה או פחות, זה אתם תגידו. אני מתאר לעצמי שאפשר לעשות את ההבחנות.

דובר : השאלה כמה ממשיכים וכמה,

דובר : זה אנשים שרוכשים את זה דרך שב"ן.

דובר : אבל X, כמה זה כאלה שממשיכים טיפול וכמה חדשים, אבחנה חדשה, זה השאלה.

דובר : זה דבר אחד. ורק הערה לגבי להכניס איזשהו טיפול, צריך לזכור שיש כאן בעיה רפואית, שהתרופות היותר יקרות הן יותר טובות למבוגרים. למה אני מתכוון? X צודק בזה שהריטלין מצוין, הוא יחסית זול, אבל הוא גם הכי ממכר והכי פתוח ל-abuse. היואנס וככה שהוא הכי בין היקרים, אז הוא יותר טוב

למבוגרים, ופחות משתמשים בו לתעשיית ה-, לא יודע מה. אבל לא סביר כנראה בסוף כשנגיע לדיונים, שיהיה לנו את הכסף ליואנס, יהיה לנו בסוף כסף לריטלין, והוא היותר בעייתי.

דובר : הפילוח לפי גילאים, אני חושבת שזה כן רעיון טוב, ואולי דרך הקופות אנחנו נדע באיזה גילאים לוקחים המבוגרים. משתי סיבות, אחד, ההוכחה במחקרים שזה מוריד פשיעה ותאונות דרכים והכול, זה עניין מאוד חשוב, אבל עם הגיל באה גם תחלואה קו-מורבידית. מגיעים מחלות לחץ דם ומחלות לב, ולתרופות האלה יש גם תופעות לוואי קרדיו-וסקולריות. אז יכול להיות שדווקא מעבר לגיל מסוים תעלה את התחלואה וה-co-morbidities. ופה צריך את האיזון. אז קיבלנו רק כאילו צד אחד של המשוואה, האם יש מחקרים שבדקו את התחלואה הקרדיו-וסקולרית בגילאים מסוימים מבוגרים? כי מבוגרים זה גילאים רבים, יש הבדל בין גיל 20, 30, 40, ו-50 ומעלה.

דובר : הם דווקא מתייחסים לזה שמי שלא מטופל, אז פחות,

דובר : לא, זה ברור, מבחינת פשע ו-,

דובר : לא, גם מבחינת מחלות, הם מתייחסים גם מבחינת מחלות, שיש פה גם בעיה של סוכרת, אסטמה ואלרגיות. זה אנשים שפחות ידאגו לעצמם ויאזנו את עצמם, שהם לא מטופלים על ADHD. זאת אומרת שהטיפול פה הוא נחוץ כדי ש-,

דובר : את יכולה להפנות אותנו לאותו מחקר שמראה את זה? אני מדברת על תחלואה קרדיו-וסקולריות או בעתיד, על הדברים האלה, שזה מוחמר בגלל ADHD מעבר לגיל מסוים. אני אומרת, יכול להיות שזה כן מתאים לגיל 40-30, אבל אולי לגיל 60 פחות. לכן אני הכנסתי את הגיל, ולכן אם אנחנו רוצים לעשות פיילוט, אולי את הפיילוט על המבוגרים הקצת יותר צעירים.

- דובר : אין איזה משהו שאסור לעשות age discrimination?
- דובר : נכון, אסור לעשות age discrimination, ולכן אני רוצה לשקול את הנזק מול תועלת, ולפעמים הדברים, התועלת היא הרבה יותר גבוהה אולי בגיל המבוגר היותר צעיר, ודווקא בגיל 60 אולי זה יעשה יותר נזק, אני לא יודעת. אני שואלת אם יש מידע על זה בספרות או מהקופות, מי קונה איזה לפי גילאים, או מהמומחים, בכל זאת צריך לשים אותם בפינה, שיחליטו.
- דובר : אני חושבת שבאמת אין לזה איזו תשובה חד משמעית בספרות. X, אתה מוכן להגיד לנו את מחשבותיך? מה אתה חושב?
- דובר : מחשבותיי כרגע היו בנושאים אחרים, אבל פניתי ל-X כי הרמתי את הכפפה שזרק אלי X, פניתי ל-X לשאול אותו כמה מבוגרים שלא קיבלו טיפול ל-ADHD קודם, רוכשים את הטיפול ב-X. נראה מה קורה אצלנו. אני מאמין שהמספר, למרות הפער בגודל, המספר שלנו יהיה מאוד דומה למספר של X.
- דובר : אוקיי.
- דובר : רגע, X אומרת שהיא הכינה מראש את הנתונים משנה שעברה.
- דובר : נו, זה לא משתנה.
- דובר : אז מבוגרים, 85 אלף מטופלים מקבלים במסגרת הסל על רצף טיפולי, ו-82 אלף לא במסגרת הסל. סך הכול 160. זה היה שנה שעברה.
- דובר : זה ב-X או בכל הקופות?
- דובר : זה מבוסס על שתי קופות, אבל עשינו סימולציה.
- דובר : מי זה מבוגרים, עד איזה גיל?
- דובר : הוא מדבר על 57 אלף, זאת אומרת, בכל יתר הקופות,

(דוברים מדברים יחד)

- דובר : X, 57 שב"ן או כולם?
- דובר : ביחד.
- דובר : אה, ביחד זה משהו אחר. זה יכול להיות.
- דובר : בגדול, מה שאפשר לראות מהנתונים לפחות, גם הישנים שיותר היו, זה שפחות או יותר מחציתם עם רצף טיפולי ומחציתם הם חולים שאובחנו בגיל מבוגר או מקבלים טיפול בגיל מבוגר.
- דובר : זה לאט לאט ירד.
- דובר : נכון.
- דובר : 30-40 זה לא הגיוני, כי זה פשוט באמצע, אבל אפשר לנסות לקבל חיתוכים של עד גיל 45, ועד גיל 60, לא יודעת, ואז לראות את התוספות על הטווחים האלה.
- דובר : אנחנו ננסה לעשות כמה קומבינציות של אפשרויות כאלה, חשיבה יצירתית, בעזרת החברים פה.
- דובר : אני חושב שזה מסוכן ללכת עם גיל. אני חושב שזה מסוכן, ככה לדעתי לפחות. קודם כל כי בהגדרה אם נכנסו לגיל אז זה לא פיילוט, אנחנו נצטרך, פעם הבאה כשישבו פה אנשים הם יצטרכו להכניס את המשך הגילאים. אז צריך לחשוב.
- דובר : הפיילוט יהיה אך ורק כדי להבין מה ההיקפים שאנחנו מדברים עליהם. זה לא פיילוט, זה הכנסה הדרגתית.
- דובר : זה הכנסה הדרגתית של כל אוכלוסיית המבוגרים.

- דובר : זה מה שעשינו בדברים אחרים.
- דובר : נכון, רק צריך להבין שלשם הולכים, שזה לא,
- דובר : זה לא מחייב כל שנה, אפשר לדלג שנה.
- דובר : בסדר, אבל אני אומר, צריך להבין את המשמעויות לוועדה.
- דובר : אבל אז הקופה צריכה לספוג את זה, ולא בטוח שהיא תרצה.
- דובר : יש לה יותר רצפי טיפול.
- דובר : אוקיי, זה נכנס לחשבון, אני מניחה, בוועדת משנה.
- דובר : זו שאלה נאיבית אולי, אבל לכאורה ברגע שנכנס לסל אפילו לגיל מסוים, אז מספר המטופלים יעלה, בגלל שאנשים מבינים ש-,
- דובר : ברור, ברור.
- דובר : אנחנו אפילו, אנחנו מדברים עכשיו על 50-50, אבל,
- דובר : טוב, אז כרגע זה נשאר כ-A8/9, כאשר אנחנו צריכים לעבוד על הצעה למודל הכללה לסל ולקבל נתונים מעודכנים של השב"נים לגבי מבוגרים, כמה זה רצף טיפולי וכמה אבחון חדש. לקבל מהשב"נים נתונים מעודכנים לגבי הדברים.
- דובר : אנחנו מדברים על כל התרופות?
- דובר : כרגע למבוגרים מה שעולה לדין זה האטנט, האטומיק, היויאנס והמיקודין.
- דובר : ואנחנו נכניס גם את הבדיקה לגבי הריטלין הבסיסי.
- דובר : טוב, חברים, זה ילך לוועדת משנה ונראה אם אפשר לעשות משהו. אנחנו חוזרים לילדים, ADHD בילדים.

דובר :

אז בילדים מה שעולה השנה לסל זה האטנט, שהבקשה של האטנט זה להקדים אותו לקו ראשון, הוא נמצא כיום בסל לילדים מקו שני. והאטנט XR, שנרשם ביולי '22, הוא בעצם גם אמור להיות זמין למטופלים בסל כקו שני. אז בעצם זה הבקשה, בקשה שכבר עולה כמה שנים ברציפות. אז ככה, בעצם המחקרים שיש בחומר זה אותם מחקרים שאנחנו מכירים, אני צריכה להבין רק אם, X, לצלול למחקרים בילדים או לא? זה בעצם אותם מחקרים שעמדו בפני הוועדה כשזה הוכלל לקו שני בסל 2016. בעצם המחקרים מראים שיש יעילות מול פלצבו ומול ריטלין 10 הקצר טווח. צריך לזכור שריטלין 10 בעצם מכסה ל-3-4 שעות, והאטנט, בנגזרת קצרת הטווח שלו הוא מכסה 6 שעות, וזה כבר נותן יותר יתרון לילדים מבחינת הכיסוי של הזמן שלהם בשעות הלימודים. זה פחות משפיע על השגרה שלהם אחר הצהריים והערב מבחינת ארוחות ושינה. ומבחינת ניסיון, הניסיון הוא רב, הוא מ-2016 בסל, יש ניסיון מבחינת בטיחות וגם מבחינת יעילות. בעצם האטנט, בעצם המנגנון שלו בזה שהוא מורכב מ-4 מלחים, נוצר לו יתרון על (לא ברור) גם מבחינת ההשפעה. אז מבחינת המחקרים, אז עוד פעם, יש יתרון מול פלצבו, יש יתרון מול ריטלין 10 מבחינת זמן פעולה ארוך יותר, השפעה יותר חיובית על ההתנהלות. מבחינת סקירות שיש בחומר, יש הרבה סקירות בחומר, יש את הסקירה של קורטז מ-2018, נמצאת בעמוד 331, בעצם בחנו את היעילות והבטיחות של תרופות ל-ADHD בילדים ומתבגרים, וזה כלל 81 מחקרים על ילדים ומתבגרים. והאטנט מופיע שם בעצם מבחינת ההשפעה, השינוי בסימפטומי ליבה, האמפטמין בעצם נותן את האפקט היותר גבוה של 1.02- לעומת מתילפנידאט שנותן 0.78-, והאחרון בעצם זה האטומיק, שזה 0.56-. וגם כשעושים השוואות ראש בראש יש הבדלים ביעילות לטובת האמפטמין על פני מתילפנידאט, על פני אטומיק בילדים, ויש לכם אפילו ממש טבלה שמפרטת את זה. מבחינת ההנחיות הקליניות, כל ההנחיות הקליניות, גם האמריקאי,

גם קנדי, גם האירופאי, מבחינתם הסטימולנטים מופיעים כקו ראשון. זאת אומרת שהאטנט צריך להיות שם לצד המתילפנידאט שהוא ניתן, ולא כקו שני. זה תמיד העדיפות לנגזרת הארוכת טווח או הבינונית טווח. האטנט גם בקצר טווח הוא מחזיק 6 שעות, ובארוך הוא מכסה 12 שעות, אז הוא באמת עונה על הצורך הזה.

דובר : לא שומעים אותך.

דובר : אנחנו כבר נשמע אותה עם המיקרופון השני. X, בבקשה.

דובר : מבחינת החוות דעת, אז הם ממליצים ליישר קו עם תכשירי מתילפנידאט, ולאפשר את ההכללה של התרופה של אטנט כקו ראשון לטיפול בהפרעת קשב בילדים. להסיר בעצם את המגבלות. ד"ר X בעצם אומרת פה, "חשוב להבין שלעתים כישלון טיפולי בתרופה אחת, מקטין בשיעור משמעותי את ההיענות לנסות תכשיר נוסף בגלל תופעת לוואי בלתי נסבלת שמטופל חווה. לכן הכללה של אטנט כקו ראשון תוכל לסייע בעצם לבחור את הטיפול המתאים ביותר כבר בתחילת הדרך." מבחינת ההמלצות, הוועדה המייעצת לסל התרופות בפסיכיאטריה נתנה לזה דירוג 2 מתוך 12, והיא אומרת "התרופה יעילה ובטוחה, התכונות שלה מאפשרות טיפול לטווח של 6 שעות ו-12 שעות". המועצה הלאומית למניעת אובדנות נתנה לזה דירוג 9 מתוך 12, המועצה הלאומית לבריאות הילד ופדיאטריה נתנה לזה דירוג ליגה 3 מתוך 10, ואיגוד נירולוגיה ילדים נתן לזה דירוג 7 מתוך 14. האיגוד נירולוגיה ילדים אומר בעצם, "התרופה יעילה לשימוש נרחב, אין היגיון קליני שהיא תהיה קו שני. מכיוון שהחשיבות במעבר מקו שני לקו ראשון אינה קריטית, כי הנזק למטופלים שצריכים לנסות קודם ריטלין אינו גבוה, היא נדחית כל שנה, אבל אולי הגיע הזמן להכניס אותה." זה האיגוד נירולוגיה ילדים. אז זה לגבי

האטנט, האטנט לילדים, כאמור, הוא בסל לקו שני, והבקשה פה זה להקדים אותו לקו ראשון.

דובר : התייחסויות בבקשה.

דובר : הדיון היה כבר בעבר, שיש יתרון בילדים לתרופה שהיא יותר ארוכת טווח, לכסות את כל יום הלימודים והפעילות, ולא שמשו נכבה בשעה 11 או 12 בבוקר. אז צריכים לעשות הערכה כלכלית, אבל אם כן, יש לזה הצדקה.

דובר : עוד התייחסויות?

דובר : אני רוצה להבין רק, לעשות לעצמי סדר, יש פה, כרגע אנחנו מדברים על האטנט ל-ADHD, אבל יש עוד כמה כרגע. למשל הויואנס, שמופיע, הוא מופיע פעמיים. הוא מופיע פעמיים לילדים מתבגרים או מבוגרים, שאז השאלה אם ילדים מתבגרים, זה עמוד 295, אז השאלה אם אנחנו מכלילים אותם כילדים או כמבוגרים.

דובר : לא, הויואנס בפעם הראשונה שהוא מופיע הוא מתייחס למבוגרים, ובפעם השנייה הוא מתייחס לילדים ומתבגרים.

דובר : אז מהות הבקשה, טיפול בילדים מתבגרים או מבוגרים. זה מה שאתם כתבתם בעמוד 295. אחרי זה יש רק ילדים.

דובר : כי החברה מתייחסת לכל הבקשה שלה. אנחנו בעצם התייחסנו לבקשה של החברה, אבל בניירות מטה פיצלנו את זה לילדים ומבוגרים.

דובר : אז בעצם לילדים יש את האטנט, יש את הויואנס השני, ויש את המיקודין?

דובר : נכון. לילדים יש הקדמה של אטנט, ויואנס להכניס לסל, כי הוא בכלל לא בסל, וזה הבחירה כאילו הראשונה של האיגוד, והמיקודין שהוא בעצם גנריקה של פוקלין, הוא בא באותה רמה.

- דובר : אני ראיתי שאחת מהם, הפטנט נגמר ב-2024?
- דובר : כן, זה הויואנס. הויואנס הוא היחיד שיש עליו עוד פטנט.
- דובר : אוקיי.
- דובר : אז איך מסדרים את זה? מה הם היו רוצים קודם?
- דובר : הם אומרים. ויואנס.
- דובר : איך הם סידרו את שלושת אלה, לילדים?
- דובר : מי זה הם, המועצה?
- דובר : ויואנס לא בסל, הוא ניתן דרך שב"נים, וברוב הקופות הוא ניתן כקו שני דרך השב"ן.
- דובר : לא, אבל הבקשות שלהם, איך הם דירגו את זה?
- דובר : ויואנס מקום ראשון, זה תמיד תקופת הבחירה שלהם, כי מבחינתם בגלל שהוא ארוך טווח הוא מכסה ליותר שעות, וגם בגלל שהוא pro-drug ויש פחות אופציה לנצל אותו, לעשות עליו abuse, וגם מבחינת המחקרים הוא מוכיח יעילות ביחס לכל השאר, מבחינתם ויואנס זה התרופה,
- דובר : האולטימטיבית.
- דובר : כן.
- דובר : כן, הדירוג שלהם זה מקום ראשון הויואנס, ומקום שני האטנט.
- דובר : יש את האטנט שהוא, ביולי '22 נרשם ה-XR שהוא ארוך טווח, יש את הקונצרטה, יש את הריטלין LA.
- דובר : שואלים בקו ראשון.

- דובר : בקו ראשון יש את הקונצרט, ריטלין LA והאטנט קו שני.
- דובר : האטנט זה קו שני.
- דובר : זה מה שמבקשים עכשיו, מבקשים להעביר אותו קו.
- דובר : להעביר לקו ראשון.
- דובר : את האטנט מבקשים להעביר לקו ראשון לילדים.
- דובר : אני חושבת שמבחינת העדויות, מבחינת המקום שלו בתוך קווים מתאימים, זה נמצא בקו ראשון במקומות אחרים בעולם.
- דובר : נכון, לפי כל ה-guidelines הוא בקו הראשון.
- דובר : לפי כל ה-guidelines, לפי הכול. אז בשלב הזה יש הצדקה לדרג את זה A8/9 ולהעביר את זה לקו ראשון.
- דובר : כן.
- דובר : להעביר את זה לסיבוב הבא אני מתכוונת, לגבי קו ראשון.
- דובר : אבל אני שואל רגע על ההיבט הקליני, כדי להבין רגע מה שאת אומרת.
- דובר : יש חלופות.
- דובר : פספסתי את המקום, יש מקום שבו משווים בין האטנט כחלופה ראשונה לבין החלופות הקיימות היום?
- דובר : כן, ומראים יתרון.
- דובר : רק במטא-אנליזות. אז כאילו אני שואל, רק בהיבט ה-,
- דובר : לא, וגם מול הריטלין הקצר טווח, יש מחקרים.

דובר : בסדר, אבל זה לא מעניין. אם יש אלטרנטיבות בקו ראשון היום שקיימות, שמולן יש לנו אך ורק, תקנו אותי אם אני טועה, רק מטא-אנליזות אל מול האטנט כדי להקדים אותו, אז אני מעמיד פה שאלה, כי אנחנו ניתקל בשאלה הזאת עוד הרבה פעמים, האם זה משהו שמצדיק לתת לו A8/9 ברמה הקלינית.

דובר : אתה צודק. בהתבסס על מטא-אנליזות זה לא מגיע לרמה של A8/9, אבל זה כן מגיע לרמה של לנסות לבדוק עלויות אל מול מה שקיים היום.

דובר : זה B7, מה שאת מתארת, זה לא A8/9.

דובר : נכון.

דובר : אני מסכים עם X, סליחה. אני מניח שמי שירצה יוכל לערער.

דובר : אני גם מסכימה, במחשבה שנייה אני מסכימה איתו גם.

דובר : אני מסכים.

דובר : אז לגבי אטנט, קו ראשון, אני מבינה שמצטיירת פה הסכמה שזה B7 ובדיקת עלויות, לילדים אני מדברת. אוקיי.

דובר : ויואנס בילדים, זה בעצם תקופה שהיא pro-drug, זה הופך את החומר הפעיל דקסאמפטמין לאחר מתן פומי. יש לו יתרון בזה שהוא pro-drug, משך הפעולה שלו הוא ארוך, הוא בין 13 ל-14 שעות, הוא באמת מאוד מאוד ארוך טווח יחסית לחלופות שיש לו. סיכוי נמוך לשימוש לרעה, בגלל שהוא pro-drug, ואפשר לשתות את תוכן הקפסולה, שזה יתרון למי שיש קושי בבליעה. יש פחות אפקט ריבאונד בסוף היום, הוא לא פוגע בהתפתחות מינית ותפקוד קוגניטיבי בילדים, לפי מחקר שנעשה בו מעקב במשך שנתיים. מבחינת המחקרים שיש בחומר, יש לא מעט מחקרים, גם מול פלצבו, גם מול קונצרטא,

לאחר כישלון טיפול במתילפנידאט, ומול אטומיק, והוא מראה יותר יעילות, התגובה שלו יותר מהירה, והאפקט הוא יותר גבוה. מבחינת סקירות שיש בחומר, אז יש השוואות ראש בראש, יש עדויות ליעילות לטובת אמפטמין, שבעצם הויואנס מוצב על ידו, על פני אטומיק, על פני מתילפנידאט, בילדים ומתבגרים. יש בעמוד 373 עוד אנליזה שמתייחסת לגודל אפקט בטיפול בסטימולנטים, בעצם הם מציגים שם את ויואנס כאפקט הגבוה יותר מבין קבוצות הטיפול השונות, כאשר הטיפול בסטימולנטים הוא משמעותית יותר יעיל מתרופות שלא סטימולנטיות. מבחינת רישום בישראל, הוא רשום משנת 2015, הפטנט, כמו ש-X ציינה, מסתיים ביוני 2024. הוא ניתן בשב"ן בכל הקופות, בחלק כקו שלישי ובחלק כקו שני. רישום בעולם כבר מ-2007 לילדים, באירופה הוא גם כן רשום תחת השם אלואנס. מבחינת הדירוג, ההמלצות שיש בחומר, הוועדה המייעצת לסל תרופות בפסיכיאטריה נתנה לזה דירוג 1 מתוך 12, האיגוד הישראלי לנוירולוגיה ילדים נתן לזה דירוג 5 מתוך 14, המועצה הלאומית למניעת אובדנות נתנה לזה דירוג 2 מתוך 12, והמועצה הלאומית לבריאות הילד ופדיאטריה נתנה לזה דירוג 4 מתוך 10. יעילות גבוהה להפרעת קשב, השפעה ממושכת ויתרון לעיתים במקרים קשים במיוחד.

דובר : כאן השאלה, זה הפטנט שמסתיים ביוני '24.

דובר : נכון, זה עוד שנה וקצת. זה מרץ או יוני?

דובר : יוני '24. אז מה המשמעות של זה, אם אנחנו מכניסים את זה עכשיו?

דובר : השאלה אם יש לזה חלופות גנריות, צריך לבדוק מה הסטטוס של ה-pipeline.

דובר : בכל מקרה אבל אני חושב שזה לא ה-, זו שאלה מעולה, פשוט לא בשלב הזה.

יש נראה לי עדויות יחסית טובות, ואחרי זה, יכול להיות שאת צודקת ובתמחור,

לצורך העניין בשלבים הבאים, יכול להיות שנטען שזה כאילו יבוא ותהיה טענה שזה עולה פחות ממה ש-, בסדר, אבל זה דיון אחר, רובו בכלל לא קורה פה. אני חושב שקלינית, לא יודע, לפי מה שנשמע וגם לפי ההמלצות, זה נשמע כמו משהו שצריך לעבור איתנו שלב.

דובר : אנחנו יודעים לנסות לקחת בחשבון בהתאם למה שקיים ב-pipeline, לעשות הערכת עלויות, אנחנו יודעים כמה יורד כשנכנסת גנריקה, ולהכניס את זה עם העלויות.

דובר : מה שאותי מטריד זה אם אנחנו מכניסים את זה ככה, וחצי שנה אחרי זה, מה, 2023, זה יורד. האם אנחנו, האם המדינה מחויבת, לא אנחנו, להמשיך לתת את המקור?

דובר : לא.

דובר : לא, זה כניסה לסל של חומר פעיל. החומר הפעיל, ברגע שיש גנריקה זה אותו חומר פעיל. אנחנו יודעים מהניסיון מה קורה למחירים כשאפשר גם לעשות גנריקות. אפשר לעשות, ואנחנו עושים את זה מבחינת החישובים שלנו, במידה ויש גנריקה די ברורה שהולכת להיכנס אחרי שנה, מה יהיו המשמעויות. אבל קודם כל בשלב הזה באמת צריך לדרג את זה. האם כולם מסכימים שזה A8/9? אז אנחנו ממשיכים עם זה הלאה.

דובר : אני מסכימה, אבל שאלה אחרונה, שאלה חשובה. שאלת הבהרה, איך זה מסתדר עם ההצהרות של ה-world federation של ה-ADHD, שהאם אומרים שהוויאנס נותן moderate reduction, אם תסתכלו על הצהרה מספר 150, עמוד 384.

דובר : 150 זה מתייחס למבוגרים.

דובר : אה, למבוגרים. אוקיי, פספסתי.

- דובר : בעיקר הצהרות דווקא הן מאוד,
- דובר : אוקיי, אז ADHD סיימנו דיון ראשון. יש לנו לא מעט משימות, ואנחנו ממשיכים עכשיו הלאה עם ה-Rexulti? אוקיי, איזה עמוד זה?
- דובר : בעמוד 423. Rexulti, מי שהיה פה בשנים קודמות כבר מכיר את התכשיר. בעצם Brexpiprazole, בעצם נרשם בינואר 2020 בשתי התוויות, לסכיזופרניה ול-MDD. בעצם כבר ב-2021 הוא הוכלל בסל לטיפול בסכיזופרניה, ובסל 2022 הוא נכנס לטיפול אוגמנטציה בדיכאון, עבור חולים שפיתחו תופעות לוואי ל-Aripiprazole. ופה בעצם הם חוזרים אלינו בבקשה של להכניס את זה, בעצם להרחיב את ההתוויה ולתת את זה לטיפול בדיכאון במבוגרים בנוסף לטיפול בתרופה אנטי דיכאונית. שלא יהיה את השלב הזה שצריך, רק למי שפיתח תופעות לוואי ל-Aripiprazole. אז מבחינת המחלה, דיכאון מז'ורי זו אחת ההפרעות היותר נפוצות בעולם, בעיקר בקרב נשים, שמשפיעה על קרוב ל-300 מיליון בני אדם, 10-15% מהאוכלוסייה. המחלה פורצת בכל הגילאים. על פי נתונים מה-WHO הוא הגורם נכות והתחלואה מהמובילים בעולם, אשר מאופיינת בירידה של עד 10 שנים בתוחלת החיים. דיכאון מאופיין בתסמינים שכוללים את האספקט הרגשי, הפיזי וההתנהגותי. תחושות קשות של עצבות, חשיבה פסימית, ערך עצמי נמוך מאוד, תחושה חוסר טעם לחיים או חוסר משמעות, אובדן עניין והנאה, הפרעות שינה, הפרעות אכילה, חוסר כוחות לבצע פעולות בסיסיות כמו מקלחת, טיפול בילדים והליכה לעבודה. בתחום ההתנהגותי דיכאון משפיע גם על הקשרים הבינאישיים. המהלך של ה-MDD משתנה, אבל זו מחלה כרונית שבדרך כלל מאופיינת במקרי הישנות וחזרה. הסולם העיקרי שאנחנו נראה אותו במחקרים הוא סולם MADRS, סקאלה שמודדת את הסימפטומים של המחלה, בעצם היא נותנת תמונה, עוד אומדן לחומרת הדיכאון. הטווח של הסקאלה הוא בין 0 ל-60, כאשר ערך גבוה מעיד

על דיכאון חמור יותר, עם יותר תסמינים קליניים, וערך שקטן מ-12 מעיד על רמיסיה. אז הטיפול במחלה, הטיפול במטופלים עם דיכאון מבוסס על טיפול תרופתי, המורכב ממגוון רחב מאוד של אופציות טיפוליות. שתי קבוצות התרופות העיקריות בהן משתמשים היום, זה ה-SSRIs וה-SNRIs, שמבוססים בעצם על אותו מנגנון שזה להגדיל את הזמינות של נורטרנסמיטורים שנחוצים להעברת אותות וקשרים סינפסיים ופעילות עצבית במוח. טיפולי אוגמנטציה עם ליתיום או תרופות אנטי פסיכוטיות, ניתנות לטיפולים הנוספים לטיפול התרופתי האנטי דיכאוני במקרים של כישלון בטיפול התרופתי או עמידות לתרופות. ישנם גם טיפולים לא תרופתיים, כמו ה-ECT, שזה טיפול בנזעי חשמל, או ה-TNS. אז מה זה ה-Brexpiprazole, ה-Rexulti, זה תכשיר אנטי פסיכוטי מהדור השני, עם אפיניות רחבה לקולטנים שקשורים לשלוש מערכות של נורטרנסמיטורים, שזה הדופמין, סרוטונין ונוראפינפרין. זה בעצם נגזרת חדשה של Aripiprazole. זה תכשיר מקובל להתוויה המבוקשת, והיתרון של התכשיר על פני מולקולת האם של Aripiprazole, זה מיעוט יחסי בתופעות לוואי, שהעיקרית ביניהן זה אקאטיזיה, שזה הפרעה בתנועה, שמאוד מאוד מפריעה לחולים. מבחינת הוכחות שיש ליעילות בחומר, בעמוד 425,

- דובר : שנייה, את יכולה להרחיב מה זה התופעת לוואי הזאת?
- דובר : זה הפרעות בתנועה. זה פשוט,
- דובר : מה, טיקים? מה זה? כאילו, אם זה הדבר היחידי,
- דובר : זה בדרך כלל חמור, כאילו אומרים שזה כמו שמתפתח להם פרקינסון.
- דובר : אם זה הפער היחידי בתכשיר, זה כאילו ה-added value של התכשיר,

דובר : זה לא ה-added value היחיד, הוא גם כן משפיע על התסמינים עצמם, אבל כשאתה בוחן אותו מול Aripiprazole, זה בעצם מה ששכנע אותנו שנה שעברה, ב-21', להכניס אותו, כי באמת ראינו לא רק בהפרעות תנועה, ראינו גם בפרמטרים מטבוליים ובדברים נוספים, שיש לו באמת יתרון על ה-Aripiprazole, ולחולים האלה זה היה מאוד מאוד חשוב. כי זה גורם להם פשוט לנטוש את הטיפול ולא להמשיך. אז מבחינת ההוכחות ליעילות, אז יש פה באמת מחקרים שכבר נתקלנו בהם בעבר, המחקר פיקסיס, ופולריס, וסיריוס, הם נעשו מול פלצבו במשך 6 שבועות, ונצפה בהם שיפור במדד MADRS, שזה בעצם מצביע על שיפור בחומרת תסמיני הדיכאון, של 2-3 נקודות יותר לעומת הפלצבו. גם בתוצר ה-SDI, שהוא מצביע על שיפור במצב התפקודי, כאשר במחקר סיריוס נצפה יתרון לתת קבוצה שסבלה מרמות גבוהות של חרדה. מחקר דלפינוס, שנמצא ב-428, נעשה מול פלצבו ומול Seroquel, שזה ה-Quetiapine. נצפה שיפור לעומת פלצבו בתסמיני הדיכאון, כאשר לא נצפה הבדל בין הפלצבו ל-Seroquel. מחקר אוריון נמצא בעמוד 430, מחקר בטיחות למשך 52 שבועות, שם נצפתה ירידה נוספת בתסמינים הדיכאוניים לטווח הארוך יותר, וגם מבחינת הבטיחות, נראה שהתרופה הרבה יותר נסבלת. נעשה גם מחקר בקשישים, מחקר (לא ברור) בעמוד 451.

דובר : רגע, לפני שאת עוברת הלאה, צריך תמיד לדבר על מידת השינוי. אני מסתכל על הטבלה שלה עבודה האחרונה שהצגת, ירידה של 11.8 לעומת 9, נכון?

דובר : באיזה עמוד אתה?

דובר : אני ב-428. אני אומר, כשאנחנו מציגים עבודה אז צריך לדבר גם על מידת השינוי. קודם היה לך משהו של 50% לעומת 8%, וזה מרשים מאוד. אני לא העמקתי פה כי לא הספקתי, כי רצת מהר, אבל יש פה שינוי של 10.4%

לעומת 8.1, 11.1 לעומת 9. רגע, לאט. זה לא כזה מרשים. כדאי להדגיש גם את המספרים המוחלטים בהצגה שלך, כדי שנבין מה גודל האפקט.

דובר : אני אסביר גם עוד משהו,

דובר : סליחה, משפט אחרון, בקבוצות גדולות זה יוצא סינון פיקנטי, אבל האם באמת הבאנו בשורה?

דובר : אני אסביר משהו לגבי תרופות אנטי דיכאוניות, ובכלל ההשפעה על MDD. אנחנו הרבה פעמים צופים באמת יחסית בהשפעות מאוד מאוד קטנות. אפקט הפלצבו בתחום הזה הוא מאוד מאוד גדול, ולפעמים גם ההשפעות הקטנות האלה, לחולים האלה זה מאוד משמעותי. לכן קצת קשה לחפש פה אפקט שהוא מאוד מאוד מרשים.

דובר : בסדר, אבל צריך לציין אותו, כל חברי הוועדה יעבירו את זה בראש שלהם. כאן האפקט הוא קטן מאוד.

דובר : נכון, הוא יחסית קטן, ועדיין.

דובר : יש פה גם אנליזה, החברה רוצה גם להראות שיש פה יתרון לחולי MDD עם תסמינים של חרדה, אז יש פה אנליזות פוסט-הוק שבעצם הראו יתרון לחולי MDD עם תסמיני חרדה, זה בעמוד 437. ועוד פעם היתרון של התרופה הזאת מבחינת תופעות הלוואי. זה לא גרם לשכיחות מוגברת של תופעות לוואי של אקאטיזיה, של הפרעות תנועה. מה שנוסף בעצם לחומר, לעומת שנים קודמות, שנוספו בעצם מחקרים קטנים של 6 עד 8 שבועות שבעצם באו להעריך את השפעת הטיפול על עצבנות, על תסמיני חרדה והפרעות שינה בחולים עם תגובה לא מספקת לטיפול נוגד דיכאון, ובעצם נצפה שיפור בכל המדדים. יש את המחקר של דיוויס אל, בעמוד 437, זה מחקר בתבנית פתוחה, 6 שבועות, 37 מטופלים, זה מחקרים מאוד קטנים. שיפור של 16-17

נקודות בסולם MA, שמצביע על 65% שיפור בדרגת חומרת החרדה, שיפור של כ-20 נקודות בסולם MADRS, שהוא מצביע על 69.4% בחומרת הדיכאון. באמת הם רוצים לציין פה, שב-Seroquel ההטבה היא בשל תופעת לוואי של התרופה, שבעצם חלק מתופעות הלוואי של Seroquel זה הסדציה, לעומת ה-Rexulti, שההטבה היא מגיעה דרך מנגנון התרופה. מחקר נוסף של פאבה ועמיתיו בעמוד 6,434 שבועות על 54 מטופלים, מתייחסים בעצם לשיפור של מדד האיריטביליות, העצבנות. הם מתייחסים בעצם לזה שזה קשת של תסמינים, זה יכול להיות חוסר מנוחה, חוסר סבלנות, תגובתיות יתר, כעס עצמי. כל זה בעצם מייצג את העצבנות. זה נמדד לפי סקאלת SIS ושם נצפתה ירידה של 20 נקודות בסקאלה, שמצביעות על שיפור של 45% תוך 6 שבועות. היה גם מחקר שבעצם עשה אנליזה על מטופלים, בשנת 2021, נמצא בעמוד 441. מתוך 104 מטופלים, 46.2% מהמרוואיינים דיווחו על הפחתת חרדה. 44.2% דיווחו על הפחתת עצבנות. מתוך 105 המטופלים שרואיינו, 88.6% הראו שיפורים שתואמים לפחות לתחום אחד שקשור במעורבות בחיים. מבחינת המלצות, הוועדה המייעצת לסל התרופות בפסיכיאטריה נתנה לזה דירוג ליגה 4 מתוך 12. אני רוצה לציין שכאילו בתחילת הדרך הדירוג של הוועדה היה דווקא מאוד מאוד נמוך, הם יחסית היו בתחתית הטבלה, זו הייתה תרופה באמת מאוד חדשה, לא הכירו אותה, ולכן גם כשהיא נכנסה לסל בהתחלה, היא נכנסה כקו שני אחרי ה-Aripiprazole, כי הם רצו באמת ללמוד להכיר אותה. ופה כבר הדירוג הוא יותר גבוה באופן יחסי, כי כל המקומות הראשונים נתפסו על ידי ADHD, אז זה דירוג 4 מתוך 12. לאור החשיבות לטיפול יעיל בדיכאון מז'ורי שעלול הוביל לאובדנות, והנתונים שמעידים על תרומתה של Rexulti לעומת החלופות, והפחתת תחושת אי שקט פסיכומוטורי של הגוף, שוב, הגדלת הסיכון לאובדנות, חיוני להוסיף את ה-Rexulti כקו

ראשון לחולים אלה. המועצה הלאומית למניעת אובדנות נתנה לזה דירוג ליגה 3 מתוך 12. דיכאון היא הפרעה שכיחה ביותר, עד 20% מהמבוגרים. ההפרעה פוגעת בכל היבטי החיים ויכולה להגיע בעת החמרה לחוסר תפקוד קיצוני, עד כדי חוסר יכולת לדאוג לצרכים הבסיסיים. מהלך ההפרעה נוטה להיות כרוני, לאחר אשפוז ראשון עד 25% יעשו חזרה בסימפטומים תוך חצי שנה, 30-50% תוך שנתיים, ו-50-75% תוך חמש שנים. ההפרעה נוטה להסתבך עם סיבוכים פסיכוסוציאליים ופיזיים בשכיחות גבוהה מאוד, כשאחת התוצאות החמורות ביותר היא התאבדות, עד פי 27 באוכלוסייה הכללית. הטיפול בדיכאון כולל אוגמנטציה פרמקולוגית, בין היתר על ידי תכשירים אנטי פסיכטיים מהדור השני, ש-Brexpiprazole הוא בעצם אחד מהם. אני רוצה להתייחס לחוות דעת שהגישו, ויש פה הרבה חוות דעת, אני לא אתייחס לכולן, אבל אני רוצה את ד"ר X, שבעצם מתאר את מה קורה היום בעצם בפרקטיקה. "בהתנסותי עד כה בתרופה, אכן פרופיל היעילות והבטיחות של Rexulti מאפשר למתמודדים רבים עם דיכאון עמיד, להגיע לשיפור משמעותי תוך יכולת לשאת את תופעות הלוואי של התרופה בטווח הקצר והארוך. האישור איטי, ומתמודדים רבים עם דיכאון קשה רפואי. אם זאת (לא ברור) מורכבות במהלך הטיפול במתמודדים עם דיכאון אגיטטיבי במקרים של דיכאון מלווה בחרדה. במקרים כאלה, השימוש ב-Aripiprazole מביא לרוב להחמרה ואי שקט מהחרדה, והטיפול נוטה להיכשל עקב אי סבילות. רובם המוחלט של האנשים עם דיכאון אגיטטיבי יגיעו בסופו של דבר לכישלון של הטיפול ב-Aripiprazole, אך במהלך הטיפול ב-Aripiprazole הם יחוו החמרה של הסבל, וטיפול יעיל ייחסך מהם. במציאות הקיימת, לפחות בשירות הציבורי, משך הזמן מפגישת מעקב אחת לבאה אחריה, נוטה להיות כשלושה עד ארבעה חודשים, כך שמטופל עם דיכאון עמיד לטיפול תרופתי, יקבל על פי הנוהל, תרופה שכמעט בכל המקרים לא תועיל, ויאלץ לחכות עוד כמה חודשים עד

הפגישה הבאה עם הפסיכיאטר כדי לדון בשינוי לתרופה מתאימה יותר. רבים מהקליניאים יעדיפו במצב הזה להימנע מלרשום מלכתחילה את Aripiprazole, ויעדיפו לרשום במקום את קוואטיאפין, שזה ה-Seroquel, שמעבר לכך שאינה בסל, השימוש בה מביא במקרים רבים לתופעות של סינדרום מטבולי ופוגעת בתפקוד בטווח הארוך. בעוד שבקליניקה הפרטית ניתן לזמן מתמודדים כאלה לטיפולים תכופים ולהתאים את הטיפול באופן יעיל יותר, המטופלים הנזקקים ביותר וחסרי האמצעים שנעזרים בשירות הציבורי, הם הסובלים ביותר ונמנעת מהם תרופה יעילה. המצב הנוכחי מביא גם חלק מהפסיכיאטרים לפרקטיקות של דיווח על כישלון של טיפול ב-Aripiprazole מבלי לבדוק אם אכן ניתן טיפול כזה. אבקש מהוועדה לשקול את הרחבת האישור לטיפול בדיכאון עמיד באמצעות Brexpiprazole גם למקרים שבהם ישנה התוויית נגד יחסית לטיפול ב-Aripiprazole, כלומר, במתמודדים עם דיכאון עמיד אגיטטיבי עם רכיב חרדתי בולט. "יש פה עוד הרבה,

- דובר : אני צריכה הסבר על הדברים האלה, אני קצת הלכתי לאיבוד כשקראתי.
- דובר : צריך לתת את זה לכולם. כל אחד שמקבל טיפול קו ראשון שנכשל, הוא רוצה שזה יהיה אופציה. כי לתרופות האחרות לטענתו, יש תופעות לוואי.
- דובר : קודם כל המילים האלה שהוא מדבר על המורכבות, הוא לא מתייחס לתרופה הזאת שמבוקשת להיכנס לסל, אלא ל-Aripiprazole. נכון?
- דובר : התרופה הזאת היום בסל, ה-Rexulti נמצא כקו שני למי שפיתח תופעות לוואי ל-Aripiprazole. בעצם הוא אומר, למה שהחולה יעבור את הסבל ולא יקבל ישירות את ה-Rexulti? זה בעצם מה שהוא אומר.
- דובר : אוקיי.
- דובר : כן, בבקשה. יש שאלה, רגע.

דובר : לא, אני פשוט לא מבינה, הוא כאילו אומר, חברים, אנחנו הרופאים עושים שימוש לרעה, אנחנו מדווחים על כישלון של ה-Aripiprazole כדי, זה מה שהוא אומר?

דובר : בין היתר. לא, זה לא העיקר, אבל בין היתר הוא אמר גם את זה, נכון.

דובר : טוב.

דובר : רגע, יש פה שאלה.

דובר : אני מתחיל לשאול שאלה. הבקשה, אם אני מבין נכון, זה למ"ג עד 4 מ"ג, אבל בשורות למטה בעמוד 428 ו-27,

דובר : עוד פעם, 4 מ"ג זה לסכיזופרניה.

דובר : למה בכלל הם מבקשים? אני קורא למטה בעמוד 427 ו-428, זה obvious שזה פשוט לא עובד או לא עובד בצורה יעילה מתחת ל-2-3 מ"ג. כל ההתייחסויות של הרופאים לא מדברים על כמה אנחנו נותנים. אז פשוט נתנו להם אור ירוק למה ש-

דובר : המינון המקסימלי הוא 3 מ"ג ליום. המינון שמתחילים איתו הוא 2 מ"ג ועולים עד 3 מ"ג, זה המתווה שמדברים עליו.

דובר : אבל אני רואה בבקשה שזה 1, 2, לא יודע אם זה בקשה או לא, אבל בעמוד הראשון של זה,

דובר : בעמוד הראשון הוא אומר לך, התרופה, באיזה מינונים היא נמצאת בשוק. היא נמצאת במינון 1, 2, 3, ו-4, כאשר ה-4 הוא מיועד בעצם לחולי סכיזופרניה, ולדיכאון המינון המקסימלי הוא 3 מ"ג. בדרך כלל מתחילים בהדרגה, רואים איך זה משפיע על החולה, ומעלים לפי הצורך.

- דובר : זה בדיוק אני מתכוון, כי אם ב-evidence זה פשוט לא עובד מתחת ל-3, זה מה שאני קראתי גם ב-27-428, אז למה לשחק עם זה?
- דובר : אוקיי, למה לשים את כל המינונים אתה אומר?
- דובר : כן, למה לא להגיד, אם אתם רוצים להשתמש בזה אז זה צריך להיות בצורה יעילה, ואם לא, לא.
- דובר : אני פשוט מאמינה שכל רופא מול המטופל שלו יודע איך להתאים לו את המינון, יש כאלה שיסתדרו עם מינון יותר נמוך, ויש כאלה שייקחו את המינון המקסימלי.
- דובר : אבל מבחינת ה-evidence זה לא עובד מתחת. אני פשוט שואל.
- דובר : אוקיי, אני אקח את זה לתשומת לבי, אבל אני חייבת לציין את כל המינונים שזה קיים.
- דובר : אנחנו לא מכניסים מינון מסוים לסל, אנחנו מכניסים את התכשיר, והרופא קובע בהתאם.
- דובר : אני יודע, אבל רואים שזה לא אפקטיבי.
- דובר : המינון, נכון שדובר בעיקר במחקרים, האפקטיבי זה ה-2 מ"ג וה-3 מ"ג.
- דובר : כן, X, בבקשה.
- דובר : שתי שאלות, אחת, אנחנו הכנסנו נדמה לי לפני, הכנסנו את ה-,
- דובר : הכנסנו את זה.
- דובר : אסקטמין לדיכאון עמיד, ולא יודע, לא חיכינו לראות כמה, מה זה עושה ומה זה עוזר.
- דובר : אנחנו נגיע אליו.

- דובר : אז הכנסנו אותו, וכאילו, זה הערה אחת.
- דובר : הדיכאון עמיד, זה כבר אחרי כישלון של שתי תרופות לפני.
- דובר : פה זה רק אחת.
- דובר : פה זה בעצם אוגמנטציה, זה התרופה הנוספת ל-,
- דובר : והדבר השני בדיכאון, למה המעקבים כל כך קצרים? קצת מפריע לי.
- דובר : זה גם משהו שאני בהתחלה תהיתי, ואמרו לי שזה בעצם הרופאים מאשרים לטווחים קצרים, כי במחלות האלה זה מספיק כדי להוכיח יעילות.
- דובר : כי אם אתה מחכה מספיק זמן הם נכנסים שוב לדיכאון.
- דובר : זה מה שאני אומר, זה בדיוק, הנה, X אמר בשקט את מה שאני אומר.
- דובר : מה אמרת?
- דובר : שאני לא יודע כמה זמן זה מחזיק אחר כך, הטיפול הזה.
- דובר : לא, אבל יש פה את הטיפול עם 52 שבועות, יש פה מחקרים אחרים יותר, לא רק המעקבים.
- דובר : רובם מה שדיברנו זה 6 שבועות, 8 שבועות.
- דובר : נכון, אבל בקשישים זה 26 שבועות, ומחקר הבטיחות היה 52 שבועות.
- דובר : הסוגייה העיקרית פה, הלא שנה שעברה הכנסנו את זה, רק הכנסנו את זה,
- דובר : שנייה, שנה שעברה נכון, את האוגמנטציה לדיכאון.
- דובר : שנה שעברה הכנסנו לאוגמנטציה לדיכאון, והכנסנו, ובאנו ואמרנו, אנחנו מכניסים את זה רק למי שיש תופעות לוואי, כקו שני. ובעצם הבקשה היא כרגע להגיד, אוקיי, בואו תבטלו את הנושא הזה של התוויה.

דובר : אבל ממה שהוצג לא השתכנעתי שיש איזשהם מחקרים שמוכיחים חד משמעית אחד מול השני, שיש לאחד מהם יתרון. אולי טיפה'לה תופעות לוואי, פה, שם. עקיף, לא ישיר. אני לא חושב שיש מקום לשנות את הסטטוס. אז או לקרוא לזה A8, או לקרוא לזה B7 ובדיקת עלויות, whatever, אבל אני לא, לא התרגשתי מה שנקרא.

דובר : אוקיי, X בבקשה. עוד מישהו רוצה להגיד משהו?

דובר : היות ויש תרופה אחרת שמיועד לאותה מטרה, והטענה כאן שבעצם הוא לא יותר טוב מהתרופה האחרת, רק שיש לו פחות תופעות לוואי, נכון? אם אני מבין נכון.

דובר : הפרופיל של הבטיחות הוא היתרון הגדול.

דובר : אבל אין head to head, זה על פי דיווחים היסטוריים.

דובר : מטא-אנליזות, זה לא head to head, נכון.

דובר : אז זה כאילו, דיווחו שיש אחוז כזה של תופעות לוואי, ועל חולים אחרים היה אחוז כזה של תופעות. לא הוכיחו על אותם חולים שיש פחות תופעות לוואי מהתרופה הזאת.

דובר : כן, אבל מבחינת ה-, לרופאים בפרקטיקה בשטח הצטבר ניסיון גם מחולי סכיזופרניה וגם משנה שעברה מחולי דיכאון, והם רואים את זה בשטח, החולים באמת סובלים פחות.

דובר : אני לא פסיכיאטר, אבל אני יודע בתור רופא קלינאי, שכל פעם שיוצאת תרופה חדשה בפסיכיאטריה, אני זוכר על רספרידל, אמרו לנו שזה התרופה, כי אין לזה תופעות לוואי, ואז כעבור שנה יש תרופה חדשה שהוא עדיף על הרספרידל כי אין לזה תופעות לוואי. סיפור שחוזר על עצמו כמעט כל,

דובר : נכון, אבל זה גם חולים שהם באחוז מאוד מאוד גבוה מחליפים תרופות כל הזמן.

דובר : אז למה שזה לא יהיה B7, אם כך?

דובר : B7 ובדיקת עלויות, זה מה שאתה אומר.

דובר : היה לי איזה בוס פעם שאמר, תרופות חדשות, בוא נשתמש בהן מהר לפני שיש להן תופעות לוואי.

דובר : תראו, אנחנו הכנסנו את זה רק בשנה שעברה, עוד לא חלפה שנה. חוות

הדעת התקבלו עוד לפני חודש ומשהו, זאת אומרת אחרי תשעה חודשים. יכול

להיות שצריך עוד לחכות קצת זמן, שהדברים ייכנסו, שיהיה קצת יותר ניסיון,

ונראה מה המשמעות של מה שהכנסנו. לחולים האלה יש פתרון בקו הראשון,

ואני חושבת שזה, אפשר לצבור קצת יותר ניסיון עם התרופה לפני שאנחנו

קופצים, לא סתם הכנסנו את זה אחרי תופעות לוואי. בכל זאת היה שם black

box warning, ובדברים אחרים. אני חושבת שמהבחינה הזאת, שלא הייתי

רצה כל כך מהר לשנות משהו שעוד לא, המערכת עוד לא התנסתה בו כל כך.

דובר : שזה אומר גם לא B7 בדיקת עלויות, אלא A8.

דובר : זה להגיד כרגע זה B7, בואו נחכה עוד קצת, ננסה איך זה נמצא. זה לא שיש

פה כבר ניסיון ארוך טווח מאוד גדול לאורך הרבה זמן וכולי. זו תחושת הבטן,

כאילו, לא תחושת הבטן, זו המחשבה שלי.

דובר : וזה לא שאין מענה, יש מענה.

דובר : כן. כרגע יש מענה לחולים. אז אני מציעה כרגע את הבקשה הזאת לדרג כ-

B7, אבל בלי בדיקת עלויות, אלא רק B7. מחכה עוד שנה, נראה מה קורה,

הרופאים יראו מה קורה, ולא נקפוץ כל כך מהר לעשות שינויים כאלה. האם יש הסכמה?

דובר : כן.

דובר : אוקיי.

דובר : אוקיי, אז נמשיך לעמוד 457, Escitalopram. שבעצם מיוצגת פה על ידי כמה תרופות, על ידי הציפרלקס, אסטו. זו תרופה ותיקה, היא הוגשה לסל בשנת 2011, ואני לא הייתי בסל ב-2011, אני משערת שהיא לא נכנסה בשל עלות, ובעצם היא מוגשת פה שוב כדי לנסות לתקן משהו.

דובר : לא, הם אומרים גם שחייבים לתקן עוול, עיוות היסטורי.

דובר : מה העיוות?

דובר : שזה לא בסל. זה הציפרלקס, מי שלא מכיר ציפרלקס אז, אז הוא רשום והוא לא בסל, לטיפול בדיכאון, הפרעת פניקה, הפרעת חרדה מוכללת, הפרעת חרדה חברתית ו-OCD. ופה הוא מוגש אך ורק בהתוויה של טיפול ב-MDD מבוגרים, ואני לא אחזור מה זה MDD. זה בעצם תכשיר אנטי דיכאוני ששייך למשפחת ה-SSRIs, והרציונל פה, יעילות גבוהה, פרופיל בטיחות גבוה, שיעור תופעות לוואי נמוך, משטר מינון נוח, אינטראקציה בין טיפולית לתרופה. זה הרציונל. יש פה מחקרים באמת מאוד ישנים שכבר הוצגו פה בשנת 2011. ואני קח אתכם בעיקר לסקירה.

דובר : אבל כן צריך להתייחס ל-black box warning לגביהם, אני חושבת.

דובר : ה-black box מופיע לגבי כל ה-SSRIs, ודווקא אחר כך אני אתייחס לזה, כי המועצה למניעת אובדנות מתייחסת לזה דווקא, שאפילו ה-black box שאומר שבעצם הנטייה לאובדנות גוברת בשימוש ב-SSRI, דווקא פה זה תרופה

אחרת, וזה מוריד את האובדנות. אבל אנחנו נגיע לזה. אז יש בעמוד 464-463, את הסקירה השיתופית והמטא-אנליזה.

דובר : סליחה שאני קוטע אותך, אם תוכלי להסביר שני דברים. אחד, יצא בהיסטוריה, שהבחור שירה בג'ון לנון היה בטיפול בפרוזק ואז בחנו את כל הדבר הזה בדיוק, וגילו שהפרוזק וכל ה-SSRI האלה, מעוררים את האקטיביות של המטופלים לפני שפותרים את הסוגיות של המחלה עצמה. לכן מאז משלבים את ה-SSRI עם תרופת קלונקס או דברים כאלה, כדי לשלב ולשמור אותם בסדר. עכשיו, אנקדוטה ש-X אמר לי, הזכיר לי, והוא יצא, ופה רק שלושה שיכולים לזכור את זה, זה שב-2011 החברה ביקשה לא להיכנס לסל, כי היא העדיפה למכור את התרופה במושלמים, כי אם היא תיכנס לסל היא תהיה בכלל ספק ו-,

דובר : זה כבר פרשנות שלך.

דובר : לא, זה מה שהם אמרו לנו, הם ביקשו לא להיכנס.

דובר : הם אמרו את זה לכם.

דובר : הם ביקשו לא להיכנס לסל. אבל זה לא סיבה להעניש את המטופלים. זה היום התרופה מספר 2 בשימוש.

דובר : אז אם נסתכל על הסקירה הזאת, יש פה באמת טבלה שבעצם היא מראה שהאסטו נמצא במקום טוב באמצע מבחינת יעילות ביחס לתרופות אנטי-דיכאוניות אחרות, ומבחינת נוחות טיפול היא במקום ממש טוב. זאת אומרת שהיא טובה כמו תרופות אחרות. אם נתייחס למחקרים ספציפיים, אז באמת בהשוואה לציפרמיל הוא הוכיח שהוא בעל טווח תגובה רחב יותר, יעילות גבוהה יותר בפרק זמן קצר יותר, שיעור מדדים גבוה יותר, שיעור גבוה יותר של חולים שהגיעו לרמיסיה. פרופיל הבטיחות היה זהה. יש כאן מחקר השוואה

לוונלפקסין, היעילות הייתה זהה, פרופיל הבטיחות היה עדיף של האסטו. מחקר נוסף בהשוואה ל-SSRIs אחרים, כמו הפלואוקסטין והסטרטלין, האסטו היה יעיל יותר והביא לתגובה בזמן קצר יותר, ובעל פרופיל בטיחות זהה. מבחינת נתוני עלות-תועלת, בעמוד 465, בטיפול באסטו הוביל לחיסכון בעלות החודשית לחולה, וכן יעילות גבוהה יותר שנמדדה במספר ימי מחלה לאדם. על כן בניתוח עלות-מועילות ראשוני נמצא כי אסטו היא חלופה דומיננטית על פני דולוקסטין. יש פה עוד מודלים של עלות-תועלת, שעשו השוואה בין 7 תרופות אנטי דיכאוניות ומצאו שהאסטו היא היעילה ביותר וזאת בעלות נמוכה יותר, ובמונחים של (לא ברור 05:23:46), מה שמקנה לה יתרון לעומת שאר התרופות בקו הטיפול הראשון. מבחינת חוות הדעת של הבטיחות, אז באמת דיברנו פה על ה-black box ועל פי חוות דעת מומחים, לנוגדי דיכאון ממשפחה זו קיימת אזהרת black box על החמרה אפשרית של סימפטומים אובדניים, אבל בעבודות רבות הוכח שטיפול בתכשירים ממשפחת SSRI, לרבות אסטו, דווקא יכולים להפחית אובדנות באופן כמותי. מבחינת הניסיון בארץ, הציפרלקס רשום בישראל משנת 2002, אסציטלופרם טבע משנת 2005, והאסטו משנת 2009. מבחינת חוות דעת שנוספו בשנה האחרונה, נמצא בעמוד 466, של ד"ר X, הוא אומר, "אסטו היא תרופה מאוד יעילה, תרופה בעלת שיעור נמוך של תופעות לוואי, כמו כן מתאימה לאוכלוסייה שסובלת מתופעות נוספות כמו (לא ברור), הכרחי וחשוב שתהיה זמינה בסל התרופות כאופציה טיפולית נוספת." יש את ד"ר X, "היעילות משתנה ממטופל למטופל, להערכתי נהנים מהטיפול לפחות 60% מהמטופלים." ד"ר X אומר שחשובה שתהיה זמינה למטופלים בכל הקופות. יש פה גם חוות דעת משנת 2011. היא נמצאת בביטוחים המשלימים בכל הקופות בהשתתפות של 50%, יש לה ניסיון, היא רשומה בהרבה מדינות בעולם. מבחינת הנחיות קליניות, קו ראשון

מציעים SSRI או SNRI, טיפול נגדי, גם לפי קווים מנחים וגם לפי ה-NICE משנת 2009. זה נמצא במימון ציבורי של כמה מדינות כמו אוסטרליה, קנדה ומדינות אירופה. מבחינת חלופות קיימות בסל, יש הרבה חלופות.

דובר : גם בקבוצת ה-SSRI וגם באחרים. אולי תפרטי קצת.

דובר : זה לפרט, אבל לפעמים יש ניואנסים שחלק מהם כן וחלק לא, וחלק כבר במחיר אגרה, אז כאילו מאוד, אבל אני יודעת שציטלופרם בסל, פלואוקסטין בסל, פארוקסטין בסל, סרטלין בסל. ומבחינת המלצות, המועצה הלאומית למניעת אובדנות נתנה לזה דירוג ליגה 1 מתוך 12. "האסטו הוא (לא ברור, מדברים יחד) של אסציטלופרם, שניהם שייכים למשפחת ה-SSRI, נמצא בשימוש נרחב בארץ ובעולם, יעיל כמו תכשירים אחרים באותה משפחה. יחד עם זאת, לאחר כישלון טיפולי בתכשיר אחד מהמשפחה, כ-50% יגיבו היטב לתכשיר אחר מאותה משפחה, ולכן החלופה לתרופה מאותה משפחה היא החלטה אפשרית ונכונה. בנוגדי דיכאון", הם מתייחסים פה ל-black box שאמרנו שבעצם זה דווקא יכול להפחית אובדנות. הוועדה המייעצת לסל התרופות בפסיכיאטריה שמקבצת את כל הוועדות ייעודיים באגף הבריאות במשרד, נתנה לזה דירוג ליגה 5 מתוך 12. "בישראל דיכאון מז'ורי מהווה גורם מרכזי לפגיעה תפקודית. טיפול בדיכאון יכול לשפר את איכות החיים, לצמצם את הפגיעה התפקודית, ולכן להיות טיפול מציל חיים במניעת אובדנות, שנלווית פעמים רבות למחלת הדיכאון. אנו חייבים להכניס את התרופה המקובלת והשכיחה ביותר לדיכאון, ובכך לתקן עיוות היסטורי."

דובר : אוקיי, מי רוצה להתייחס? מי רוצה להציע דירוג? אני אתייחס ואני אציע דירוג? X בבקשה.

- דובר : לא, בסדר. ההתייחסות נראה לי די ברורה. יש המון תחליפים, המון, בשוק. והתרופה היא גם לא מהווה עומס כלכלי, זה לא הדיון כרגע, היא נרשמת בכל הקופות. אין פה צורך אמיתי.
- דובר : לא, מנטלי יש צורך, בשביל הפסיכיאטרים.
- דובר : אני לא מסכימה איתך בכלל.
- דובר : אין פה צורך אמיתי, ואני לא מבין איך זה זכה לדירוג הזה אצלם, יש פה משהו מוזר. אני לא רואה צורך אמיתי שכוועדת סל אנחנו צריכים לענות לזה. ובגלל נוכחות כל כך הרבה חלופות.
- דובר : אני חושב שזה B7, אנחנו דיברנו כבר יותר ממה שהתרופה הזאת שווה.
- דובר : בבקשה.
- דובר : בעיקרון, מה ש-X אומר זה לבחון, מחכה לראות מה להכניס.
- דובר : אז אני מבינה שההצעה פה זה B7 ובדיקת עלויות.
- דובר : בדיוק.
- דובר : אוקיי, B7 ובדיקת עלויות. אנחנו עוברים לתכשיר הבא.
- דובר : רגע, שאלה. אתם לא חושבים שיש חשיבות למקובלות? בסוף, X, ל-20% מהאוכלוסייה אין שב"ן, לקופות מסוימות, זאת אומרת, יש אותה בשב"נים.
- דובר : לא, יש אותה גם ב-,
- דובר : לפי מה שכתוב בחומר אין אותה בסל, יש אותה בשב"ן ו-50% השתתפות עצמית.
- דובר : בסדר, אבל יש 4-5 חלופות.

- דובר : יש המון חלופות.
- דובר : ועדיין, אני שואלת, זו התרופה, נקרא לה הנפוצה, המפורסמת, אני לא יודעת אם הטובה ביותר. אבל כנראה, אני מניחה שהקופות יגידו שהרבה חולים פונים לשב"ן לקחת את זה ולא לסל את החלופות האחרות.
- דובר : למי שאין שב"ן יש, איך אמרת, עשרות חלופות שאפשר להציע להם בתוך הסל, באותן עלויות פלוס מינוס. באמת, עם אותן תוצאות, עם אותן תופעות לוואי. אני מפחד להגיד את זה כדי ש-X לא תקום, אבל (אומר משהו בשפה זרה).
- דובר : לא, היה פה תרופה ושיכתבו את היסטוריית הסל, על כל פנים, אני זוכר גם הייתי חבר וועדת סל אז, שחברות משיקולים שלהן כלכליים, ביקשו לא להכניס את זה לסל. אמרו זה זמין, קונים, משלמים. ובינתיים נוצרו המון חלופות.
- דובר : אני מסכים עם X שיש כאן אמירה חברתית קצת בעייתית עם הסיפור הזה, שהתרופה שבין התרופות הכי נפוצות בשימוש כביכול לא בסל. למרות ש-,
- דובר : כמה זה עולה היום בערך?
- דובר : לא, זה אימפקט התקציבים.
- דובר : לא, כי האימפקט פה יהיה הרבה יותר גדול ממה שה-,
- דובר : זה 20 שקל, לא יודע, זה כלום. זה רק עניין של אמירה חברתית.
- דובר : כן, אבל בסופו של דבר כשאנחנו מסתכלים על הצורך הרפואי, הצורך הרפואי פה באמת מקבל מענה. אפילו זה לא שיש חלופות מקבוצה אחרת, מקבוצת התרופות האלה של ה-SSRIs יש לנו לא מעט חלופות. וגם מקבוצות אחרות. יש פה 1, 2, 3, 4, 5, 6, איזה 7 משפחות, ובכל משפחה יש כמה חלופות.

באמת אני חושבת ש-B7 ובדיקת עלויות זה המקום של זה. הלאה, אנחנו ממשיכים הלאה בבקשה, Reagila.

דובר : עמוד 477, Reagila. זה גם כן שחקן שחוזר אלינו, ה-Cariprazine. זה רשום לטיפול בסכיזופרניה למבוגרים, מינואר 2020, ושתי התוויות להפרעה בי פולארית אושרו לרישום בנובמבר '21. בסל '22 נכנס לסכיזופרניה למי שפיתח תופעות לוואי לטיפול קודם ב-Aripiprazole, ופה בעצם מבקשים, ההתוויה המבוקשת, כקו שני לטיפול באפיזודה של מאניה או אפיזודה מעורבת או אפיזודה של דיכאון בהפרעה בי פולארית, למי שחוה יעילות חלקית או תופעות לוואי בתכשיר אנטי פסיכטי אחר. אני חייבת לציין שבשנה שעברה הגישו את ההתוויה היותר רחבה, והשנה הם מצמצמים את ההתוויה שלהם, בעצם רק למי שחוה יעילות חלקית או תופעות לוואי בתכשיר אנטי פסיכטי אחר. אז הפרעה דו קוטבית זו מחלה שמאופיינת בתקופות של מאניה, הכוללת תחושת אופוריה, פעלתנות, יצירתיות, אופטימיות ואיבוד עכבות, ותקופה של דיכאון, ואפיזודות של מצב רוח מעורב. ההפרעה מלווה לעיתים בתחלואה פסיכיאטרית נוספת כגון חרדה, שימוש בסמים או הפרעת אישיות. ההפרעה מובילה לפגיעה בתפקוד אשר קיימת גם בתקופות של רמיסיה, וגורמת להפרעה בתחום התעסוקתי והחברתי. הימצאות המחלה עומדת על 0.1%-1.5%. שיעור חזרת המחלה הוא גבוה מאוד, לאחר אפיזודה אחת למעלה מ-90% יחוה אפיזודה נוספת בעתיד. שיעור התמותה באוכלוסייה זו הוא פי 4 בהשוואה לאוכלוסייה הכללית, בדרך כלל בשל אובדנות או מחלות קרדיו וסקולריות. הטיפול התרופתי בהפרעה דו קוטביות כולל תכשירים מייצבי מצב רוח כגון ליתיום, תכשירים אנטי-קונבולסנטיים כמו ולפוראט, קרבמזפין ולמותריג'ין, ותכשירים אנטי-פסיכטיים טיפים וא-טיפים. שיעור החלפה של תרופות בחולים בי-פולאריים הוא גבוה, כ-50% ומעלה יחליפו

טיפול תוך 6 חודשים בשל תופעות לוואי או חוסר יעילות. אז החומר הפעיל שלנו, ה-Cariprazine, הוא אנטי פסיכוטי, הוא אגוניסט חלקי לקולטני דופמין D2 ו-D3. מבחינת הוכחות שיש בחומר, אז הוא מתייחס לדיכאון שקשור להפרעה דו קוטבית, יש לנו מחקרים בעמוד 479 ו-480. שני מחקרים של 6 שבועות מול פלצבו, וניתוח פוסט הוק שמראה בעצם הפחתה של תסמיני הדיכאון במינון של 1.5 מ"ג ליום, שיפור בציון MADRS שזה אותו סולם לדירוג דיכאון, של 2.5 עד 3 נקודות לעומת פלצבו. אוכלוסיית המחקר הייתה בגיל 18 עד 65. כשעשו ניתוח פוסט הוק נראה השינוי ברכיבים של ה-MADRS במתח הפנימי, חוסר שינה וחוסר יכולת להתרכז, ובמחשבות אובדניות, כאילו, היה שיפור בכל הרכיבים האלה. נוספו ניתוחים נוספים למחקרים, שהצביעו על יעילות ושיפור תסמיני דיכאון מול פלצבו, ללא קשר למאפיינים כמו גיל, מגדר, גזע ומשך מחלה, רק מחלה וטיפול קודם. כמו כן נצפתה גם יעילות גם אצל מטופלים עם וללא תסמיני מאניה במקביל. ניתוח נוסף הראה שיפור במדדים תפקודיים, בדידות חברתית, תפקוד תעסוקתי ועצמאות, ותפקוד קוגניטיבי כמו זיכרון מילולי, קשב ותפקוד ביצועי. מבחינת מחקרים שמתייחסים לאפיזודות אקוטיות של מאניה או אפיזודות מעורבות בהפרעה דו קוטבית, ישנו מחקר של 6 שבועות של שני מינונים מול פלצבו, מתוכם 3 שבועות היו כפולי סמיות ו-3 שבועות היה מעקב התפתחותי. נצפה שיפור בסולם YMRS שזה סולם מאניה, וגם בפרמטר יעילות וגם בפרמטרים נוספים שנבדקו. אוכלוסיית המחקר הייתה מגיל 18 עד 65. מחקר פוסט הוק הראה שיפור בטיפול ב-Cariprazine לעומת פלצבו, בשינוי ממוצע מה-baseline בכל אחד מ-11 הסימפטומים של ה-YMRS, גודל האפקט נע בין 0.33 ל-0.55, כשבעצם אפקט מעל 0 מצביע על העדפת Cariprazine על פני הפלצבו. האפקט הגדול ביותר נצפה ב-irritability, שגודל האפקט היה 0.55,

ובהתנהגות אגרסיבית, שגודל האפקט היה 0.49. והשיפור המשמעותי יותר בתת קבוצה של חולים, שסבלה בקו הבסיס מתסמינים חמורים יותר. כמו כן יש מחקר פתוח של 16 שבועות, עמוד 491, שבא לבדוק את הסבילות והבטיחות בטיפול. 16% הפסיקו את המחקר בשל תופעות לוואי, 4.7% בגלל הפרעות תנועה, 1.5% בגלל דיכאון. תופעת הלוואי הנפוצה זו הפרעת התנועה שהייתה 32.6%, כאבי ראש, ועלייה ממוצעת במשקל הייתה פחות מקילו, כאשר 6.3% העלו כ-7% או יותר ממשקל גופם. נוספו ניתוחי המשך על מחקרים שנעשו בעבר שהציגו יעילות בטיפול אנטי מאניה וגם טיפול נוגד דיכאון. ניתוח פוסט הוק הציג אחוזים גבוהים יותר של מטופלי Cariprazine שהשיגו הטבה והפוגה לעומת פלצבו בכל אמצעי ההערכה, גם בתוצאות של הערכות מורכבות וגם בקריטריונים אחרים. אז מבחינת יתרונות, זה מנגנון פעולה ייחודי, זמן מחצית חיים גבוה, פרופיל תופעות לוואי נוח, וטיפול בכל התסמינים של הפרעה דו קוטבית באפיזודות של מאניה, אפיזודות מעורבות ואפיזודות של דיכאון. מבחינת דירוג, הוועדה המייעצת לסל התרופות נתנה לזה דירוג 7 מתוך 12, והיא אומרת, קיימת חשיבות במתן אפשרות טיפול בתרופות מתקדמות לחולים עם הפרעה בי-פולארית. המועצה הלאומית למניעת אובדנות נתנה לזה דירוג ליגה 4 מתוך 12. 10-15% מהסובלים מהפרעה בי-פולארית מתים כתוצאה מהתאבדות. יש כמה חוות דעת שמופיעות בחומר, אפילו רבות, אני רוצה לצטט פה שניים. את ד"ר X, בעצם המומחים פה מספרים על ניסיונם בקהילה.

דובר : מקרים פרטיים.

דובר : הם מביאים ממש מקרים פרטיים, מטופלים שבעצם המצב שלהם השתפר בעקבות הטיפול, לאחר שלא הגיבו לטיפולים אחרים או שסבלו מתופעות לוואי. אז אני אציג את X, ואני אציג את ד"ר X. אז X אומרת, "ברצוני לשתף

על מטופל בן 28 שסובל מהפרעה דו קוטבית. נטל בזמנו טגרטול, זיפרקסה, בנוסף לציפרלקס וולבוטרין. לא היה שיפור במצב הרוח, שהיה ירוד מאוד, כמו כן הייתה פגיעה תפקודית משמעותית עקב חוסר יעילות וחוסר שיפור בסימני הדיכאון, והשמנה ממנה סבל המטופל. לכן בחרתי להחליף למטופל את הטיפול ל-Reagila, כעת מצבו של המטופל יציב מבחינה נפשית, הוא מתפקד, עובר תהליך שיקומי טוב. אני ממליצה על טיפול ב-Reagila כטיפול לסובלים מהפרעה בי-פולארית, ואני מקווה שהיא תיכנס לסל התרופות. "ד"ר X מ-X, "אנחנו מטפלים היום בתרופות נוגדות אפילפסיה ובליתיום, שניהם לא רשומים כאינדיקציה להפרעה דו קוטבית. התרופות היחידות שרשומות כאינדיקציה הינן למותרג'ין, שאינו מתאים למצבים אקוטיים, וקואטיפין, שהשימוש בו מוגבל עקב סדציה משמעותית. בדיכאון דו קוטבי נדרש מינון גבוה יחסית. Cariprazine הוכח במחקרים רפואיים כיעיל בטיפול בדיכאון דו קוטבי, קיבל אישור FDA ו-EMA לאינדיקציה זו, ובהתאם קראנו להכניס טיפול זה לרשימת התרופות של בית חולים X. אביא מקרה מתוך מספר מקרים בהם טיפולתי. בת 72, מוגדרת כסובלת מהפרעה דו קוטבית. התחלתי לראות אותה במצב של דיכאון ממושך ובלי כל טיפול תרופתי לאחר מות בעלה. טופלה ב-SSRI, ליתיום במקביל, הוספנו טיפול בוולבוטרין, הביא לפריצתה של מאניה קשה, כמעט עד אשפוז כפוי. הפסקת התרופה דנה אותה להמשך דיכאון, היא התחילה טיפול ב-Cariprazine שהביא לרמיסיה של הדיכאון ללא הופעת התסמינים. אפשר הפחתה במינון הקואטיפין ופחות סדציה, ירידה במשקל ושיקום. מקרה זה כמובן שאינו מייצג, אבל הוא מעיד על הצורך בתרופה נוספת למצב של דיכאון דו קוטבי, בו יש מעט מאוד טיפולים רשומים, במצב שהוא פוטנציאלית מסוכן. הטיפול במקרה הזה הוא בטוח, ללא תופעות לוואי משמעותיות. ובנימה אישית, אנחנו נמצאים בתקופה מורכבת בה קיימת

הידרדרות בבריאות הנפשית של האוכלוסייה כולה. יש צורך בוער בהפניית משאבים ציבוריים לכיוון רפואת הנפש, למען בריאות החברה כולה. " מבחינת הנחיות קליניות, יש את ההנחיות ניהול חולים עם הפרעה דו קוטבית על פי הרשות הקנדית לטיפול במצב רוח, שזה ה-CANMAT, והחברה הבינלאומית להפרעות דו קוטביות, שזה ה-ISBD, בשנת 2018, והם עדכנו את ההנחיות ב-2021. ב-2018 טיפול באפיזודה של מאניה, Cariprazine מומלץ כקו ראשון, כטיפול מונו תרפי לרמת אפיזודות מדרגה ראשונה, באותו קו הופיע גם ליתיום, קואטיפין, שזה ה-Seroquel, רספרידל ו-Aripiprazole. ולטיפול באפיזודות של דיכאון בהפרעה בי-פולארית, הם המליצו את זה כקו שני, בעיקר כשמודדים בתגובה מהירה. ואז ב-2021 הם עדכנו את ההנחיות שלהם, והם החליטו שאף תרופה לא עומדת בסף הדרישות לקו ראשון של טיפול עבור אפיזודות מאניות ודיכאוניות עם מאפיינים מעורבים. ובעצם הם מדברים פה על אפשרויות הטיפול של הקו השני. עבור מאניה בתכונות מעורבות, הם נותנים את ה-Cariprazine ואת Aripiprazole שנמצא שם, ואפשרויות הטיפול בדיכאון עם מאפיינים מעורבים, הם נותנים את ה-Cariprazine ולואוסידון, התרופות היחידות של הקו השני, כשהלואוסידון הוא לא זמין בישראל. כל שאר החלופות מופיעות בקו השלישי. ואני מאוד רוצה באמת שתשימו לב לטבלאות, זה נמצא בעמוד 679, שמתייחסות להנחיות. וטראו בעצם את ה-Cariprazine שהוא באמת, מבחינת ההנחיות הוא נמצא שם בקו השני.

דובר : אולי 479?

דובר : שנייה.

דובר : טעית, טעית, זה לא.

דובר : אוקיי, סליחה. הנה, זה עמוד 498, כן, זה 498. 498 בעיקר, וקצת גם בהמשך, ה-Cariprazine נמצא שם באפיזודות של מאניה בהפרעה בי-פולארית, ואז הטבלה נכנסת לדיכאון בהפרעה פולארית, וזה נמצא שם בקו השני, שתראו שכל שאר החלופות הורידו אותן לקו השלישי. ולכן מבחינת ההנחיות, ההנחיות תומכות בבקשה. מבחינת ההמלצות כבר אמרנו, כבר התייחסתי להמלצות קודם, אז סיימתי.

דובר : אוקיי, התייחסויות בבקשה. כן X.

דובר : אני רק הערה לסדר, אני מציע שנדלג על תיאורי מקרה בודד. זה נורא מרשים, הוא היה נורא מסכן, הוא הבריא. זה לא מעניין. רק על מחקרים בפועל, יש לי קבוצה של 100 חולים שטיפלתי בהם.

דובר : אלא אם כן זו מחלה נדירה, ואז,

דובר : אם יש שני מקרים בארץ וטיפולת בשניהם, אני רוצה לשמוע.

דובר : כן, X, בבקשה.

דובר : הפסיכיאטרים דירגו את זה 7 מ-7.

דובר : 7 מ-12.

דובר : 7 מ-12. אחרי 7 לא סופרים.

דובר : אבל תזכור שכל המקומות הראשונים זה ADHD.

דובר : היא גם לא בשימוש כל כך נרחב בארץ, אז אני לא חושב שיש פה דרמה. אפשר לעשות אותה B7.

דובר : אני חושבת שהיא לפחות A8. זו מחלה דו קוטבית, אין לנו הרבה חלופות טיפוליות.

- דובר : אני חושבת שזה ב-guidelines נמצא במקום שמבקשים אותו, יש evidence, אפילו A8/9. כאילו אני איפשהו באמצע.
- דובר : A8 בכיף.
- דובר : X, אני אזכיר שהבקשה שלהם זה לתת את זה דווקא אחרי מיצוי, למרות ה-guidelines שזה קו שני, הם מבקשים לזה דווקא אחרי החלופות לתת את זה, אחרי כישלון. הם צמצמו ממש את האוכלוסייה. זה הבקשה.
- דובר : אני באמת חושבת שזה, אני הייתי הולכת ונועלת את זה. ה-guidelines אפילו שמים את זה בקו טיפול יותר מוקדם.
- דובר : עכשיו, אנחנו יודעים, בניגוד למה שדיברנו קודם על SSRIs בקטע של חרדה וזה, פה אנחנו מדברים על תת קבוצה.
- דובר : אם אנחנו שמים את זה אחרי כישלון, אני מבקש מסמך מפורש שיגדיר כישלון.
- דובר : בסדר. אבל עדיין אני חושבת שדווקא פה אין לנו מספיק חלופות טובות.
- דובר : אני לא מתווכח על העניין, אני רוצה מסמך שמגדיר כישלון.
- דובר : X, אני רוצה שתתמוך בעניין, לא שלא תתווכח, שתתמוך בעמדה, ובנוסף לזה אנחנו נשיג את המסמך עם ההגדרה.
- דובר : זה אפילו לא כישלון, מה שהם מדברים זה על יעילות חלקית ו/או תופעות לוואי. לכן אני חושבת שזה A8.
- דובר : אוקיי, אז האם יש תמיכה בהגדרה של זה A8, או A8/9? אני רוצה התייחסות מעוד חברים.
- דובר : A8 עם כוכבית שזה יעלה.
- דובר : אין כוכביות.

דובר : בעמוד 484, יש כאן מבחינת אחוזים, נקודה ש-X העלה לפני שעתיים, הקפיצה. יש כאן איזושהי קפיצה משמעותית מהפלצבו. ב-484. זה באמת עלייה של 20% בשימוש 1.5 מ"ג ביום, זה נראה לי, ושיפור על הרצף, זה נראה לי משמעותי למדי. במיוחד לאור העובדה שאין הרבה תחליפים.

דובר : לא יותר מידי דברים זה, שוב, מדובר פה אחרי כישלון. אז אני רוצה להציע A8/9 אחרי כישלון, כשנגדיר את הכישלון. אם נביא את זה וההגדרות לא יהיו מספיק טובות, לא מדויקות או זה, אז אנחנו תמיד בשלב הבא יכולים לתעדף את זה. האם מקובל?

דובר : כן.

דובר : טוב, A8/9 לאוכלוסייה, לחולים שנכשלו.

דובר : חולים שחווים כישלון, כשהכישלון יוגדר ויאושר על ידינו. אנחנו נאשר, הם יגדירו ואנחנו נאשר.

דובר : נעבור הלאה? עמוד 515, Spravato, ה-Esketamine.

דובר : טוב, בואו, ממשיכים הלאה.

דובר : אני אסביר את מהלך העניינים של ההתוויה הרשומה ומה המבוקשת, כי יש התוויה בסל. התוויה לדיכאון מז'ורי עמיד נכללה בסל 2020 ונרשמה במאי 2020, שזה נשמע קצת מוזר אבל בסדר. התוויה מבוקשת, MDD, כי בעצם זה טיפול מהיר וקצר טווח בתסמיני דיכאון במקרה של מצב חירום פסיכיאטרי במטופלים עם MDD שמטופלים בעצם בנוגדי דיכאון. נרשמה באוגוסט '21 בהתאם להתוויה של ה-EMA, שכוללת את המונח 'מצב חירום פסיכיאטרי', עם ההגבלה, ה-limitation of use של ה-FDA שאומרת שלא הודגמה יעילות בהפחתת הכוונות האובדניות, וכי השימוש ב-Spravato לא פוטר מאשפוז אם

נדרש קלינית, גם אם המטופל חווה שיפור אחרי המנה ההתחלתית. זה סוג של התוויה שהיא עם הגבלה שקצת סותרת את ההתוויה, אבל בסדר. המינון המומלץ לחולים עם MDD הנמצאים במצב חירום פסיכיאטרי הוא 84 מ"ג פעמיים בשבוע, במשך 4 שבועות, טיפול קצר טווח. הוא צריך להינתן כחלק מתוכנית טיפול מקיפה. לעומת הדיכאון עמיד, שזה ההתוויה שבסל, זה 56 מ"ג שניתן פעמיים בשבוע בחודש הראשון ואז ממשיכים בין פעם לפעמיים בשבוע למשך 12 שבועות עד חצי שנה, לפי תגובת המטופל, בנוסף לטיפול האנטי דיכאוני. כיום הטיפול, טיפול בדיכאון עמיד, והתרופה ניתנת במסגרת שירות לבריאות הנפש, בין אם זה בקהילה או בבית חולים, שכוללת מעטפת של רפואה כללית, שכוללת יכולת לבצע החייאה, שגרה במעקב אחרי המטופל כמו עליה בלחץ דם, ותופעת דיסוציאציה שמופיעה מייד אחרי הטיפול וחולפת שעתים אחריו. זה בהתאם להנחיות שפורסמו בחוזר חטיבת רפואה בעלון לרופא בתוכנית ניהול סיכונים. ובעצם בהתוויה הנוכחית מדובר במערך שונה, שכולל אשפוז בחלקו, ומעבר למתן בקהילה. כשבמחקרים האשפוז היה ל-5 ימים עם אופציה להארכה במקרה הצורך. אז זה רקע בעצם למי שלא מכיר את הטיפול של התרופה הזאת.

דובר : ממתי המחקר הזה?

דובר : זה לא מחקר, זה רק ההתוויה.

דובר : זה היה רקע כללי על מה נמצא בסל ומה מבוקש בו.

דובר : אני חייבת להגיד שעוד לא הבנתי מה ההבדל במה שהם מבקשים, חוץ מזה

שהפעם זה באשפוז.

דובר : כיום, דורש ממך מיצוי של שני קווים קודמים, וזה טיפול שהוא יחסית ארוך טווח, הוא למשך חצי שנה, וזה במינון גם שונה, 56 מ"ג, והוא יכול להינתן בקהילה.

דובר : זה מה שהכנסנו.

דובר : מתן מאוד מורכב.

דובר : ופה זה בעצם מתן למצב חירום. כאילו, הם בעצם,

דובר : מה הם מדמיינים?

דובר : הם מדמיינים שזה מישהו שמגיע למיון במצב בעצם חירום,

דובר : שצריך לתת לו עכשיו טיפול. אתה לא צריך להוכיח כישלון טיפולים קודמים, אתה נותן לו את הטיפול בטיפול קצר טווח של חודש, נותנים את זה במינון הגבוה במשך 4 שבועות, ובמשך החודש הוא חלק מהזמן מאושפז וחלק מהזמן בקהילה.

דובר : הבנתי.

דובר : אז מה זה מצב חירום פסיכיאטרי? לפי דעת המומחים זה מכיל בתוכו שלושה מצבים, מחשבות אובדניות, ניסיון אובדני, דיכאון פסיכוטי, דיכאון שמלווה בהזנחה עצמית עד פגיעה עצמית, אשר על פי שיקול דעת קליני מהווה מצב חירום פסיכיאטרי. הטיפול המקובל במטופלים האלה, זה כולל אשפוז להבטחת השגחה והגבלת גישה לאמצעים שעשויים לשמש לפגיעה עצמית, במקביל להתחלה או סיטואציה של טיפול נוגד דיכאון. בעצם נדרשים 4 עד 6 שבועות עד להשפעה מלאה של תרופות אלה. טיפולים אחרים כוללים טיפולי אוגמנטציה ונזעי חשמל. אז החומר הפעיל שלנו הוא Esketamine, והוא אננטיומר D של קטמין, הוא חסם לרצפטור, לגלוטמט, עם מסלול פעולה חדש.

כשבסופו של דבר הוא משחזר ומשקם את התפקוד הסינפטי והקשרים בין הנוירונים. מאושר על ידי ה-EMA וה-FDA כטיפול אקוטי לטווח קצר להפחתה מהירה של תסמיני דיכאון. משך מתן הטיפול של 4 שבועות בעצם נמצא במסגרת הזמן המשוערת שלוקח לתרופות אנטי דיכאוניות להתחיל לפעול. בעצם פרק הזמן הזה מאפשר לגשר על הפער ביעילות של התרופות האנטי דיכאוניות (לא ברור) בתקופה שבה המטופל נמצא במצב של פגיעות מוגברת ודורש טיפול מיידי. אז מבחינת המחקרים שיש בחומר, יש את מחקר ASPIRE-1 בעמוד 521, נעשה מול פלצבו בשילוב הטיפול המתוכלל. זאת אומרת שהפלצבו הוא כולל טיפול בתרופה אנטי דיכאונית כמונו תרפיה או אוגמנטציה, או תרופה אנטי דיכאונית נוספת, או אנטי פסיכוטית. מדובר על 226 נבדקים ל-28 יום, כשהמטופלים אושפזו ל-5 ימים ולפי הצורך הוארך האשפוז. נצפה אפקט מיידי, הייתה ירידה מיידיית בעצם בסקאלת MADRS, מיום 1 לפני מתן התרופה, ליום 2, זאת אומרת 24 שעות אחרי מתן התרופה הייתה כבר ירידה של 16.4 נקודות, עבור זרוע טיפול ב-Esketamine 84 מ"ג, ו-12.8 נקודות עבור זרוע הפלצבו. ההבדל בשני ערכי ה-MADRS היה 3.8- נקודות. בחלוקה לתתי קבוצות, בחולים עם ניסיון אובדני קודם, נצפתה ירידה של 5.53 נקודות, ובחולים עם תסמיני דיכאון חמורים נצפתה ירידה של 6.53 נקודות. הירידה במדד CGI-SS-R, שזה ירידה מהירה בחומרת האובדנות, בשתי זרועות הטיפול הייתה ללא הבדל מובהק סטטיסטית. הנתונים האלה חוזרים גם במחקר שני, מחקר ASPIRE-2 בעמוד 523, שמו פלצבו עם 230 נבדקים, כשאמרנו שפלצבו זה כן כולל טיפול, 28 יום, התוצאות דומות. ההבדל של ערכי MADRS הכולל לאחר 24 שעות היה 3.9-. נעשתה פוסט הוק אנליזה לשני המחקרים, שבעצם אומרת, השינוי במוצע הוא של 3.8- נקודות. בחלוקה לתת קבוצות, בחולים עם דיכאון חמור יותר, השינוי במוצע היה של

5.46 נקודות, וחולים עם ניסיון אובדני קודם, של 4.81 נקודות. מבחינת חומרת אובדנות, השינוי לאחר 24 שעות היה 0.2 עבור כל החולים, ו-0.31 באותה קבוצה עם היסטוריה של ניסיון אובדני. בעצם מה התוצאות מראות? שיש שיפור בתסמינים של הדיכאון, אבל לגבי האובדנות לא הוכח.

דובר : וזו כאילו המטרה העיקרית, לא? טיפול אקוטי. וגם אני לא רוצה להעיר לך על ה-, סליחה, לא להעליב, אבל לדבר על ההבדלים האלה של 8 לעומת 5, עוד פעם, לא מרשים.

דובר : היא לא אשמה, זה מה שהיה.

דובר : לא, לא, זה לא נגדך. זה לעצמנו, כשאנחנו מסתכלים על זה.

דובר : בסדר, אבל זה סטנדרט בפסיכיאטריה.

186 דובר : אבל גם הפסיכיאטרים דירגו את זה 11 מתוך 12, וגם כתבו שלדעתם אין מקום.

דובר : כשהכנסנו אותו לפני שנתיים אז הממצאים היו יותר, למרות שזה פסיכיאטריה ולמרות שזה הממצא הזה, נכון שזה לא אקוטי אז, אבל היו ממצאים הרבה יותר מרשימים.

דובר : אבל זה מתייחס אחרת, זה מתייחס לירידה בתסמיני הדיכאון.

דובר : אני רק אומרת על האמירה שבבריאות הנפש תמיד ה-tiny beats, אז הכנסנו אותו ושמנו עליו המון כסף.

דובר : צריך להבין, הירידה בתסמיני הדיכאון היא מאוד מרשימה. הירידה היא מיידית, זה לא קורה בתרופות אנטי דיכאוניות. תרופות אנטי דיכאוניות לוקח להן עד 4 שבועות לפעול. פה זה תוך 24 שעות יש לך שינוי מאוד מאוד משמעותי.

דובר : קודם כל זה לא נכון שבאנטי דיכאוניות לוקח 4 שבועות. היה לנו היום תרופה שלא נכנסה, שמשפיעה מייד. שמשפיעה תוך כמה ימים. כשאין סכנה אובדנית אז הכמה ימים לא משחקים תפקיד.

דובר : אוקיי, אז מבחינת הדירוג, הוועדה המייעצת לסל התרופות, כמו ש-X אמרה, דירוג ליגה 11 מתוך 12, והם אומרים, "בהעדר תועלת קלינית מוכחת במניעת אובדנות, נראה שאין חשיבות גבוהה בתוספת ההתוויה המבוקשת, על זו שכבר מאושרת בסל התרופות בשנתיים האחרונות. בתי חולים בארץ החלו לטפל ב-Spravato בחולים שסובלים מדיכאון עמיד, הרושם הוא אין צורך באינדיקציה מיוחדת בחולים אובדניים כיוון שהטיפול בהם נכלל למעשה ברוב המקרים המוגדרים כדיכאון עמיד."

דובר : ולכן אני חושבת שאם השטח עצמו גם בא ואומר לא צריך, כי אנחנו מצאנו לתרופה את האוכלוסייה שמתאימה לה, אני חושבת שאנחנו יכולים לדרג את זה B6 או B7, לא מעבר לזה.

דובר : B6.

דובר : B7.

דובר : אז זה B6. אנחנו עוברים לטכנולוגיה בבריאות הנפש. X מצטרפת אלינו, ויש לנו שם שתי טכנולוגיות.

דובר : איזה עמוד זה?

דובר : אנחנו מתחילים בעמוד X, איזה עמוד זה?

דובר : 145.

דובר : חוזרים חזרה לעמוד 145. X, תודה. אנחנו מתחילים בקוצב וגאלי לטיפול בדיכאון עמיד. אנחנו, X תתייחס לזה בקצרה ותזכיר לכולנו מה היו ההחלטות בוועדה הקודמת ומה קרה מאז.

דובר : אוקיי, אז ככה, אז קודם כל X עשתה את הפתיחה לגבי דיכאון עמיד, אנחנו כבר מדברים על חולים עם כישלון של הרבה מאוד קווי טיפול, גם תרופתיים, גם על טיפול ב-ECT, ואנחנו באמת מדברים על שלבים מאוד מאוד מתקדמים של הטיפול. אנחנו מדברים פה על דיכאון, גם דיכאון חד קוטבי וגם הדיכאון של הפרעה דו קוטבית, וזה כל מה שאני הולכת להגיד על דיכאון. לגבי הטכנולוגיה עצמה למי שלא מכיר את זה, זה למעשה קוצב שמגרה את העצב של הוואגוס, הוא מושגל כמו קוצב לב, והגירוי של הוואגוס למעשה עושה איזושהי השפעה אחורה אל המוח, ומשפיע על מצב הדיכאון. קצת להזכיר בכל זאת את העדויות שקיימות, אז המחקר העיקרי והמחקר (לא ברור) הוא למעשה מופיע לכם כמחקר מספר 1 בעמוד 148, זה היה מחקר רטרוספקטיבי תצפיתי פתוח, לא מחקר אקראי מבוקר, על כמעט 800 חולים עם היסטוריה טיפולית מאוד מאוד אינטנסיבית. כמעט 500 חולים קיבלו את הקוצב כתוספת לטיפול הרגיל, ו-300 חולים את הטיפול הרגיל. נבדק עם מעקב של למעשה עד 5 שנים, ואנחנו יכולים לראות, יש לנו את שיעורי התגובה והרמיסיה לפי מדדים שונים, אני אספר לכם גם מה ההגדרות מבחינת שיעורי התגובה ומה ההגדרות לרמיסיה, למי שזה. תגובה ב-MADRS זה ירידה של לפחות 50%, רמיסיה זה ציון של 9 ומטה. אני מודה שלא שמתי לב אם X הראתה, אבל MADRS, בין 0 ל-6 זה ללא סימפטומים, 7 עד 19 זה סימפטומים קלים. כלומר, 9 אנחנו מדברים בין קל לללא סימפטומים, זה באמת הגדרה לרמיסיה. ואנחנו רואים את התרשים של סדר גודל של בערך 25% בשיעורים של התגובה, ו-15%-20 שיעורי הרמיסיה. יש כאן כל מיני ניתוחים, כולל הפרדה

בין החולים עם דיכאון חד קוטבי ודו קוטבי, שמראה שהתגובה הייתה טובה. לחולים עם כן ניסיון ב-ECT או לא, בסך הכול מראה ששתי הקבוצות היו תגובות. רגע, אני מתנצלת על תקלות העימוד שהיה בפרק הזה. ובעמוד 153 יש תיאור של סדרה של 10 חולים מתוך כתב תמונה, כמובן 10 מתוך ה-, סליחה, מתוך ה-5 מהקבוצה הזאת, אבל חולים שהיו על maintenance ECT, והם כן חוו גם ירידה בין ה-maintenance. זה לא דווקא מייצג, אבל בכל זאת מראה שיש גם את האפשרות הזאת. אבל אם אנחנו הולכים טיפה יותר אחורה, וזה מה שלמעשה יצר את זה, יש את מחקר מספר 2, מחקר D-02, זה מחקר אקראי מבוקר ומוכר שם, זאת אומרת אנחנו מדברים פה על פוטנציאל, זאת אומרת שהוא גלוי, והוא היה מחקר, למעשה החלק שהיה מוכר שם היה 12 שבועות, ושם לא ממש נמצאו הבדלים מובהקים בין הזרועות.

דובר : זה מ-2005.

דובר : נכון. הנקודה יותר מזה שזה מחקר ישן, שוב, זה היה באמת מחקר שההשוואה הייתה מאוד קצרת טווח, ואז המשיכו את זה באופן פתוח לשתי הזרועות, וראו למעשה את אותה השפעה שאנחנו רואים במחקר הגדול יותר. ואחת המסקנות שהייתה, זה מופיע לאורך כל המסקנות, זה שפשוט לוקח לטיפול הזה די הרבה זמן להראות את התגובה, כלומר, בתקופה של 3 חודשים פשוט לא היה, עדיין לא הופיעה, אלא אנחנו רואים אותה אחרי סדר גודל של כחצי שנה-שנה. שאר המחקרים, מחקרים בעיקר פתוחים, מעקבים. יש לכם לקראת הסוף כמה סדרות מקרים שמראות על תגובות שיכולות להיות מאוד מאוד ממושכות. עצוב, נקודתי, אבל גם זה מראה. כיום מתרחשים, מתנהלים, סליחה, שני מחקרים קליניים גדולים, אחד יש באירופה, זה ה-RESTORE-LIFE, מחקר פוסט מרקטינג עבור 500 חולים במעקב של 5 שנים,

והתוצאות הראשוניות אמורות להיות בסוף שנה הבאה. וה-RECOVER, זה מחקר יותר מבוקר מול שם, בארצות הברית, זה חלק מ-coverage evidence developments של ה-MEDICARE, אני אתייחס לזה עוד מעט, זה באמת גירוי מול ללא גירוי. והתוצאות הראשונות שלו היו אמורות להיות עכשיו, בסוף אוגוסט '22, נכון לבדיקה שעשיתי היום בבוקר עוד לא מצאתי פרסום להן, לא קיבלתי גם התייחסות שזה יצא, אני מקווה מאוד שאם יהיה עדכון אני כמובן אעדכן אתכם. מטא-אנליזות מראות פחות או יותר את אותן תוצאות. מה שאני רוצה לחדד, וזה התחבר למה שנאמר כאן, קצת לגבי הניסיון בישראל עם הטכנולוגיה הזאת. קודם כל, עד לאוגוסט השנה היו 16 חולים שעברו את ההשתלה הזאת, בעיקר דרך ועדות חריגים של חלק מקופות החולים, וקיבלנו תיאור הניסיון מ-X ו-X על 11 מהחולים, זה מופיע לכם בעמוד 170. קודם כל מבחינת החולים, 10 מתוך ה-11 חולים היו מאושפזים בעבר, כל החולים היו מטופלים ב-ECT, 3 המשיכו גם עם maintenance ECT, שני שלישי ביצעו ניסיונות אובדניים. מבחינת מעקב שהוא מעקב של שנה אחרי 7 מהחולים, ו-5 מעקב של שנה וחצי. ומה שאנחנו רואים זה פחות או יותר את אותה תמונה כמו שאנחנו רואים פה. כלומר, בהתחלה לא היה תגובה, ואנחנו רואים התחלת תגובה שהיא בחודשים 6 עד 12, באמת עם ירידה מאוד מרשימה בציון ה-MADRS. אני אקפוץ לסוף, שנה שעברה במהלך הדיונים, הוחלט לנצל חלק מהתקציב שהיה לעשות,

דובר : הוחלט לא להכניס את זה לסל, היות וההחלטות נכנסו קצת באיחור, לקחנו חלק מהתקציב ואמרנו שנעשה פיילוט. ובאמת מתבצע פיילוט, מתבצע פיילוט, תכף נסביר את זה.

דובר : הסיבה הייתה שהנתונים לא היו ברורים לנו, לכן אמרנו שנעשה פיילוט.

דובר : אז שנייה, אני אגיד. מבחינת הנושא של היעילות הקלינית, כמובן שהפיילוט בישראל לא מאוד יתרום לנו מול מה שקורה בעולם. בעיקר הסוגייה הייתה זה למעשה שהוועדה הרגישה שיכול להיות שיש כאן איזושהי אוכלוסיית חולים מאוד קשה, ואז גם קצת קשה מבחינת האם ההגדרות שניתנו הן הגדרות שאפשר להתקדם. רצו לראות את ה-, הטעם למעשה היה התהליך של זה.

דובר : תהליך, ישימות, דברים כאלה.

דובר : בדיוק. זה לא דווקא היה תוצאות כמובן שאומרות תוצאות קליניות, כי אנחנו לא נגיע לכמויות של מאות חולים. אז הפיילוט יצא עם חוזר החטיבה לטכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר, ביוני 2022, בליווי של מבחן,

דובר : שעושה עבודה מאוד מאסיבית עם המומחים בתחום בארץ, בירור קריטריונים, גם המנגנון, איך לעשות את זה. סליחה שאני קוטעת אותך. עם הנירור-כירורגים, עם הפסיכיאטרים, ומנגנון איך לאשר את זה וכולי. והפיילוט היום בעצם פתוח וכל מטופל במדינת ישראל שמתאים לפי הקריטריונים המקצועיים מקבל את זה.

דובר : זאת אומרת, ההגדרות בדיוק מי המרכזים שיכולים לבצע את זה, הם אמורים לעמוד בהם, מה התהליך, כל חולה שאותו מרכז, לאחר דיון, חושב שהוא מתאים, עובר לאישור של האגף לבריאות הנפש במשרד הבריאות, ואם אכן נראה שהוא מתאים לקריטריונים, הקריטריונים מופיעים לכם בתיאור של הניסיון בארץ גם כן. שנייה, אני כבר אגמור את הקטע הזה. נכון לסוף ספטמבר, שזה העדכון האחרון שקיבלתי, הפנו 8 מטופלים, 7 אושרו מתאימים, 1 כתוב שנדחה, אין לי תיאור כרגע מדוע זה נדחה. למיטב ידיעתי, ואם יש עדכון כאן שטיפה יותר מעודכן, 4 מקרים הושתלו. היה אחד שהיה בדיוק על התפר והיה אחד שהיה מתוכנן לאוקטובר, אני לא יודעת אם הם כבר הושתלו, אבל זה פחות או יותר הסדר גדול.

- דובר : אני רק אמשיך ואוסיף שהפיילוט צפוי להימשך. הוא התחיל פחות או יותר ביולי-אוגוסט, ואנחנו ממשיכים.
- דובר : הקצנו לזה 3 מיליון שקלים.
- דובר : שזה כמה מטופלים?
- דובר : אנחנו כרגע לא הגבלנו את זה במספר מטופלים, והמספרים כרגע לא רלוונטיים. כרגע הפיילוט פתוח לכל מי שנדרש לו, וזה הרבה יותר ממה שיש פה, ה-8 שהגיעו. אצלנו בחטיבה, עם אגף תקציבים של משרד הבריאות.
- דובר : שאלה, הפיילוט הוא כרגע עד מתי צפוי להיות?
- דובר : הפיילוט יהיה פתוח גם במהלך שנה הבאה.
- דובר : אז לכאורה אין לנו מה לדון בזה.
- דובר : ולכן, לפי הקצב הזה גם בשנה הבאה, ולכן,
- דובר : הבנתי שאין סיבה, אבל סתם בשביל הסקרנות, הפיילוט הרי לא נועד לבדוק ממצאים קליניים אלא האם התהליך נכון, אז עד פה הבנתם ש-,
- דובר : הוא עוסק בצדדים הקליניים.
- דובר : לא, בסדר שהוא אוסף גם את הקליני. אז על סמך, לא, עצם העובדה ש-,
- דובר : אנחנו עושים עכשיו שני תהליכים במקביל, X, אני אסביר. מצד אחד אנחנו יודעים שבעולם מבצעים ניסויים קליניים משמעותיים כרגע, בארצות הברית וכולי, ומחכים לתוצאות שיהיו במהלך השנה, שנה וחצי הקרובות. מצד שני בוועדה עולה הסוגייה שאולי יש תת קבוצה שבכל זאת אפשר.
- דובר : לא, הבנתי. אני רק שואלת האם, הרי הפיילוט התחיל, את אמרת, כדי לבדוק האם ההגדרות שניתנו ברורות, האם התהליך הוא תהליך נכון, האם הוא ישים.

אז ההבנה היא שכן, זה ישים, עובדה שכבר הופנו מטופלים, אושרו מטופלים, הושתלו מטופלים, זה אומר שזה ישים.

דובר : היה, בהתחלה היה בקשות, שזה כנראה הרבה מאוד חולים שלמעשה המתינו.

דובר : היא שואלת לגבי התהליך. אנחנו לא יודעים, זה קרוב מידי להתחלת הפיילוט.

דובר : זה בדיוק מה שאני רוצה להגיד, שנכון לכרגע זה באמת 7 מתוך ה-8 אושרו, אבל בגלל שלדעתי זה, אני לא בטוחה כמה זה מייצג את ההתנהלות, ולכן.

דובר : הפיילוט צריך לקבל עוד זמן. קודם כל ראינו שלקח פרק זמן מאוד גדול עד שהמומחים וכל התהליכים בשלו כדי בכלל להביא את זה למשהו שאפשר יהיה לפעול איתו. התחלנו את הפעולה, זה רק כמה חודשים. יש תקציב כדי שהפיילוט ימשיך ויטפל בכל החולים שנדרשים לזה. לכן הצעתי כרגע בשלב הזה להגיד,

דובר : אפשר שאני אגמור את ההצגה בכל זאת?

דובר : אני חושבת שהוועדה בשלה להגיד שכרגע, כשיש פיילוט ויש מענה לכלל החולים במדינת ישראל שזקוקים לזה, תחת פיקוח ישיר של משרד הבריאות, עם מרכזים מקצועיים שגם נמצאים תחת הפיקוח של אגף בריאות הנפש וחטיבת רפואה, אז לכן אני חושבת שבשלב הזה אפשר להגיד שלא נדון בזה השנה, וממתינים לתוצאות הפיילוט.

דובר : הפיילוט והמחקרים.

דובר : והמחקרים הקליניים, ולדאטה שתתקבל במקביל למחקרים הקליניים.

דובר : מעולה, מעולה, יאללה.

דובר : כן, X.

דובר : אני רק רוצה להגיד ששני המחקרים הגדולים האלה הם מול פלצבו, מול שם. זאת אומרת,

דובר : אחד הוא לא מול כלום, השני מול שם, כן.

דובר : מה שאומר שעדיין, כאילו, זה חשוב מאוד לקבל את התוצאות.

דובר : לחלוטין. לכן ישבתי היום בבוקר לבדוק אם משהו אולי התפרסם.

דובר : X, היה שאלה?

דובר : ענית לי.

דובר : אוקיי, אז אנחנו ממשיכים הלאה לטכנולוגיה של גירוי מגנטי חיצוני לטיפול בהפרעה וטרדנית כפייתית. בבקשה.

דובר : עמוד 191. אוקיי, אז אנחנו עוזבים את ענייני הדיכאון ואנחנו עוברים ל-OCD, הפרעה טורדנית כפייתית. הפרעה שמאופיינת במחשבות טורדניות והתנהגויות כפייתיות על מנת לנסות לדכא את אותן מחשבות טורדניות. הפרעה שהיא מאוד מאוד מפריעה לחולים, גם ברמה כמובן הנפשית, אבל גם מבחינת זה שהיא יוצרת הרבה מאוד קשיים תפקודיים, קשיים בהתמודדות עם הסביבה, זה יכול להגיע למצב שבאמת מאוד מאוד משתק את החולה מבחינת התנהלות, הצורך בביצוע אותם ריטואלים והתנהגויות. זה אפילו יכול לגרום להפרעות גופניות, כמו דלקת בעור בגלל שטיפת ידיים. הטיפול ב-OCD מבוסס על טיפול פסיכולוגי, CBT, וטיפול תרופתי, אתם רואים, (לא ברור) SSRI לחלק נבדקים, וחלק כמובן ממשיכים לסבול מסימפטומים, ואז אנחנו מתחילים טיפולי אוגמנטציה. ECT לא נחשב טיפול מקובל ב-OCD. יש תיאורי מקרים לגבי זה, זה לא בסטנדרט. טיפולים פולשניים, אנחנו מדברים כבר על חולים ב-OCD קשה ועמיד. טיפולים באזורים ספציפיים שנחשבים קשורים ל-OCD.

והטיפול שאנחנו מדברים עליו למעשה זה גירוי מגנטי חיצוני באמצעות קסדה של סלילים שיושבת על הראש של החולה ונותנת גירוי. הגירוי יכול להיות בכל מיני תדרים, הוא יכול להיות על אזורים שונים של המוח, אני עוד שנייה אתייחס לעניין הזה. זו סדרה של טיפולים למעשה שאמורה לטפל בזה. כמו שאמרתי, יש כל מיני מכשירים, כל מיני פרוטוקולים. בארץ למעשה קיים סוג אחד של מכשיר, שזה ה-Deep TMS, זה מה שהתייחסתי אליו בהתחלה. הוא נותן, שנייה, אני אגדיל לכם. זה נותן גירוי באזור יותר עמוק, ב-ACC-MPF. בדרך כלל משטר הטיפול זה סדרה של 29 טיפולים, למעשה טיפול כל יום, 5 ימים בשבוע, עם איזשהו אלמנט של פרובוקציה לפני כן, לנסות לעורר את אותו מצב של החרדה עקב ה-OCD. אבל למה אני עושה את כל ההקדמה הזאת? כיוון שהגדרות הסל לא מתייחסות למכשיר הספציפי הזה, ולכן אני אדבר עליו ואני אדבר גם בכל זאת על האחרים, כי באופן עקרוני אם מישהו מהם יירשם בארץ, גם הם יכולים להתייחס באותו דבר. אז לכן חילקתי את המחקרים ככה. אז המחקרים הראשונים באמת מתייחסים על ה-Deep TMS, כאשר המחקר קרוי מס' 1 כאן הוא מחקר של CARION מספר 1, מחקר מוכר שם של טיפול 6 שבועות ומעקב 4 שבועות, על 94 חולים. ואם אתם רואים את ההשלכה, אז X, בהתחשב בהתייחסויות הקודמות שלך, אז אנחנו מדברים פה על הבדל מובהק בירידה בציון Y-BOCS, אם תסתכלו, ההבדל פה הוא הבדל של בערך 3 נקודות. שוב, לתת לכם את הסקאלה, 0-13 זה mild, 14-25 זה moderate, 26-34 זה moderate עד sever. החולים האלה בהתחלה היו על ה-27 בערך, כלומר על הגבול בין ה-moderate ל-moderate-sever, וירידה של דלתא של בערך כ-3 נקודות. זה כבר שם אז אמרתי, אני אציין. עוד מחקר שצריך להתייחס אליו לגבי ה-Deep TMS, זה מחקר מספר 3, מחקר של ROT בשילוב תיאוריה ו-real world. על חלק מהחולים אין כאן מעקב, הם התחילו

עם 219 חולים שהתחילו טיפול, ויש שם למעשה נתונים וניתוח על 167 חולים. למעשה הנתונים רק על 121 מהם, ומתוך ה-121 מהם, 58% הראו תגובה בסיום הטיפול. הוספתי לכם לחומר, בעמוד 194, את הר מלך, תסלחו לי, אני מתנצלת בשם הרופא כיוון שהוא ישראלי אבל אני עדיין לא יכולה לבטא את השם משפחה שלו. הר מלך. צודק, סליחה. תודה. אז הוא מראה בחלק מהחולים תגובה, כשהגדרה של התגובה היא הפסקת תגובה בצורך בשינוי בתרופות או CBT או אשפוז או טיפול חוזר, והוא מראה שיש חלק מהחולים שמצליחים להישאר בתגובה, כלומר, לא לאבד את התגובה לאורך זמן. אבל גם זה איזשהו סוג של חלק מתוך החולים, ולא נתונים מלאים. שאר המחקרים לגבי הטיפול הזה, אז יש פה, למי שזוכר את זה משנה שעברה, תוצאות מאוד מאוד לא אחידות. יש שלושה מחקרים שהראו שיש הבדל מול פלצבו, שניים אחרים היה הבדל שהיה או קטן או לאו דווקא מוכח, ושניים אחרים שלא היה הבדל. המחקרים, כל אחד מהם הם באזורים שונים, תדיריות שונות, למצוא כאן איזשהו קונסיסטנטיות זה בעיה. וזה גם במדד במטא-אנליזות שהוצגו שנה שעברה. השנה נוספו לנו 3 מטא-אנליזות חדשות, גם הן מתייחסות, חלקן, לנושא של ההבדלים האלה, אבל אם אני אתייחס רגע למטא-אנליזה השנייה, של פלגריני, הוא כן מדבר על איזשהו הבדל מובהק, קטן או בינוני, לאחר הטיפול. אם כי הוא אומר שההבדל היה יותר טוב דווקא בחולים שהיו יותר נאיבים, כלומר, בחולים העמידים יותר, זה מה שאנחנו מדברים כאן, הוא פחות, ההבדל כבר לא היה מובהק. וסורס ועמיתיו, זה מטא-אנליזה מספר 5, אני לא זוכרת את העמוד, אז שנייה אני אגיד לכם.

דובר : 205.

דובר : תודה. עשה network meta-analysis לכל מיני טיפולים ל-OCD בחולים שעמידים ל-SSRI, והראה שבהשוואה מול פלצבו כמעט כל ההתערבויות היו

יעילות, חוץ מליתיום (לא ברור) החולה, אבל ב-network meta-analysis נמצא שאונדסטרון, DTMS, Aripiprazole, ו-(לא ברור) הם היחידים שהיו יותר יעילות מול פלצבו, ולמעשה בניתוח סופר, שזה על מידת העדיפויות, הטובות ביותר היו אונדסטרון, DTMS ו-CBT, ללא הבדל ביניהם. אז כן יש כאן מטא-אנליזות לפחות שלקחו את אותן תוצאות וכן מצאו בהן איזושהי תועלת. מבחינת הנחיות הקליניות, אז יצאה השנה הנחיה קלינית של ה-world federation of society of biological psychiatry שהם מגדירים ל-DTMS המלצה דרגה 3, בדרגת עדויות A, בטבלה שלכם זה השורה היותר תחתונה. כשהם אומרים שיש תועלת מול שם בשני מקרים, אבל הם אומרים את זה רק לחולים ב-OCD עמיד. על TMS שאיננו Deep TMS, הם נתנו לזה המלצה דרגה 2 ודרגת עדויות B, כשחצי מהמחקרים לא הראו תועלת, אבל שתי המטא-אנליזות הראו הבדל בינוני מול שם, וזה בדיוק מה שאנחנו הצגנו כאן. שאר ההנחיות הן חלקן מאוד ישנות, ואפילו לא מתייחסות למחקרים היותר מודרניים. מבחינת ניסיון בעולם, אז באוסטרליה יש את ה-TMS לדיכאון אבל לא ל-OCD, NICE ב-2020 הגדיר לעשות את זה רק במסגרת של מחקר, ובארצות הברית חלק מהספקים של ה-MEDICARE כנראה שבהכללה מקומית, זה לא national coverage אלא localize. בארץ יש מקומות שמבצעים TMS, ולמעשה TMS הוא בסל לדיכאון, אבל ממה שאמרנו, יחסית אין הרבה ניסיון בארץ עם OCD, בעיקר כנראה בגלל העניין של הצורך בפרובוקציה, זה לא תהליך מאוד קל לבצע אותו. זה מה שיש לי מבחינת העדויות, ומבחינת התעדופים. אז השילוב של המועצה הלאומית, איגוד הפסיכיאטריה והאגף לבריאות הנפש שעשו עבודה השנה ביחד, נתנו לזה תועלת 3, מקובלות 3, חשיבות 2, ושמו את זה במקום 12 מ-12. והמועצה הלאומית למניעת אובדנות תועלת 2, מקובלות 3, חשיבות 2, מקום 11.

- דובר : בואו נפתח להתייחסויות, בבקשה.
- דובר : ממה ש-X הציגה זה נראה לי ברור מאליו.
- דובר : כן, זה מדבר בעד עצמו.
- דובר : אפשר לנהל דיון אבל,
- דובר : הם מסבירים שפרט לתועלת המוגבל, גם קיים קושי בביצוע סדרת טיפולים ארוכה, כך שגם אם הייתה תועלת, הישימות, מה שלא מאוד ראינו במחקרים, הישימות היא מוגבלת ביותר. הם בעצמם אומרים. מתישהו כשתוכח התועלת והישימות תעלה, אז אפשר, אבל זה לא בשנה הזאת.
- דובר : וגם אפשר לומר שזה אוסף של טיפולים שונים, כל אזור במוח זה טיפול אחר, לעשות מזה סל אחד ולהתייחס לזה, כלומר, אני חושבת שאם אנחנו מקבלים התוויה אז להתייחס לכל המוח כאיבר אחד שיכול להשפיע על התנהגות, זה לא מקצועי.
- דובר : דירוגים מוצעים, אני מבינה B6? אוקיי, אז B6, מוסכם על כולם.
- דובר : (המשך לאחר הפסקה) בבקשה, X. כוונתי אותנו לעמוד.
- דובר : 541, אף אוזן גרון אנחנו?
- דובר : כן.
- דובר : 541, בעצם אני אציג שלושה תכשירים מאוד דומים, תכשירים ביולוגיים ל-nasal polyposis. אז בחומר הוא נמצא בעמודים 541 עד 618. אנחנו מדברים על התכשירים Dupilumab, או Dupixent, Omalizumab או Xolair, ו-Nucala או Mepolizumab. שלושתם תכשירים ביולוגיים שמותווים וכלולים בסל לאסטמה בהגדרות שונות, וחלקם למחלות נוספות. עכשיו הם מוגשים להכללה, בעצם מספר שנים, להתוויה של Chronic rhinosinusitis with nasal

polyposis. מדובר על נגעים דלקתיים בצקתיים, בדרך כלל דו צדדיים, שכאשר הם גדלים הם חודרים לחללי האף וחוסמים אותם. זה דבר שפוגע מאוד באיכות החיים ובחוש הריח. הטיפול שמקובל הוא כתלות בחומרת המחלה, אז במחלה קלה יותר זה שילוב של סטרואידים מקומיים, במצבים חמורים יותר טיפול סיסטמי בסטרואידים לזמן קצר, ויש גם טיפול מקובל שהוא ניתוח ה-fess, שזו בעצם הוצאה של הרקמה הדלקתית. החסרונות של הטיפולים, בטיפול מקומי בסטרואידים באף לא תמיד מגיעים לחללי הסינוסים, לכן זה פחות יעיל. טיפול פומי בסטרואידים מוגבל לקורס קצר עקב תופעות הלוואי. ולגבי הניתוח, קיימת חזרה של מחלה לאחר ניתוח בכ-40% מהחולים, אחרי 18 חודשים, ויש צורך בניתוחים חוזרים. בניתוח יש גם יכולת מוגבלת מבחינת השיפור בחוש הריח והטעם. סיבוכים לאחר ניתוח הם יחסית נדירים אבל השכיחות שלהם עולה לאחר ניתוחים מרובים. השנה התבקשו מספר בקשות להכללה בסל, או בהתאם להתוויה הרשומה או לפי הנהלים הבינלאומיים, כלומר, אחרי ניתוח fess או לפני ניתוח, ועם מספר קריטריונים. מבחינת המחקרים, בשלושת התכשירים יש לנו מחקרי פאזה 3 שבבדקו לעומת פלצבו. המחקרים בדקו חולים עם מופע דו צדדי של פוליפים באף וסימפטומים כרוניים של סינוסיטיס, למרות טיפול סיסטמי בסטרואידים במהלך השנתיים האחרונות, ו/או שאינם יכולים לקבל טיפול סטרואידים סיסטמי, ו/או שעברו ניתוח להסרת פוליפים עם דירוג אנדוסקופי דו צדדי של לפחות 5, ודירוג של לפחות 2 בכל צד. בתוצאות של המחקרים, התכשירים הפחיתו את גודל הפוליפ, התוצאות היו משמעותיות סטטיסטית. הפחיתו חסימת סינוס וחומרת סימפטומים, שיפרו את חוש הריח ואת איכות החיים, וגם הפחיתו צורך בניתוח חוזר והיו נסבלים יותר. בעמוד 547 אפשר לראות באנליזה את המחקרים לגבי Dupixent למשל, הוא הפחית ב-74% את הצורך בטיפול סיסטמי בסטרואידים, והפחית ב-83% את הצורך בניתוח להסרת פוליפים. מספר

הקורסים הכללי השנתי לסטרואידיים סיסטמיים הופחת ב-75% עם Dupixent לעומת פלצבו. במחקרם של X ועמיתיו, תוספת דופילומאב הפחיתה את עצמת המחלה ושיפרה משמעותית את איכות החיים. בחולים עם אסטמה השתפרו גם תסמיני האסטמה. מחקר חדש בעמוד 550, הראה שהשיפור גדול יותר בחולים שנמצאים זמן קצר מאז הניתוח. לגבי Nucala, בעמוד,

דובר : סליחה, סליחה, הטיפול טוב יותר באיזה חולים?

דובר : בחולים שזמן קצר אחרי הניתוח.

דובר : אבל לא אמרנו שזה מונע?

דובר : לא, זה מונע את הניתוח הבא.

דובר : זה מונע את הניתוח הבא?

דובר : לא, זה גם מונע את הניתוח.

דובר : הסימפטומים הם טובים יותר.

דובר : שאלת הבהרה רגע, והבנה. יש פה טיעונים על זה שהוא חוסך גם את הניתוח, נכון? מצד אחד הוא גם חוסך ניתוח, גם את הניתוח הראשוני, לא רק את השני.

דובר : כן, הוא גם חוסך ניתוח, גם משפר את הסימפטומים, ובחולים זמן קצר לאחר הניתוח, הוא משפר את הסימפטומים יותר.

דובר : אבל מבקשים להכליל את זה בסל אחרי ניתוח fess אחד.

דובר : נכון, נכון. ולכן זה יעיל.

דובר : כן, כן.

דובר : לגבי Nucala, בעמוד 578 גם מחקר פאזה שלישית, הוריד את גודל הפולפי, שיפר סימפטומים, הוריד את מספר הניתוחים שעברו המטופלים, ושיפר את איכות החיים. Xolair, עמוד 598, מחקרי פוליפ 1 ופוליפ 2, שיפר משמעותית מול פלצבו ממצאים אנדוסקופיים, קליניים, ומדווחים על ידי החולים, עם תגובה לא מספקת לסטרואידים אינטרנזאליים. הוא הפחית צורך בניתוח חוזר והיה נסבל. מחקר המשך לשני מחקרי הפאזה השלישית, שהיה גלוי תווית ופורסם השנה, אנחנו רואים העמקה של התגובות בכל תקופת הטיפול ב-Xolair ו-BIOCARE, זה היה מחקר של שנתיים. כשהשווה לניתוח fess, Xolair, במחקריו של X ועמיתיו, רואים שהשיפור שנראה עם Omalizumab מתקרב לזה של ניתוח בהערכה של SNOT-22, שזה sino-nasal outcome test. בעמוד 551 מופיעים מחקרים השוואתיים ב-Cochrane, נראה שכל התכשירים יעילים בהפחתת סימפטומים והעלאת איכות חיים, לדופילומאב יש יעילות קצת גבוהה יותר. שלושת התכשירים רשומים להתוויה המבוקשת, ורשומים בארצות הברית ואירופה ומדינות נוספות בעולם. בארץ הם כלולים בשב"ן של קופות החולים X ו-X, בקריטריונים שאתם רואים מולכם. מבחינת פרטוקולים בינלאומיים, אז יש שני פרטוקולים שהתכשירים האלה מופיעים בהם, זה הפורום האירופאי למחקר וחינוך לאלרגיה ומחלות דרכי אוויר, EUFOREA, ששם הקריטריונים למתן טיפול ביולוגי הם פוליפים בי-לטרליים ושלושה תמוך חמישה קריטריונים, אם יש היסטוריה של fess, או ארבעה אם אין היסטוריה של fess. בנייר העמדה של ECOS, זה הפורום השני, נדרשים רק שלושה קריטריונים פלוס ניתוח fess או טיפול סטרואידי או אנטיביוטי, כתלות בסוג הדלקת. התכשירים כלולים במימון ציבורי במדינות רבות באירופה, להתוויה של מבוגרים עם nasal polyposis קשה. טיפול תוספתי לסטרואידים אינטרנזאליים, כאשר סטרואידים סיסטמיים ו/או ניתוח אינם

מספקים שליטה. ה-NICE פרסמו שלא יוכלו לתת המלצות לשימוש בדופילומאב ו-Xolair ל-nasal polyposis, מכיוון שהחברה לא סיפקה הגשה תומכת שהטכנולוגיה היא cost effective באוכלוסייה הזאת באנגליה. מבחינת חלופות בסל, אין כיום בסל טיפול ביולוגי שמאושר לטיפול בחולים עם nasal polyposis. הטיפול שניתן במסגרת הסל הוא קורטיקוסטרואידים במתן פומי, טיפול פומי בסטרואידים ו/או ניתוח. מבחינת הדירוגים של האיגודים, האיגוד לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית נתן דירוג של 2 מתוך 11, כשהנימוקים הם שזה תכשיר תרופתי אשר ימנע צורך בניתוח או בשימוש כרוני של סטרואידים, והראה יעילות טובה בטיפול בפוליפים אפיים, ומקובל כטיפול במדינות רבות. האיגוד הישראלי לאף אוזן גרון נתן גם דירוג של 2 מתוך 4, הם כותבים שמדובר בתרופות ביולוגיות חיוניות להתוויה זו, מוגש פעם שנייה בעדיפות גבוהה. שלוש התרופות מקבילות בהסכמה מלאה עם האיגוד לאלרגיה, והם מוגשים יחד כי חולה יקבל אחת מהן. יעילותן דומה עם שינויים קלים, קיים יותר ניסיון עם Dupixent.

דובר : 1 מתוך 4 אמרת?

דובר : 2 מ-4, ו-2 מ-11.

דובר : זה יותר מרשים, כן.

דובר : X אתה רוצה להתייחס? בבקשה. הרמקול פה.

דובר : כן. אל"ף, יש לי שאלה, הזכרת את המצב במדינות אחרות, שם יש את

המגבלה הזאת? כלומר, ההתוויה היא רק לאחר ניתוח, או ששם זה מאושר

גם לפני?

- דובר : בדרך כלל זה להתוויה של מבוגרים עם nasal polyposis קשה, שמקבלים טיפול תוספתי מקומי, סטרואידים מקומיים, כאשר סטרואידים סיסטמיים ו/או ניתוח לא מספקים שליטה על המחלה. בחלק מהמדינות אין צורך בניתוח.
- דובר : אין צורך.
- דובר : אתה יכול גם להסתכל על ההתוויה שרשומה, שהיא בדרך כלל תואמת, או באותו סגנון של התוויות שנרשמות אחרי בעולם, שפה הם מדברים, הם לא מדברים דווקא על ניתוח אלא הם מדברים על חולים שלא מצליחים לשלוט מספיק טוב על ה-nasal polyposis שלהם. לא מציינים באיזה, זה ההתוויה שרשומה.
- דובר : אבל הבקשה היא,
- דובר : הבקשה היא אחרי ניתוח.
- דובר : הבקשה היא רק אחרי ניתוח.
- דובר : נכון.
- דובר : אני אומר, חלק מהמחקרים פה, כל מה שהם רוצים לספר לנו, ללמד אותנו, זה עד כמה התרופה הזאת היא חלף ניתוח. אז אני לא מבין אחד משתיים,
- דובר : X, הניתוח הוא יעיל לזמן קצר בלבד, זה ניתוחים חוזרים עושים להם.
- דובר : כל הזמן?
- דובר : כן.
- דובר : אבל אז עולה לי השאלה, אז למה ההתוויה לאחר ניתוח? למה לא להתחיל את הדבר הזה?

דובר : הסינוסיטיס הכרונית גורמת לרקמה לעבור יותר ויותר פוליפרציה ולחסום את החללים ואת הסינוסים. עכשיו, כל פעם שעושים ניתוח מנקים, הניתוחי fess האלה הם פשוט מנקים את החלל.

דובר : אני מניחה שהם הציעו את זה השנה כדי לנסות לצמצם, כי הם לא נכנסים הרבה שנים, זו קבוצה גדולה, זו תרופה יקרה, הם לא נכנסים, אני מנחשת שהם מנסים לצמצם כדי להתחיל להיכנס.

דובר : למרות שלפי מה ש-X אומרת, זה גם לא מצמצם. כי אם גם ככה הקבוצה היא כזו,

דובר : לא, אבל יש כאלה שאחרי ניתוח אחד מסתדרים, יש עוד תרופות שעוזרות. זה לא שחור ולבן.

דובר : אבל גם רופאי אף אוזן גרון בסוף הם עושים את הניתוחים האלה, זה אלמנט אחד, והדבר השני זה שזה עוזר לך יותר טוב להבין את ההתוויה. כלומר, מי שכבר הוא כל כך, יש פה אלמנט מסוים סובייקטיבי. אז אם הוא כל כך סובל, ולא מריח ולא זה, עד כדי שהוא מוכן לעשות ניתוח, זה אומר שהמחלה אצלו היא באמת מורכבת.

דובר : אבל הם רוצים את כל השלוש?

דובר : כל השלוש הם פחות או יותר לאותה התוויה. זה או זה, או זה, או זה. זה לא שלושתם ביחד. X, בבקשה, אני מבינה שיש לכם ניסיון עם זה קצת בשב"ן.

דובר : נותנים את זה בשב"ן אצלנו, ותוצאות טובות, אנשים לוקחים. רק הסבר לגבי הניתוח, לא בהכרח הטיפול מונע ניתוח, בטח לא הניתוח הראשון. הפוליפים האלה צומחים במהלך החיים של הבן אדם, הוא מתחיל עם פוליפ קטן, ואחרי כמה שנים זה הופך להיות פוליפ גדול שחוסם את האף. והרבה פעמים יש כן צורך בניתוח להוריד לפחות את הרקמה המאוד בולטת, גדולה, כי אחרת

הטיפול ייקח, לדעתי, המון זמן עד שהוא משפיע, ולא תמיד מה שכבר צמח יורד עם התרופות הביולוגיות. אולי אם אתה מתחיל אותן מהתחלה כן. אז זה נושא אחד. אז יכול להיות שזה באמת סוג של סינון של החולים. ויש אנשים שעושים ניתוח fess ומחזיקים מעמד 5 שנים, לא כולם זה נכשל אחרי חודש. ו-5 שנים שאתה לא צריך לבוא כל חודש לקבל איזושהי תרופה ביולוגית, זה תקופה לא רעה. אז אני חושב שהשילוב הזה הוא בסדר, וגם זה יאפשר לנו לצבור ניסיון. יכול להיות שבעוד שנתיים-שלוש נבוא ונגיד שמיותר, נתעקש על ה-fess. אגב, יש היום שיטות fess שיכולים לעשות ב-office לא בניתוח. שיכולים לעשות את זה בהרדמה מקומית במרפאת הרופא. לידיעה.

דובר : מה הגודל של תת הקבוצה הזאת מתוך כל מי שיש להם פוליפים ועוברים fess?

דובר : אנחנו לא יודעים.

דובר : לא, אני מתכוונת, כלומר, אומרים שהם חוזרים, האם אלה חוזרים יותר מאחרים?

דובר : היקפים כאלה אנחנו נבדוק לכאן או לכאן. ההיגיון של לעשות את זה אחרי ניתוח, יש פה היגיון גם רפואי, יש גם הוכחות, יש גם זה. אני חושבת שההתוויה היא התוויה, שגם בגלל החדשנות או החידוש של הטיפול אז כדאי גם באמת ללכת פה באופן זהיר. אני חושבת שזה A8/9.

דובר : כן, ברור, A8/9.

דובר : אני רוצה לשאול אם אנחנו שואלים את השאלה הנכונה, כי אם זה או זה, או זה, אז למה לא לעשות, יש head to head?

דובר : לא, זה קבוצה, זה משפחה של שלושה תכשירים שכולם פועלים במנגנון דומה, לאותה התוויה. אנחנו נכניס את כולם, אם נכניס, נכניס את כולם, ויבחרו אחד מבין התכשירים.

דובר : לא בהכרח נכניס את כולם, נכניס את מי שיציע לנו מחיר הכי טוב.

דובר : גם זה יכול להיות.

דובר : אבל מה אם יש הוכחה של אחד יותר טוב מהשני?

דובר : אז הערכה שלנו, וממה ש-X הציגה, וגם המומחים סבורים שההבדלים בין היעילות של התרופות הם לא כאלה שמספיקים בשביל להתייחס אליהן בצורה שונה.

דובר : בדרך כלל בוחרים את התכשיר לפי מחלות נלוות. למשל ה-Xolair קצת יותר טובה לאסטמה, אז אולי יש גם אסטמה וגם,

דובר : אסטמה אלרגית או אסטמה אאוזנופילית.

דובר : יש לי קריטריונים שהוצגו על ידי האיגודים.

דובר : אז בואי תציגי, בואי תקראי אבל אני חושבת שאנחנו סיכמנו את זה כ-A8/9. אבל בואי תקראי שהם ידעו.

דובר : הקריטריונים האלה רק.

דובר : אלה היו הקריטריונים שהוצגו בשנה שעברה, אם זה מקובל. חולים שסובלים מ-nasal polyposis שעברו לפחות ניתוח fess אחד ועונים על כל הקריטריונים הבאים: מחלתם אינה מאוזנת למרות טיפול רציף בסטרואידים נזאליים, ונדרשו לשני קורסים של סטרואידים סיסטמיים בשנה האחרונה. והפוליפים נובעים מדלקת type 2, כלומר אאוזנופילים בדם של 250 ומעלה, או רמת IGE בדם 100 ומעלה, או עדות לאאוזינופיליה בביופסיה.

- דובר : וזה הוצא על ידי איגוד רופאי האף אוזן גרון, נכון? אני לא טועה?
- דובר : כן, שני האיגודים.
- דובר : מאוד מוזר. סליחה, מוזר, 250 בדם זה תקין. מעל 1500 זה אאוזנופיליה, נכון? מעל 1000.
- דובר : זה דלקת type 2.
- דובר : לא, אבל מה זה 250, זה צחוק. מתוך 10,000 זה 2.5%. לא יודע, מוזר. כדאי לבדוק איתם אם הם התכוונו ל-250.
- דובר : אנחנו נבדוק עוד פעם את הערכים, אבל בגדול יש פה קריטריונים ואיתם אנחנו נמשיך. מדורג A8/9. אנחנו עוברים לתכשיר הבא. התכשיר הבא בעמוד 619.
- דובר : Cetraxal.
- דובר : X מצטרפת אלינו, היום לראשונה. X, בבקשה, Cetraxal.
- דובר : אז אנחנו בעמוד 619. תכשיר Cetraxal הוא מכיל שני חומרים פעילים, Ciprofloxacin ו-Fluocinolone acetonide, כטיפות אוזניים. ההתוויה הרשומה והמבוקשת היא לטיפול מקומי בדלקת אוזן חיצונית חריפה, ולדלקת אוזן תיכונה חריפה לאחר ניתוח כפתורים, שנגרמות על ידי חיידקים, במבוגרים וילדים מעל גיל חצי שנה. אז דלקת אוזניים חיצונית זה אוסף של מחלות שרובן ממקור מיקרוביאלי או ויראלי. הן מערבות את תעלת האוזן החיצונית ודומות בתכונותיהן לדלקת כרונית של רקמות רכות. הסימפטומים האופייניים הם כאב חד באוזן, הפרשה, גרד, בצקת, אדמומיות ונפיחות של תעלת האוזן, שעשויה להוביל עד לירידה בשמיעה. הטיפול הסטנדרטי כולל תרופות לשיכוך כאבים במידת הצורך, ניקוי תעלת האוזן, שימוש בטיפות אנטיספטיות טופיקליות, טיפול אנטי מיקרוביאלי מקומי, קורטיקוסטרואיד, או

שילוב ביניהם. טיפול אנטיביוטי פומי ניתן רק במקרים בהם הזיהום מתפשט מעבר לתעלת האוזן. דלקת אוזן תיכונה מערבת את חלל האוזן התיכונה באזור עצמות השמע. התסמינים המלווים הם כאב, רגישות וחום. במקרים שבהם ניכרת הפרשה מוגלתית מהאוזן המעידה על ניקוז ולחץ דרך נקב שנוצר בעור התוף, הגישה המומלצת היא שילוב בין ניקוי מקומי של אזור פתח התעלה, טיפול אנטיביוטי סיסטמי, מעל גיל 6 חודשים ניתן להשוות בפרק זמן של 24 עד 48 שעות. לא מומלץ טיפול מקומי המכיל אמינוגליקוזידים בשל החשש לאוטוטוקסיות. פגיעה עקב אוטוטוקסיות יכולה להוביל לטינטון, ירידה, אובדן שמיעה, רגישות יתר לצלילים, גודש באוזניים, סחרחורת וורטיגו. במקרים של דלקת אוזניים תיכונה חוזרת, הימצאות מתמידה של נוזלים בחלל האוזן התיכונה או דלקת שאינן מגיבות לטיפול אנטיביוטי, נהוג לטפל בהן באמצעות ניתוח כפתורים, בו מוחדר כפתור שגודלו כמילימטר לממברנת עור התוף, על מנת לאוורר את חלל האוזן התיכונה ולהקל על סבלו של הילד על ידי שחרור המוגלה. התפתחות הפרשה מוגלתית בדלקת אוזן תיכונה לאחר הניתוח הוא מצב שכיח מאוד. אז Cetraxal הן טיפות אוזניים שמשלבות שני חומרים פעילים בתכשיר אחד, אנטיביוטיקה וסטרואיד, עם פעילות אנטי-בקטריאלית רחבת היקף. הסטרואיד Fluocinolone acetonide הוא בעצם קורטיקוסטרואיד טופיקלי. אז יש מחקר רב מרכזי רנדומלי, קבוצות מקבילות, סמיות כפולה מבחינת המתן המשולב לעומת אנטיביוטיקה לבדה. 590 חולים בגיל 7 ומעלה עם דלקת אוזן חיצונית מפושטת. השילוב נמצא יעיל יותר לטיפול בדלקת אוזן חיצונית, בהשוואה ל-Ciprofloxacin לבד. 79.7% לעומת 78%. עוצמת התסמינים השכיחים ביותר בדלקת אוזן חיצונית, כאב אוזניים, בצקת והפרשות, נחתה יותר בטיפול המשולב, הבצקת וההפרשות באופן מובהק. בשתי הקבוצות פרופיל הבטיחות היה מצוין עם שיעור נמוך של תופעות לוואי. שני מחקרים רב מרכזיים רנדומליים, כפולי סמיות, עם עיצוב

זוהי, השוואה בין המתן המשולב לבין כל אחד מהמרכיבים לבד. 662 ילדים בגילאי חצי שנה עד 12 עם דלקת אוזן תיכונה עם כפתורים, לפחות באוזן אחת עם הפרשה מוגלתית בינונית עד חמורה במשך 30 שבועות לפחות. נמצא כי טיפול טופיקלי בשילוב יעיל יותר לטיפול ב-AOM, והוא בטיחותי ונסבל על הילדים, ומשיג עליונות מבחינת יעילות קלינית בהשוואה לשני החומרים בנפרד. משך הזמן עד הגעה להפוגה בהפרשות היה קצר יותר ב-2.72 ימים, 64% שיפור בתגובה הקלינית, הפחתה משמעותית בהפרשות עם השילוב תועדה כבר בשבוע השני. שיעור תופעות הלוואי היה נמוך. היתרונות, בסל בעצם קיימת חלופה המשלבת שתי אנטיביוטיקות וסטרואיד המותווים לאוזניים, דקסטזון, ונאומיצין ופלומיצין, אך היא אוטוטוקסית, אין להשתמש במקרה שיעור התוף מנוקב. יש איתה יותר תופעות לוואי ביחס לתופעות של טיפול פומי, ובנוסף, הדקסטזון הוא פחות נותן עם הפלומיצין ונאומיצין.

דובר : אין לנו השוואה אליה, לחלופה הזו.

דובר : יש השוואה לשני התכשירים בנפרד, אבל לא לזה.

דובר : אין, לשילוב שדה-פקטו ניתן היום בסל אין השוואה.

דובר : אתה לא נותן אותו אם יש חשש לחור בעור התוף, כי זה גורם לפגיעה בשמיעה.

דובר : הבנתי, אבל אנשים מקבלים אותו היום, נכון? זה נמצא בסל, השילוב הזה.

דובר : אם יש פגיעה בעור התוף הם לא יכולים לקבל.

דובר : לא הבנתי, היא אמרה שמקבלים את זה. סליחה, אז אני מבקש לחזור כי אני לא מבין.

דובר : במצב של נקב בעור התוף,

- דובר : תיארת מצב שבו בסל מקבלים את שתי התרופות, השילוב.
- דובר : כשיש נקב בעור התוף אי אפשר לקבל.
- דובר : אני מבין, שנייה אחת, תן לי רגע לשאול. תיארת מצב שבו מקבלים את השילוב, הקומבינציה בין התרופות, אז באיזה מצב, בכל מצב אחר שבו אין את הנקב הזה?
- דובר : אפשר לתת את התרופה הזו במצב שיש נקב. זה כל היתרון שלה.
- דובר : אבל אם אין נקב, ההתוויה היא רק ליש נקב?
- דובר : לא, ההתוויה יכולה להיות,
- דובר : אז השאלה היא כשאינן נקב, מול מה נכון להשוות ומה מקבלים היום כשאינן נקב, והאם ההשוואה במחקר היא לאינן נקב.
- דובר : אני מבין שיש פה שני מרכיבים, מרכיב אחד זה ההרכב של החומרים, האנטיביוטיקה שאחד זה קבוצה של אמינוגליקוזידים והשני ציפוקסין עם אני לא טועה, ואז אפשר לתת כאשר אחרי ניתוח שאתה מנקב את עור התוף, או כשיש נקב שנוצר בגלל דלקת או סיבה אחרת. זה היבט אחד. היבט שני זה העובדה ששני החומרים נמצאים בתוך אותו בקבוקון ואז אתה לא צריך לתת פעמיים. תחשוב, ילד קטן שצריך עכשיו להחזיק אותו, לתת לו עכשיו טיפות, אחר כך עוד את הטיפות השניות, לקבל היענות, ושהעסק הזה גם יגיע לאן שהוא צריך להגיע. ואז מצאו, התוצאות פה מרשימות, שמצאו יעילות מאוד גבוהה. זה נראה נורא פשוט, אבל היעילות מאוד גבוהה בזה שפשוט זה נמצא באותו בקבוקון, וגם הרכב החומרים הזה שהוא כנראה יעיל יותר מאשר ההרכב השני.
- דובר : X, בבקשה.

דובר : יצא לי לעסוק בזה בהיבט האפידמיולוגי, יש בעיה מאוד חמורה של היענות. זה גם יותר יעיל, גם תהיה יותר היענות, אני חושב שזה ממש דבר מאוד נדרש. קראתי גם את הדברים שהרופאים פה כותבים מבחינת הפרקטיקה, בקיצור, אני חושב שזה ממש כדאי להמליץ, לעבור הלאה.

דובר : אני רוצה להגיד עוד משהו, צריך לזכור גם בהיבט של שירותי בריאות, כשאמא מגיעה עם ילד לרופא ילדים לא תמיד הוא מצליח לראות את עור התוף כמו שצריך להיות, וכולי, ונוצרת סיטואציה ששולחים אותנו או לרופא אף אוזן גרון, מעמיסים על רופא אף אוזן גרון, או לחילופין דוחים את התחלת הטיפול או נותנים טיפול שהוא לא מספק. ופה יש גם אלמנט ממש של השפעה על שימוש בשירותי בריאות ומהירות טיפול שילד יכול לקבל, כשהוא מגיע לרמה של רופא ילדים.

דובר : זה באמת מקרים שקשה מאוד לראות את עור התוף, דווקא במקרים האלה.

דובר : מאוד קשה. לפעמים הוא גם מאוד בולט, לפעמים הוא חסום עם הפרשות.

דובר : הוא גם יכול להתנקם חצי שעה אחרי שהיית אצל רופא.

דובר : גם נכון.

דובר : זו מחלה סוערת.

דובר : אני מבין שרוב חברי הוועדה רוצים להעביר, ואין לי שום בעיה או השגה, וגם ככה זה התהליך, אבל אני מנסה להבין שני דברים. אחד, אני פספסתי שתיארתם תוצאות מרשימות. אני מסתכל במחקר שאני רואה, ותגידו לי אתם, בעמוד 622? 4? תכוונו, אני פשוט רואה בטבלה שהפערים, לפחות לפי מה שאני מבין, הם לא כל כך משמעותיים. יש פה מדד שהוא מאוד מאוד רך ומאוד קשה לכימות, שזה רמת הכאב, וגם הוא בהבדל של 8% אל מול המצב

- הקיים. אני מנסה להבין רגע איזה תוצאות כל כך הרשימו אתכם ברמה הקלינית מחקרית?
- דובר : תסתכל ב-623.
- דובר : רגע, אז אני מסתכל, אני רוצה להבין.
- דובר : זה דברים שברמה אוכלוסייתית, כשאתה מתחיל להכפיל את המכפלות של מחלה מאוד מאוד נפוצה, זה פער מאוד משמעותי.
- דובר : איזה מהם, תכוון אותי?
- דובר : יש מחקר אחד לא מרשים ומחקר אחד מרשים.
- דובר : הבנתי.
- דובר : בסדר, אבל המחקר המרשים הוא גם נעשה עם הרבה ילדים ובצורה מאוד איכותית גם.
- דובר : אני מבין.
- דובר : זו דוגמה בעיני לטכנולוגיה שהיא כאילו לא דרמה, אבל היא דרמה ביומיום במכפלות שלה, משפיעה מאוד רחב, והעלויות פה אני לא מאמינה שיהיו מאוד גבוהות, אבל אני אומרת, בגדול זה משפיע על איך מתנהלים רופאי ילדים ורופאי אף אוזן גרון, מה קורה עם נזקים גם לשמיעה, שאנחנו לא רואים אותם במחקרים האלה.
- דובר : ואתם לא חושבים שנכון לעשות את ההבחנה בהתוויה בין המצב שבו ניתן,
- דובר : לא יודעים להגיד את זה.
- דובר : אי אפשר, זה לא פרקטי.
- דובר : כן? אי אפשר יהיה להחזיק את זה?

- דובר : רופא ילדים מנסה, הילד צורח מכאבים, האמא מחזיקה אותו, אני הייתי בסצנות האלה. ואתה מנסה להסתכל פנימה, ויש לו גם הפרשות כתוצאה מהדלקת. אז יגיד לך X כמה הוא יכול לראות, יגיד לך X כמה הוא יכול לראות.
- דובר : הבנתי, אוקי, תודה.
- דובר : והרבה פעמים אתה תלך לרופא אף אוזן גרון שיאשש את האבחנה ויראה שיאן נקב בעור התוף. פה לא צריך.
- דובר : הבנתי.
- דובר : אני באמת חושבת שזה כאילו נורא פשוט, אבל עם השפעה על בריאות הציבור מאוד משמעותית.
- דובר : יש לי רק הערה אחת בבקשה. במידה ואין נקב, יש לנו חלופה בסל, נכון?
- דובר : במידה ואין נקב יש חלופה בסל.
- דובר : יש חלופה בסל. ללא ספק זה טיפול יעיל, אבל הבעיה זה עמידות לחיידקים. ושימוש נרחב שהוא יחליף את הטיפולים הקודמים, אם יהיה נגיד עמידות ל-Neomycin זה לא נורא, אבל עמידות ל-Cipro, יהיה לזה השלכה מאוד חשובה.
- דובר : יהיה, יהיה עמידות.
- דובר : בדיוק, ולכן אני אומרת, צריך שימוש מושכל בתרופה הזאת, ולתת את זה אך ורק למי שיש לו נקב. והתוצאות הן באמת טובות, לסיים את הפרשות אחרי 4 ימים במקום 7 ימים, זה הפרש של 3 ימים, זה תרופה מצוינת. אבל הפחד שלי, בשימוש נרחב, כי יש המון דלקות אוזניים, אנחנו מעלים את העמידות ל-Cipro, שזה תרופה שהיא נמצאת בסל הכלים שלנו שהיא מאוד חשובה.

- דובר : אבל הם אומרים שאי אפשר יהיה לבדוק ולאפיין את זה. אני שאלתי את אותה שאלה. אבל הרופאים פה תיארו ש-
- דובר : Ciprofloxacin ניתן גם ככה. כלומר, אם יש דלקת אז נותנים Ciprofloxacin לבד.
- דובר : פשוט יתנו Cipro, ואת הדקסמטזון בנפרד.
- דובר : לא, אני אומרת שהשניים זה נפלא שהם בבקבוק אחד, לא על זה הכוונה. אני אומרת, החלופה בסל מבחינת Neomycin, שזה אסור להשתמש כשיש נקב, כי היא אוטוטוקסית. אבל אני אומרת, אם יתפתח עמידות ל-Neomycin מבחינת כלל המטופלים בעולם, זה לא נורא, כי אנחנו לא ניתן אותה לא, היא תרופה שלא ניתנת. מקסימום per os למי שיש להם שחמת. אבל זה תרופה אם תתפתח עמידות זה לא נורא בהיקף העולמי. אבל אם נשתמש יותר מידי ב-Cipro ויתפתח עמידות, אנחנו נהיה בבעיה.
- דובר : זה Cipro מקומי, זה לא אותו דבר.
- דובר : אני לא יודעת. לכן אני אומרת, אולי כדאי לשאול את המומחים.
- דובר : אני אבדוק.
- דובר : מישהו מהזיהומיות. רק זה נקודה.
- דובר : אוקיי, למעט הסוגייה הזאת,
- דובר : אני מתעסק בעמידות אנטיביוטיקה, למיטב הבנתי וידיעתי Cipro מקומי, זה לא Cipro שניתן עכשיו per os, זה ניתן על המקום עצמו, ולכן הנושא של עמידות הוא,
- דובר : למה? החיידק הוא כן.

דובר : לא, לגבי החיידק באוזניים כן, אבל לא, היא מדברת על משהו הרבה יותר רחב.

דובר : צריך לבדוק את זה, אם הזיהומים חוזרים באוזניים. אנחנו מעירים פה שזה לא יכול להיות מותנה באישור מראש, כי זה טיפול אקוטי.

דובר : לא, ברור.

דובר : זה כלי שכל רופא ילדים יכול לתת.

דובר : בדיוק, שלא יצטרך לצלצל לבקש אישור.

דובר : ברור שלא. אוקיי, זה A8/9, ואנחנו נברר את הנושא של העמידות לאנטיביוטיקה.

דובר : אני רק רציתי להגיד משהו, מה ש-X אמר לגבי הסיכון שלה עמידות. אני חושב

ש-, אני רק רציתי להגיד ש-X צודקת, רופא ילדים, לא שאני רוצה להגיד משהו על רופאי ילדים, אבל הם לא יודעים לזהות נקב בעור התוף. זה קשה לראות, הילד משתולל. ואני לא יודע כמה נזק אנחנו גורמים כל שנה, זה שאנחנו נותנים לילדים טיפות שהן למעשה מזיקות לאוזניים שלהם, נזק לשמיעה. יש לא מעט אנשים שאנחנו רואים, ילדים, יש לי במשפחה שלי אנשים שיש להם ליקוי שמיעה, ואף אחד לא יכול להסביר מאיפה זה בא. לך תדע שזה לא משימוש יתר בטיפות האלה. מה שכן, רוב הטיפות האלה שגם הורים מחזיקים אותן בבית גם אחרי מעשה, הם כבר רגילים לזה שהילד יש לו כאבי אוזניים, ויש שולפים את מה שיש כבר שם. אמא בטח לא בודקת אם יש לילד נקב באוזן, בעור התוף.

דובר : אוקיי. אני חושבת שנעשה את הבירור, אבל יש דירוג. אנחנו ממשיכים הלאה.

תודה רבה. X, את ממשיכה איתנו?

- דובר : אני ממשיכה, כן.
- דובר : תכשיר הבא.
- דובר : עמוד 649.
- דובר : Vesoxx ,649.
- דובר : לתת את האמירה של בשלבי רישום, אנחנו לא יודעים אם יירשם בזמן ולכן הדיון הוא דיון מותנה, ואנחנו נעדכן בהמשך אם זה רלוונטי או לא. אוקיי.
- דובר : אוקיי, החומר הפעיל הוא Oxybutynin hydrochloride, זה בתמיסה להזלפה תוך שלפוחיתית. ההתוויה היא דיכוי של פעילות יתר של שלפוחית השתן, כתוצאה מפריעה נוירוגנית, בילדים מגיל 6 ומבוגרים אשר מבצעים צינתור לסירוגין ונמצאים על טיפול אנטיכולינרגי פומי שאינו מספק. ההתוויה הזו נמצאת בהליכי רישום, כמו שאמרנו, והיא מבקשת רק לילדים. אז שלפוחית שתן נוירוגנית זה מצב בו השלפוחית עם תפקוד לקוי עקב פגיעה נוירולוגית הנובעת מטראומה פנימית או חיצונית, מחלה או פציעה. הסימפטומים נעים מתת פעילות של הדטרזור ועד פעילות יתר שלו, בהתאם לאתר הפגיעה הנוירולוגית. בא לידי ביטוי באי שליטה במתן שתן, בריחת שתן בתכיפות. ספינה ביפידה היא מהווה אחת הסיבות לתסמינים כאלה, זהו פגם המתפתח אצל עוברים בחודש הראשון להריון, ומתבטא בפתח בחוליה אחת או במספר חוליות בעמוד השדרה, ובלט של עצבי חוט השדרה. אי ספיקת כליות היא גורם התמותה העיקרי בחולים עם פגיעה בחוט השדרה אשר שורדים את הפגם. הטיפול, שמטרתו למנוע סיבוכים בדרכי השתן ולשפר את איכות החיים, מתבסס על תרופות אנטיכולינרגיות פומיות, אך אלו לעיתים לא מספקות, הן מבחינת הממצאים הקליניים והן מבחינת תופעות לוואי המלוות אותן, לעיתים בלתי נסבלות, כמו יובש בפה, עצירות, סחרחורת, עיניים יבשות

ועייפות, וגם תופעות שקשורות למערכת העצבים המרכזית. אז כיום הורים לילדים שלא מסתדרים עם הטיפול הפומי, מרסקים טבליות Oxybutynin וממיסים אותן לצורך מתן תוך שלפוחית, דבר היוצר בעיות של אי סיום טיפול, רמת היענות נמוכה לטיפול לטווח ארוך, נטל כבד על ההורים, כמו גם ריבוי זיהומים בשל הכנה לא סטרילית. קיימים בחומר לפניכם 9 מחקרים, כל אחד מהם על מספק מצומצם של ילדים הסובלים משלפוחית נירוגנית שנכשלו על טיפול פומי, וחלקם במעקב ארוך טווח עד 15 שנים. נראה שיפור במגוון פרמטרים אורו-דינמיים. קיבולת השלפוחית, לחץ סוף מילוי, עלייה בערכי היענות השלפוחית, ירידה בשכיחות זיהומים וריפולוקס של דרכי השתן. באופן כללי דווחה רמה מספקת של שליטה על מתן שתן עם השפעה מקובלת על איכות החיים. מתוך Oxybutynin תוך שלפוחית נסבל היטב ולא היו תופעות לוואי של Oxybutynin. מסקנת החוקרים הייתה כי מתן תוך שלפוחית הוא טיפול יעיל מאוד, פעילות הדטרזור דוכאה בצורה מספקת, ולחצי סוף המילוי היו בטוח הערכים הבטוחים, כתוצאה מכך נמנעו סיבוכים כלייתיים ואחרים, גדילת השלפוחית נשמרה, ו-CBC מותאם לגיל עלה באופן מהותי. סטטוס השליטה על מתן שתן והשפעתו על איכות החיים תוארו כמקובלים, ולא דווחו קשיים או תופעות לוואי של Oxybutynin במתן תוך שלפוחית. במחקר 2 בחומר, החוקרים גם מציינים שישנה היענות נמוכה לריסוק טבליות על ידי ההורים והמטפלים, שיעור הפסקות טיפול גבוה ווריאביליות לטווח ארוך, ומאמינים כי זמינות של תמיסת Oxybutynin מוכנה לשימוש תוך שלפוחית, מעלה את היענות לטיפול. לסיכום היתרונות, בעצם מדובר בפרופיל תופעות לוואי טוב יותר מאשר במתן הפומי, הפחתת תופעות סיסטמיות, ריכוז ספציפי באתר המטרה, הזרקה סטרילית ומוכנה לשימוש, עשויה להפחית זיהומים וסיבוכים לעומת ריסוק טבליות, תשפר את נוחות הטיפול וכך גם צפויה לשפר

את ההיענות וההתמדה בטיפול. קיבלנו מספר המלצות על התכשיר ממומחים, אני אצטט את ד"ר X, מהחוג לאורולוגיה ילדים. "חלק מהמטופלים סובלים מפעילות יתר של כיס השתן, אשר מבצעים צנתור לסירוגין, ומטופלים עם תכשיר אנטיכולינרי פומי, מפתחים תופעות לוואי קשות לטיפול. עד היום בקבוצת חולים זו היה מקובל לרסק כדור שמיועד לטיפול פומי ולהמיסו בנוזל, ואת התמיסה שמתקבלת להזריק דרך צנתר לכיס השתן. כעת יש תכשיר ייעודי, סטרילי, שמגיע במזרק והוא נוח להזרקה. מן הראוי לעבור לטיפול בתכשיר בתצורה הזאת ולהימנע מדרך ההכנה שנעשתה עד כה, שאינה עומדת בסטנדרטים המקובלים של תרופה לשימוש פנימי." הוא רשום ומשווק בבריטניה, גרמניה, אוסטריה, הולנד, בלגיה, שוויץ ולוקסמבורג. ההנחיות של האיגוד רופאי לאורולוגיה מ-2020 קובעות כי יש להציע טיפול תוך שלפוחית לחולים שלהם סבילות ירודה לטיפול פומי. ניתן לטפל בתרופות אנטיכולינרגיות גם במתן תוך שלפוחית לשם הפחתת ה-NBO לפני התערבויות טיפוליות פולשניות. הפחתה משמעותית בתופעות לוואי בהשוואה לטיפול פומי, המלצה חזקה, A1. גם ההמלצות של האיגוד האורולוגי האירופאי בילדים תומכות בכך. מימון ציבורי בהולנד, גרמניה, ובתהליך למימון בשאר המדינות בהן הוא רשום. יש גם הנחיות של ה-NICE שהן גם בתהליך. בעצם בסל אין חלופות לחולים האלה, רק פרוצדורה כירורגית פולשנית. איגוד האורולוגים הישראלי דירג את Vesoxx במקום השני מתוך 12, תועלת 1, מקובלות 2, חשיבות 1. הם בעצם מעלים את אותם נימוקים שכבר תיארתי. קיים (לא ברור) וריסוק טבליות באופן לא סטרילי, מהווה נטל וגם גורם לסיבוכים וזיהומים. המועצה הלאומית לבריאות הילד ופדיאטריה נתנו 6 מתוך 10, תועלת 1, מקובלות 1 וחשיבות 1.

דובר : תודה רבה. התייחסויות, מי רוצה להתייחס?

- דובר : מה שקורה היום זה באמת כל כך פרימיטיבי.
- דובר : כן. כשהילדים לא מסתדרים עם הטיפול הפומי אנטיכולינרגי, ואין ברירה, אז זה מה שהורים עושים.
- דובר : זה ההוראות של הרופא, לעשות את זה ככה?
- דובר : כן, הורים, זה לא על דעת עצמם. כן, אלה הוראות רופא. אף הורה לא חושב לעצמו להכניס, לעשות את זה.
- דובר : בוא נגיד, זו חשיבה יצירתית מכורח הנסיבות.
- דובר : של הרופאים.
- דובר : אבל התרופה הזאת, רק מתי שהתרופה הפומית אבל, הרי יש תרופה פומית, רק מתי שהיא לא עובדת.
- דובר : או שהיא נכשלת או שהילדים לא יכולים.
- דובר : זה כאילו קו שני לתרופה הפומית הזו?
- דובר : נכון.
- דובר : אני חושב שזה צריך,
- דובר : זה גם לתת קבוצת ילדים שסובלת ממצב רפואי מאוד מאוד קשה.
- דובר : לי זה נשמע כמו משהו שצריך אותו, בטח בסיטואציה שמתוארת שמה שקורה היום. זה נשמע לא סביר, אני מתחבר לדברים של X.
- דובר : זה גם תמיסה סטרילית, עד עכשיו היו מרסקים את הכדורים. אני גם בעד.
- דובר : זה נראה לי מקרה ברור.

דובר : אז אני מבינה שיש פה הסכמה שהדבר הזה יעלה בדירוג A8/9 לתת קבוצה הזאת של הילדים. A8/9 בהתאם להתוויה, לאחר כישלון של טיפולים אחרים.

דובר : כן, זה בהתוויה רשום.

דובר : ושוב, זה מותנה במה קורה עם הרישום.

דובר : אנחנו עוברים ל-679, Fortacin. החומרים הפעילים הם לידוקאין ופרילוקאין, צורת מתן של ספריי עורי. ההתוויה היא לטיפול בשפיכה מוקדמת ראשונית בגברים בוגרים. הבקשה היא או על פי ההתוויה הרשומה, או באותם מטופלים, אך כאלו שההפרעה אצלם משפיעה על בני הזוג. אז שפיכה מוקדמת היא בעיה מינית נפוצה המשפיעה על כ-20%-30 מהגברים, בקבוצת גיל הפעילות המינית. שפיכה מוקדמת ראשונית מתבטאת בשפיכה מהירה בלתי נשלטת של בין 30 שניות לשתי דקות, והגורמים לה הם בעיקר פסיכולוגיים. המצב גורם למתח נפשי וירידה בביטחון עצמי המובילים להשפעה שלילית משמעותית על איכות החיים. הטיפול כולל טיפולים לא תרופתיים, פסיכולוגיים, התנהגותיים, וטיפול תרופתיים מקומיים, מאלחשים ותכשירי SSRI, נוגדי דיכאון פומיים. תכשירים אלו אינם רשומים לטיפול בתופעה, זה נעשה בשימוש of label, ויש איתם לא מעט חסרונות. בעיות בתפקוד המיני עלולות ללוות קשיי פריון, מצבים שדורשים לעתים טיפולי פוריות יקרים. במחקר שפורסם השנה ב-NATURE, כלל 1256 גברים הסובלים מבעיות בתפקוד המיני, שיעור אי הפוריות עמד על 20.8%, שיעור אובדן הריון עמד על 18.5%, ושיעור הזוגות שנדרשו לטיפול ומעקב במרפאות פוריות עמד על 11.9%. אז Fortacin הוא טיפול קומבינציה מאלחש טופיקלי, משמש כ-5 דקות לפני האקט המיני, ומספק אלחוש מקומי. בשני מחקרי פאזה 3 רב מרכזיים, כפולי סמיות, ומוכרי פלצבו לכ-550 גברים בשני המחקרים יחד, עם שפיכה מוקדמת ראשונית למשך שלושה חודשים, נראה שיפור

משמעותי בתוצאים הבאים, שיפור השהיית השפיכה, IELT, באופן מובהק, שיפור משמעותי בשליטה בשפיכה ושביעות רצון מהמין, שיפורים בכל נקודות הציון המשניות ופרמטרים של מצוקה. בתום הטיפול 66% ממטופלי ה-Fortacin דירגו את התרופה כטובה או מצוינת. לא הראו תופעות לוואי חמורות במהלך המחקר, שכיחות תופעות הלוואי הייתה דומה בין הקבוצות. הטיפול נסבל היטב על ידי המטופלים ובנות זוגם, ללא תופעות לוואי סיסטמיות, ושכיחות נמוכה של תופעות מקומיות. בנוסף, קיימות שלוש סקירות שסוקרות את הניסיון והיתרונות של התכשיר. גם במעקב ארוך טווח, היעילות ופרופיל הבטיחות נשמרים. מחקר real life מתאר היצמדות לטיפול של 75% מהגברים לאחר 6 חודשים, ו-41% לאחר 12 חודשים. אז היתרונות הם בכך שזה תכשיר ראשון רשום בישראל, נעשה שימוש בעצם of label בתכשירים נוגדי דיכאון או במאלחשים מקומיים. השפעה מהירה תוך 5 דקות, ושיפור איכות חיים. אז הוא רשום ב-EMA משנת 2013, וללא מרשם מ-2020. הוא רשום גם באנגליה מ-2021, ומשווק באיטליה, ספרד, גרמניה, פורטוגל.

דובר : איפה הוא ממומן בעולם, יש תקדים?

דובר : אף אחד בעולם לא אכפת לו מ-,

דובר : אין לנו נתונים? אז זה אומר שאין מימון בעולם או שאת עדיין לא,

דובר : לא, זה אומר שאין לי נתון.

דובר : זה אומר שחיפשתם ולא מצאתם.

דובר : אני יכולה לנסות, אם זה חשוב, להשיג אותו. אז הוא בהליכי רישום בארץ. איגוד האורולוגים האירופאי בעדכון מ-2022, קו ראשון לטיפול בשפיכה מוקדמת ראשונית כתכשיר מאושר על ידי EMA, עם חוזק המלצה A1, כאלטרנטיבה ל-SSRI במתן פומי הניתן of label. הנחיות מאיטליה מ-2020,

ה-Italian Society of Andrology and Sexual Medicine גם כן ממליצים באותו אופן, היחיד שרשום בטיפול. ומבחינת המלצות, איגוד האורולוגים הישראלי דירג במקום 12 מתוך 12, תועלת 3, מקובלות 3, חשיבות 3. הטיפול מאפשר שיפור בשיהוי בזמן השפיכה בלי לפגוע בתחושת השפיכה, שיפור באיכות חיים ושביעות רצון המטופלים. נכון להגשת בקשה זו אין בישראל תרופות עם התוויה מאושרת לטיפול. הטיפול מומלץ לשימוש בקו ראשון בקווים המנחים של ה-EUA, והחברה האיטלקית לבריאות מינית.

דובר : יש לי שאלה.

דובר : אבל עדיין כרגע זה 12 מ-12.

דובר : זה מה שאני קצת לא מבינה, עזבי רגע שזה 12 מ-12, כנראה לא תופסים את זה כחשוב, אבל אם זה ב-guidelines אז למה מבחינתם המקובלות היא 3? כאילו, משהו בדירוג שלהם,

דובר : נשמע לי איזה שמרנות. זה בסך הכול איזה חומר אלחוש כזה.

דובר : התועלת, יש תועלת, אין חלופה בסל, זה ב-guideline.

דובר : זה כמו ב-, כשעושים ברית, לא?

דובר : אמלה.

דובר : לא, לא שאלתי למה הם שמו את זה במקום 12. העדיפו דברים אחרים, זה לגיטימי. אני לא מבינה את ה-3, 3, 3 שהם שמו תחת המקובלות והחשיבות. הם יכולים לדרג 12 ולשים 1 בהכול. זה מה שלא מסתדר לי. זה שהם שמו 12, בסדר.

דובר : X ניסתה לפנות אליהם, הם עדיין לא השיבו לה, אז אנחנו מחכים לתשובה, וכמובן כשיהיה לנו אז אנחנו נעדכן.

- דובר : מקובלות 3 כשזה ב-guidelines?
- דובר : גם ל-X ולי זה ככה היה מוזר, ופנינו אליהם שוב, אנחנו לא קיבלנו עדיין תשובה. X, אחרי זה X, מי עוד רוצה לדבר?
- דובר : יהיה מאוד קשה להגדיר את הקבוצה שזכאי לטיפול. בסך הכול זה יהפוך להיות סוג של OTC, כי זה לא דבר שאתה יכול באמת לחקור, זה לפי דיווח המטופל.
- דובר : לכן הם מציעים שזה יהיה לגברים שסובלים מבעיות פוריות, כלומר לצמצם את זה לקבוצה שיש לה באמת קושי.
- דובר : קושי שמיתרגם לבעיות בפוריות.
- דובר : קודם IVF, אחרי זה זה. קו שני.
- דובר : לי זה נראה דווקא מאוד מגניב, כאילו, פשוט, כמו בברית מילה ששמים אמלה, להבדיל. ואני חושב שבאמת ההגבלה של בעיות בפריון זה די פותר את ה-, בכל זאת משהו. אני לא כל כך מבין, אני מבין אולי למה הם שמו את זה ב-12, כי הם חושבים שזה לא חשוב. למה הם חושבים שזה לא חשוב אני לא יודע, אבל סתם נראה לי שמרנות, אבל אני חושב שזה דווקא,
- דובר : זה גם לא מאוד יקר.
- דובר : עוד לא הגענו.
- דובר : לא, עכשיו אנחנו לא דנים על כסף. אבל נניח שאין בעיה כספית.
- דובר : לא, לא הכסף, מבחינת היכולת של הבן אדם הממוצע להשיג את הטיפול.
- דובר : כשנשים את זה ליד דברים אחרים אז ברור שנסתכל על זה, אבל כשלעצמו.
- דובר : מדובר לא על כמה זה עולה לסל, אלא,

דובר : היום אנשים לוקחים תרופות אוראליות עם תופעות לוואי וכל מיני דברים. זה נראה בלי תופעות לוואי ומשיג תוצאות יפות בסך הכול.

דובר : אני, לא בטוח שאני מדייק, אבל נראה לי, עד כמה שאני מבין, שתרופות שקשורות לתפקוד מיני הן בדרך כלל לא בתוך הסל, בדרך כלל הן נרכשות באופן פרטי.

דובר : הן בסך ב-100%, השתתפות של 100%. חלקן בסל, אבל בהשתתפות של 100% של המטופל.

דובר : אה, השתתפות 100% של המטופל.

דובר : אבל מותר להשתמש.

דובר : לא, זה מחייב את הקופה להחזיק.

דובר : ופה אני אומר את זה בזהירות, אני מניח שסיבה מרכזית להכניס את התקופה הזאת לסל, זה יותר בתפקוד מיני מאשר בפריזון. אני לא רוצה, אני לא רוצה להיות החלטי בעניין הזה, נראה לי שזה גם שם. ועד כמה, עוד דבר שאני מבין זה שיש פתרון לבעיה באמצעות הדברים שנאמרו פה, ויש כל מיני of label זה נכון, אבל of label הכוונה היא שיש פתרון אחר שהוא פחות אלגנטי, הוא פחות ייעודי, אבל שהוא כנראה נותן פתרון לסיטואציה. אני בהחלט מבין את האורולוגים שרוצים לתת לזה פתרון אלגנטי. דיברנו קודם על הזרקה, על כתישה של כדורים והזרקה לתוך כיס השתן, אז שם זה הרבה יותר דרמטי, אבל פה זה גם כן סוג של, כי פה אתה עושה כל מיני דברים פרטיזני ולא לוקח פתרון שהוא אלגנטי. וזה מסוג הדברים שאם, החברים צריכים להחליט אם רוצים לדון בדבר הזה, אפשר תמיד לשים את זה A8/9 ואחר כך לדון ולתעדף את זה. אני חושב שזה, זאת אומרת, כשאני חושב על כל הדברים החשובים שאנחנו מטפלים בהם, אני לא יודע אם זה הדבר הראשון שהייתי מטפל.

דובר : אז אני התכוונתי העלות, מבחינת העלות לפרט. לא מדובר בתרופה כרונית, בעיקר בהתוויה של פוריות, אז לכאורה אחרי שהבעיה נפתרת לא צריך את זה עוד פעם. מדובר על משהו חד פעמי, פעם-פעמיים בשנה, ואז אם גם,

דובר : מה חד פעמי, התרופה הזאת חד פעמית?

דובר : כן, בהתוויה של פוריות אז תיפתר בעיית הפוריות וזהו. אני לא יודע, הבקבוקון הזה כנראה לא מספיק רק לפעם אחת. ואז העלות לפרט, מה שרציתי להגיד בעצם, זה לא כמה זה עולה, העלות לפרט היא לא מספיק גדולה.

דובר : לפי האינדיקציה הזאת.

דובר : רק נוסף מה שלא נאמר, אבל ברור פה, אולי נאמר, זה בסך הכול תמיסת לידוקאין. זו תמיסה של מאלחש מקומי, יש בשוק כאלה. האורולוגים יואילו בטובם להסביר מה זה יותר טוב ממשחה אחרת.

דובר : הם שמו את זה במקום האחרון.

דובר : עכשיו, המומחה לפוריות שחושב שזה מפריע לאדם בקיום יחסי מין, עזבו עכשיו הנאה, שזה גם מאוד חשוב, אבל אנחנו לא מדברים על זה כרגע. אם זה מפריע לפוריות בגלל שזה מפריע ליחסי מין תקינים, אני לא רואה איך אבל אני לא מקצוען בתחום. אבל אם כן, מחילה מכבודם, ירשמו לו משחת לידוקאין, והוא יעשה את אותו דבר. עכשיו, המכפלות יכולות להיות איומות. אני לא מבין גם איך זה קשור ללידה מוקדמת, לידה מוקדמת זה אחרי שיש כבר הריון. אני ממש לא מבין את זה, ולכן אני הייתי מציע לחזור אליהם עם שאלה, למה צריך, למי שתומך בזה, האורולוגים לא תומכים. בעיני זה עדיפות מאוד נמוכה. יש פה חומר שמצוי over the counter להרדמה מקומית של העור. מי שזה עוזר לו זה המלצה נחמדה וטובה, והוא יכול לקנות ולהשתמש, ולא צריכים להכניס את התרופה הזאת לסל. אם הוא לא יודע אז יש מומחים שיגידו לו.

- דובר : אוקיי. האם אני מבינה שמסתמן שזה לא ממשיך איתנו הלאה?
- דובר : אני חושבת שבמאלחשים מקומיים אחרים,
- דובר : זה אותו חומר.
- דובר : אני רק מציינת את ההשוואה בין התכשירים.
- דובר : אבל זה בכל זאת הגיע לכאן, אז יש פה,
- דובר : זה הגיע כי אנחנו מעלים כל בקשה שיש.
- דובר : זה הגיע כי החברה ביקשה לרשום את זה.
- דובר : יכולה להיות חברת תרופות שהציעה, יכולים להיות גורמים אחרים, אנחנו מעלים הכול באנונימיות מי הציע.
- דובר : בכל מקרה אני חושבת שלהסתכל על התחום הזה רק דרך הפריזמה של פריון זה לא נכון. זאת אומרת, אני לא חושבת שזה צריך להיות ההסתכלות של זה. יש פה עולם של תפקוד, זירה מסוימת של תפקוד. נשמע שזו תרפה שאין בה עלויות גבוהות, אני לא יודעת מי יודע שהוא יכול לאלחש כי יש תרופה כזאת שעלתה. זאת אומרת, זו תרופה שנתנת מענה למשהו מסוים, ויכול להיות יותר פשוט מ-, האמת שלא שמתי לב איפה זה מול ויאגרה, אבל יכול להיות שזה איזשהו פתרון הרבה יותר פשוט, אלגנטי, וזול.
- דובר : אבל הוא חייב ללכת לרופא, לקבל את האבחון, לקבל את ההמלצה לטיפול בחולה. הרופא תפקידו לסקור בפניו את כל האופציות הטיפוליות לרבות הדבר הזה.
- דובר : לא הבנתי מה את אומרת, X.
- דובר : אני אומרת שאיך האדם ידע? האדם לא ידוע לבד.

דובר : ידע על מה, על קיומה של התרופה?

דובר : תרופה זו או אחרת שמתאימה למצב שלו. הוא חייב ללכת בסיטואציה כזאת לרופא אורולוג, שיודע לטפל, לתת לו את העצה הנכונה ולהפנות אותו למה שיעזור לו. אז אני מסכימה איתך כן, מעבר למה שאמרת, אני מסכימה עם חלק גדול ממה שאמרת, אבל מעבר לזה אני מסכימה גם לעובדה שזה כאילו הסתכלות על נקודה מסוימת, פתרון חלקי בעולם שלם של טיפולים שמדברים על חוסר תפקוד מיני. חוסר תפקוד מיני יכול להיות בהרבה מאוד, ויש הרבה מאוד שיטות שמתחילות בטיפולים שהם טיפולים פסיכולוגיים וטיפולים התנהגותיים אחרים, וטיפולים פיזיולוגיים וכולי וכולי. אני לא יודעת איפה זה עומד בתוך כל הדבר הזה.

דובר : אני אומרת למה לפסול את זה מראש, זאת אומרת, למה להוריד את זה?

דובר : לא פוסלים, אבל מבחינת העדיפויות זה, האנשים בשטח מביעים בזה חוסר אמון מאוד מאוד גדול, הם מדרגים את זה הכי נמוך שאפשר.

דובר : השאלה אם החוסר אמון הגדול הוא בגלל איזושהי תפיסה מסוימת של התחום הזה לעומת תחומים אחרים.

דובר : אין שום בעיה לבדוק את זה. באמת, אין שום בעיה לבדוק. אנחנו ניצור איתם קשר. X כבר פנתה, לא קיבלנו מהם תשובה. אני מציעה ככה, אני מבינה שבסך הכול מסתמן שהדירוג הוא נמוך פה. אנחנו פנינו אליהם, אנחנו נעדכן אתכם בתשובה שלהם. במידה ותחשבו שאחרי התשובה שלהם יש מקום להעלות את זה, אז פשוט נעלה את זה בדירוג, נעשה עוד דיון. אנחנו חוזרים אליכם עם כל העדכונים. תוך כדי העדכונים חברים יכולים להעלות, להוריד, לעשות מה שרוצים, בסדר?

דובר : אפשר לעשות rewind רגע? רציתי לעשות rewind, רק משהו, שאלת הבהרה, כשדיברנו על ADHD. כלומר, התרופות שניתנות והכול, זה מלווה גם בטיפול התנהגותי, כשמחשבים את הסל? כאילו, תרופה בפני עצמה, לא ביחד. זו שאלה אחת. והשאלה השנייה, כשדיברנו על ה-Cipro עם הסטרואידים, זה היה לאוטיטיס אקסטרנה או אינטרנה?

דובר : גם וגם.

דובר : כן, כי לאקסטרנה, לפי האבחנות ראיתי שכן מומלץ, לאינטרנה, ואם יש נקב, ההמלצה לפי ה-guidelines, קראתי קצת ב-up to date,

דובר : את מדברת על הנאומיצין?

דובר : לא על החלופה, אני אומרת על הטיפול הטופיקל. אז אם יש נקב ויש אוטיטיס מדיה, לפי ההנחיות כתוב, מעדיפים טיפול per os ולא טיפול טופיקלי, במקרים האלה, לפי התוכניות.

דובר : דווקא ההיפך.

דובר : זה ב-up to date כתוב. כאילו, ההנחיות שלהם.

דובר : בהתייחס לתכשיר הזה או שמעדיפים טיפול per os בגלל שאין להם תכשיר אחר?

דובר : לא, לא, זה ההנחיות. כי כשיש אוטיטיס אקסטרנה, הם אמרו כן יש להם העדפה על ה-Cipro, הסטרואידים, על פני דברים אחרים, כאילו, טיפול טופיקל, וגם סיסטמי במקרים הקשים. אז הם הבדילו בין אוטיטיס מדיה לאוטיטיס אקסטרנה.

דובר : גם באוטיטיס מדיה בילדים, דווקא הם בעד לא לתת אנטיביוטיקה סיסטמית, יש יותר נטייה דווקא לא לתת סיסטמית אלא דווקא לטפל.

- דובר : כן. אני אומרת מה שאני ציטטתי, זה מה-up to date, מה שקראתי כרגע.
- דובר : אנחנו פונים לזיהומולוגים, נקבל תשובה. בכל מקרה זה חוזר לפה. אני חוזרת עכשיו לגבי התכשיר הזה, איך אתם רוצים לדרג אותו?
- דובר : B7.
- דובר : B7, ואנחנו נעשה פנייה לאורולוגים ונבין את הזה.
- דובר : B7? איכות חיים.
- דובר : B7 ביחס למה?
- דובר : זה לא עניין של ביחס, זה עניין של דירוג. כשאתה אומר בדיקת עלויות זה ביחס. אתה יכול גם לדרג B7 בלי בדיקת עלויות.
- דובר : אחלה, A8.
- דובר : A8, בסדר. אנחנו פונים לאורולוגים לברר את הדירוג הנמוך שלהם. טוב, אוקיי, חבר'ה בואו, אנחנו ממשיכים הלאה. זהו X, יש עוד משהו? תודה רבה X, X את חוזרת אלינו? אוקיי, אז X חוזרת אלינו עם Idefirix. לחולים שמועמדים להשתלת כליה. עמוד,
- דובר : עמוד 701.
- דובר : תודה רבה.
- דובר : אז החומר הפעיל הוא Imlifidase, שהוא רשום כמתן של דה-סנסיטיזציה או תת רגישות, בחולים מבוגרים רגישים מאוד שמיועדים להשתלת כליה, שיש להם cross-match חיובי מול תורם שנפטר. חולים רבים שסובלים ממחלת כליות סופנית עשויים להיות מטופלים בדיאליזה תוך כדי המתנה להשתלת כליה, דבר שיכול להיות בעל השפעה שלילית משמעותית על הבריאות ואיכות

החיים. אנשים שמוגדרים כקשים מאוד, (לא ברור, רעש רקע) על תאי הדם הלבנים, ה-HLA, זה נובע מחשיפה לאנטיגנים זרים, מגוון אפשרויות כמו דרך עירוי דם, הריון או השתלה קודמת. עבור חולים כאלה קשה מאוד למצוא כליה מתאימה להשתלה בגלל הסיכון לדחיית הכליה, והם מחכים זמן רב. כיום אין טיפולים שמאפשרים ספציפית לדה-סנסיטיזציה ל-HLA. נהוג להשתמש בטיפולים כגון אימונוגלובולינים, החלפת פלסמה או רידוקסימאב. טיפולים כאלה משתמשים במרכזים מסוימים בארצות הברית ובאירופה, אבל היעילות שלהם מוגבלת והמשך ארוך. במקרים שבהם לחולה יש רמה נמוכה של נוגדנים ספציפיים לתורם, עוברים 2 עד 4 סבבים של טיפולי דה-סנסיטיזציה, וחולים עם רמת ריגוש גבוהה צריכים לעבור הרבה יותר סבבים ושימוש במספר גדול יותר של תכשירים על מנת להיפטר מהנוגדנים, ולמרות זאת הם לא תמיד מצליחים לעשות דה-סנסיטיזציה. בנוסף, מדובר בטיפולים יקרים, ארוכים, שנעשים לאורך תקופה. הם חושפים את החולה לזיהומים, אם יש להם מערכת חיסונית חלשה. במקרה של השתלות מן המת, השיטות הקיימות הן לא יעילות בשל הזמן הקצר שבו ניתן להשתיל את השתל. מכיוון שהשתלה מן המת דורשת דה-סנסיטיזציה מהירה, שלוקחת שעות, בעצם אז רוב המחקרים שנעשה עד היום התמקדו בהשתלות מן החי. כאן מדובר בטיפול שמאפשר הפיכת הצלבה חיובית לשלילית אצל חולים מרוגשים מאוד, על ידי כך שהוא מבקע אנזימטית את נוגדני ה-IgG ומוריד את רמתם בדם המועמדים להשתלה ל-0, ומאפשר להם בעצם לעבור את ההשתלה. כיום, מלבד ה-Imlifidase אין טיפולים מאפשרים שמיועדים לאפשר השתלת כליה מן המת לחולים כאלה שהם מרוגשים מאוד. אז ה-Imlifidase הוא ציסטאין פרוטאז, ממקור של סטרפטוקוקוס פיוגנס, שמיוצר (לא ברור), אצל חולים שטופלו בתכשיר ראו שרמות הנוגדנים כנגד אתר ה-HLA ירדו משמעותית לאחר

הטיפול, 6 שעות לאחר הטיפול. ולאחר ההשתלה ה-IgG מסוננת מחדש והרמות שלו מתחילות לעלות בדם החל משבוע-שבועיים אחרי הטיפול. המחקרים, אפשר לראות אותם בעמוד 704 ומעלה, הם מחקרי פאזה 1 עד 2, שהתבצעו סך הכול ב-46 חולים שגויסו. מוצגים מחקרים בקבוצות שונות של חולים מרוגשים מאוד, ובאורכי זמן שונים. ניתן לראות שברוב הגדול של החולים, ההצלבה החיובית הפכה לשלילית, וברוב החולים רמת הנוגדנים נגד השתל, ה-TSA, ירדה מתחת לרף, כך שניתן היה להשתיל. בשישה חולים שהיו במעקב התרחשה דחיית שתל, חלקם איבדו את השתל מכל מיני סיבות. בעצם בסופו של דבר לאחר שנתיים במעקב ארוך טווח של 29 מתוך ה-46 חולים, שרידות החולים ושרידות השתל עמדו על 91%. ל-92% מהחולים היו תפקודי כליות מעל 30%, כשהמוצע של ה-eGFR היה 61%. הנתונים כיום הם של 3 שנים, רואים אותם בעמודים 711 ו-712, ממחקר חדש של X ז'למן ועמיתיו. לאחר 3 שנים סך הכול שרידות החולים ושרידות השתל היו גבוהים. 84% הישרדות שתל, 90% הישרדות חולים, וממוצע ה-eGFR היה 55. וזה ב-21 חולים שבהם השתל תפקד. כיום נשארו בין 17 ל-19 חולים מרוגשים מאוד, שעבורם היו נתוני 3 שנות מעקב, עם כליה מושתלת פונקציונלית. מדובר עדיין בתוצאות ביניים כי המעקב נמשך 5 שנים.

דובר : אוקיי, אז זה תוצאות ביניים. בואי ניגע ברישום.

דובר : רגע, לא הבנתי, זה טיפול חד פעמי?

דובר : זה חד פעמי, כן. חד פעמי לפני השתלה, 6 שעות לפני.

דובר : זה טיפול באשפוז?

דובר : כן.

דובר : מבחינת העולם, התכשיר הזה אושר על ידי ה-NICE. הוועדה הגיעה למסקנה שהערכת העלות-תועלת הסבירה ביותר תצטרך להיות פחות מ-30 אלף לירות שטרלינג לכל איש שמושג. התכשיר נרשם בארץ, הוא נרשם במדינות האיחוד האירופאי כתרופת יתום ועל תנאי בשל חשיבות התכשיר.

דובר : זאת אומרת, החברה צריכה להעביר נתונים נוספים, והרישום הוא רישום conditional.

דובר : כן.

דובר : אבל בארץ הוא כבר רשום.

דובר : בארץ הוא רשום, אני לא זוכרת אם הוא גם conditional או לא.

דובר : FDA עוד לא רשם. ה-guidelines של ה-European society for organ transplantation working book, הם כותבים שהוא highly promising new strategy that deserves further investigation.

דובר : זאת אומרת טכנולוגיה חדשה ומבטיחה אבל דורשת המשך מחקר.

דובר : נראה לי אפשר להגיע לשלב האיגוד, האיגוד בעצמו ממליץ להמתין ליותר ניסיון בעולם.

דובר : כן, האיגוד נתן לו דירוג נמוך של 3 מתוך 3, כשבעצם הם כותבים שבאשר לתועלת הקלינית נראה שעשויה להיות כזאת, הוא הוכיח יעילות רבה ואפשר למנוע תחייה מיידית. יחד עם זאת, לאחר פרק זמן קצר של כחצי שנה, כ-38% מהמטופלים חוו דחייה משמעותית של השתל. תוצאות מעקב של 3 שנים הוצגו עבור כ-21 מטופלים בלבד, eGFR ממוצע של 55, שזה תפקוד שתל בינוני. המקובלות, זה מידע מצומצם מאוד שלא עולה על חולים בודדים, כ-3-4 בעולם, אז הם נותנים דירוג 4, וחשיבות הכללה, גם דירוג 4. הם

חושבים שצריך לעקוב אחר השימוש העולמי בתכשיר ולדון שוב לאחר שמצטבר מידע עולמי.

דובר : וצריך להזכיר שוב שיש שני מחקרים שמגייסים עכשיו חולים לגבי זה, אחד פאזה שלישית שאמור להסתיים בסוף 2024, ועוד מחקר נוסף שאמור להסתיים בסוף '23.

דובר : נכון, יש מחקרים בעולם שעדיין קורים.

דובר : לאור כל זה, נמתין.

דובר : לאור כל זה יש מקום להמתין, לאסוף עוד מידע. אני רוצה ש-X רוצה עוד לדבר.

דובר : כן, והתפלאתי גם שנה שעברה. זו תרופה מהפכנית, כלומר, יש לנו חולים שאין להם שום אופציה אחרת. זמן המתנה להשתלה בחולים האלה זה מעל 10 שנים. כלומר, אם יתמזל מזלם תוך שנה ימצאו את התורם, ואם לא יתמזל מזלם הם יכולים לחכות 10, 12, 15 שנים בדיאליזה, כשהם שורפים את כל ה-access שיש להם בדרך. עכשיו, אני מתייחסת לזה כתרופה מחקרית, אבל בארץ חייבים, כי לא יכולים להמשיך להגיד "אין לנו ניסיון". התרופה רשומה בארץ, לדעתי צריך לעודד להתחיל לקבל ניסיון בתרופה הזאת במקרים מיוחדים, וגם בהשתלה מהמת. אז החברה צריכה להעמיד את זה, אנחנו נצטרך יותר ניסיון בארץ, כי יש unmet need התרופה הזאת היא לא רק התרופה עצמה, הפרוטוקול כולל גם IVIG ורידוקסימאב, כלומר זה סל, זה פרוטוקול. וסטנלי ג'ורדן הוא מוביל את זה בעולם, וברור שאין הרבה אנשים שיש להם ניסיון. ניסו את זה, דרך אגב, גם בהתוויות אחרות, במחלות אוטואימוניות, וכנראה שזה, זה הורס אימונוגלובולינים בצורה לא ספציפית, אז בין היתר גם את ה-Antibodies .non-specific autoantibodies, לא auto.

- אז אני קוראת מכאן שכן יתחיל ניסיון בארץ, ולאחר מכן גם שם, ואולי עד לשנה הבאה יהיה לנו ניסיון גם מהארץ.
- דובר : הלוואי.
- דובר : אה, אז את לא בעד להעלות את זה.
- דובר : כרגע לא, לדעתי היא עדיין בשלב מחקרי.
- דובר : את אומרת B6?
- דובר : B7.
- דובר : לא, לא B7, אין חלופה, אין B7.
- דובר : B6.
- דובר : זה לא צריך חלופה.
- דובר : אז זה לא B7.
- דובר : זה לא כזה חשוב אם זה B6 או B7.
- דובר : B6 בידיעה שיש לזה פוטנציאל אדיר, נעקוב אחרי זה.
- דובר : אני בעד A8 לתרופה הזאת, דרך אגב, יש פה משהו אמנם על מספר קטן, אבל,
- דובר : אין, אין. מחקרים בדרך, הרישומים בעולם או לא קיימים או conditional, כולם אומרים שצריך לאסוף מידע.
- דובר : B7.
- דובר : בעיני זה פחות מ-B7, אבל אם חשוב לכם שזה יהיה, אם אתם חושבים שזה B7, אני אצטרף.

- דובר : B7 זה לא מתאים כי אין חלופה.
- דובר : זה באשפוז, אני רוצה להעיר לגביה אלמנט הזה. זו תרופה שנראית לפחות כרגע בהתוויה המבוקשת, היא רק באשפוז בהשתלה מן המת. יש VRG להשתלת כליה, שבתי החולים יבקשו לשנות אותו.
- דובר : גם זה נכון.
- דובר : זו שאלה נוספת, באמת זה במסגרת הסל של השתלת כליה, למה,
- דובר : אפשר להסתכל על זה כאשפוז יום.
- דובר : לא, הם מקבלים תעריף גלובלי, והם צריכים להכניס את זה תחת התעריף הגלובלי.
- דובר : זה 6 שעות לפני השתלה, זה לא אשפוז יום.
- דובר : צריך לשנות את זה, אבל כרגע זה B7, זה לא עולה להמשך דיון, אנחנו נבדוק את זה בלי קשר.
- דובר : תתרגמי רגע B7, עוד פעם.
- דובר : זה אומר שהדירוג מבחינת ציון שלו הוא 7, היא לא הקבוצה של הטכנולוגיות הכי חשובה להכליל בסל, קבוצה בעלת חשיבות בינונית, והציון שלה הוא 7 מתוך 10. זה B7, זה המשמעות. זה שהרבה פעמים מחברים את זה עם בדיקת עלויות, זה אפשרי אבל זה לא מחייב.
- דובר : ככה אני יודע את זה, אוקיי, תודה.
- דובר : טוב, אנחנו עוברים לנפרולוגיה. X מצטרפת אלינו. תודה רבה X. X, אנחנו מתחילים בעמוד 727?
- דובר : כן.

דובר : אוקיי, בבקשה.

דובר : התכשיר הראשון שנדבר עליו, יש לנו ארבעה תכשירים בתחום הנפרולוגיה, כל אחד בהתוויה קצת שונה. נתחיל ב-Kerendia, עמוד 727. החומר הפעיל Finerenone, מותווה לטיפול בחולים עם מחלת כליה כרונית שקשורה בסוכרת סוג 2. אתם רואים בחומר את ההתוויות המבוקשות, גם את הבקשה היותר רחבה בהתאם להתוויה הרשומה, שזה ל-CKD שלב 3 ו-4 עם אלבומינוריה בחולי סוכרת סוג 2, או בקשה קצת יותר מצומצמת, כאשר מוגדרים גם רמות eGFR, רמות אלבומין, וגם שמדובר בנוסף לטיפול הקיים. מחלת כליה כרונית, קצת על המחלה, מחלה פרוגרסיבית, תהליך בלתי הפיך של ירידה בקצב הסינון הכלייתי, ה-GFR, שמביא באופן הדרגתי לפגיעה ביכולת הכליה לפנות פסולת מהגוף ולשמור על משק הנוזלים ועוד תפקודים של הכליה נוספים. הסיבות יכולות להיות שונות, על רקע סוכרת, יתר לחץ דם, הפרעות מבניות, גלומרולונפריטיס, וכולי. ה-DKD - Diabetic Kidney Disease, נפרופתיה סוכרתית, היא סיבוך של מחלת הסוכרת או סוג 1 או סוג 2, ושמירה על איזון של רמות הגלוקוז בדם, שמירה על אורח חיים בריא, יכול למנוע או לדחות את הפגיעה הכלייתית בחולי הסוכרת. אבל ללא קשר למחלת הרקע, המאפיינים של CKD הם דומים, הם כוללים עלייה בלחץ התוך גלומרולרי, היפרפילטרציה, אלבומינוריה, הם מניעים מנגנוני הרס בכליה, יש תהליכי דלקת, פיברוזיס ונזק טובולרי. הפגיעה הכלייתית יכולה להתבטא בבצקות, הפרעה באיזון לחץ דם, עלייה בהשתנה, איבוד תאבון, עייפות, בלבול, כמובן חלבון בשתן. כאשר הרמות של ה-eGFR מפורטות לכם בחומר. אנחנו מדברים על, בעצם פגיעה כלייתית יכולה להיות גם הפרעה בקצב הסינון, ירידה בקצב הסינון, וגם הופעה של חלבון בשתן, כאשר בשלב של CKD-5 מגיעים לטיפול בדיאליזה או השתלת כליה. בישראל נכון לדצמבר 2021 היו כמעט 7000 מטופלים

בדיאליזה. מטרת הטיפול בחולים עם פגיעה כלייתית היא להאט את ההידרדרות של המחלה, להפחית את סיבוכי המחלה, שהם אנמיה, היפרקלמיה, ועוד, ולשפר איכות חיים ולמנוע או לעכב הגעה לדיאליזה. הטיפול התרופתי כיום שהוכח וידוע, הם מעכבי מערכת הרנין-אנגיוטנסין, יחד עם איזון בלחץ הדם והפחתה בצריכת המלח, שאלה תכשירים ממשפחת ה-Angiotensin Converting inhibitors, ACE, או angiotensin 2 receptor blockers, וזה טיפול שהוא קבוע אלא אם כן יש איזושהי קונטרה-אינדיקציה, הוכח כמאט את ההידרדרות ומשפר תוחלת חיים. במקביל מומלץ על טיפול במטפורמין או ספח של טיפול אנטי היפר-גליקמי, ולאחרונה, בשנים האחרונות נוספו לנו תכשירי משפחת ה-SGLT2, שהוכחו כיעילים בהגנה הכלייתית, על הכיליה, גם בחולי סוכרת וגם בחולים עם פגיעה כלייתית ללא סוכרת. תכף נגיע גם לתכשיר הבא, שהוא מהמשפחה הזאת. בנוסף, יש תכשירים שהם אנטגוניסטים סטרואידליים, MRA, הספירונולקטון או האפארנון, הם לא מומלצים לחולי כליה עם סוכרת סוג 2. התכשיר הזה, החומר הפעיל Finerenone הוא אנטגוניסט סלקטיבי לא סטרואידלי, לרצפטור המינרלקורטיקואידי. חסימה של הרצפטור על ידי Finerenone מונעת את הספיגה מחדש של נתרן ואת פעילות היתר שלו בתאי האפיתל. הוא סלקטיבי ופוטנטי לרצפטור המינרל הקורטיקואידי, ללא אפיניות לאנטרוגן, פרוגסטרוגן, אסטרוגן ורצפטורים גלוקואידים. מחלת כליה סוכרתית היא עם פרוגנוזה לא טובה, עם עלייה בסיכון לתמותה בתחלואה משמעותית, יותר בחולי סוכרת מאשר בחולי כליה אחרים, והם ממשיכים להידרדר ככל שהמחלה מתקדמת ומחמירה, ולכן יש צורך בהוספה של טיפולים נוספים, מנגונים משלימים, כדי להאט את התקדמות המחלה ואת הסיבוכים. מבחינת ההוכחות ליעילות, יש

שני מחקרים גדולים שנעשו, שבדקו את התרופה, וגם בהמשך מוצג לכם מחקר שמסכם את התוצאות של שניהם. המחקר הראשון הוא FIDELIO, DKD.

דובר : איזה עמוד זה?

דובר : 729.

דובר : מחקר פאזה 3, רב מרכזי, בינלאומי, כפול סמיות, עם 5734 חולי סוכרת סוג 2 ומחלת כליות כרונית. בקריטריונים שהוגדרו פה לפי רמת יחס קריאטינין וקצב סינון גלומרולרי. המעקב אחריהם היה חציון של שנתיים וחצי, קצת יותר, כאשר ה-head point הראשוני היה תוצא משולב של הגעה לאי ספיקת כליות או ירידה מתמשכת של 40% של eGFR ביחס לבסיס, או מוות על רקע כלייתי. והתוצאים המשניים היו תוצאים קרדיו-וסקולריים, כשאר במחקר הבא שנראה, זה ה-FIDELIO, כשנגיע ל-FIGARO, אז הפוך, התוצאים הראשוניים הם הלבביים. ההשוואה היא לפלצבו, וכמובן שזה ניתן בנוסף לכל הטיפול הקיים, כאשר הם פורטים לכם את התכשירים שהם טופלו בהם בתוך הסעיף של אוכלוסיית הנבדקים יש את מאפייני הבסיס של אוכלוסיית המחקר, הם טופלו במעכבי ACE, הרבה מעכבי ARBs, משתנים, כל הטיפול, כל החבילה של חולי כליה. מבחינת התוצאות, הושג hazard ratio של 0.82 בתוצא הראשוני, זה הבדל של 17.8% ב-Finerenone לעומת 21.1% בפלצבו. שוב, אני מזכירה, פלצבו זה לא כלום, זה כל התרופות האחרות. זה מחקר שפורסם ב-New England ב-2020. בהגעה ל-secondary end point הייתה hazard ratio של 0.86, שזה התוצאים הקרדיו-וסקולריים, ויש גם פירוט בחומר של כל סעיף בנפרד, כשהיחיד שהוא לא השיג מובהקות סטטיסטית היה מוות על רקע קרדיו-וסקולרי. סליחה, יש שניים, וגם שיעור אשפוז בשל אי ספיקת לב. במחקר הזה הם לא הוכיחו מובהקות, אבל במחקר הבא כן. ביצעו תת אנליזה

על אותם החולים, כאשר 4.6% נטלו תכשירי SGLT2 בבסיס, אני מציינת את זה מכיוון שבאותו זמן שהמחקר פורסם ב-2020, התכשירים האלה רק, משפחת ה-SGLT2 הייתה, ההוכחות עבור התועלת שלה ב-CKD היו די בתחילתן, ולכן אין פה איזשהו שימוש נפוץ מאוד ב-SGLT2, מה שהיום כן קיים. היום זה ב-guidelines וזה קו טיפול.

דובר : רגע, הם עשו sub-group analysis רטרוספקטיבי?

דובר : כן.

דובר : מה רצו?

דובר : בגלל שהם רצו לראות אם ה-SGLT2, אם חולים שטופלו ב-SGLT2, אם הייתה איזושהי תועלת שונה בתכשיר הזה של ה-Finerenone.

דובר : ומה מצאו?

דובר : ההשפעה הייתה זהה מבחינת ה-primary end point, כן היה פחות היפרקלמיה בחולים שטופלו ב-SGLT2, כי התכשיר הזה גורם על אשלגן. וגם עוד אנליזה רטרוספקטיבית של קבוצה על אותם נתונים מהמחקר של FIDELIO, הראתה שלא הייתה השפעה על התוצא הכלייתי, על המובהקות שלו, כשעשו חיתוך לפי (לא ברור) או לפי חולים שטופלו באינסולין. המחקר השני נקרא FIGARO, גם כאן קבוצת חולים מורכבים, חולי כליה עם מחלה מתקדמת, 7437 חולים נכללו, מעקב של 3.4 שנים, והתוצא הראשוני היה הגעה לאחד מהמקרים הבאים, מוות על רקע קרדיו-וסקולרי, אוטם שריר הלב שאינו קטלני, שבץ שאינו קטלני או אשפוז בשל אי ספיקת לב. גם כאן השוואה לפלצבו, והגעה לתוצא הראשוני שאמרתי עכשיו היה ב-hazard ratio 0.87, ב-12.4% Finerenone הגיעו לתוצא ראשוני לעומת 14.2% בפלצבו. ההפחתה

הייתה מובהקת, ב-13%. אוקיי, אני אעבור למחקר של ה-Fidelity, הוא בעצם כלל את כל החולים, זה 13 אלף חולים, מעקב חציוני של 3 שנים, ואפשר לראות שההגעה לתוצא הקרדיו-וסקולרי משולב, וה-hazard ratio של 0.86, הגעה לתוצא הכלייתי המשולב, שפה התוצא הכלייתי היה יותר מחמיר, הייתה ירידה עקבית של 57% ב-GFR לאורך 4 שבועות, כשבקודם זה היה 40%, וכאן ה-hazard ratio עמד על 0.77. מבחינת תופעות לוואי חמורות השיעור היה דומה, כ-30%, והפסקת טיפול בשל היפרקלמיה היה 1.7% ב-Finerenone לעומת 0.6% בפלצבו.

דובר : האם פה כן היה SGLT2?

דובר : ה-Fidelity הוא מאגד את שני המחקרים, גם ב-FIGARO, במחקר הקרדיו-וסקולרי, היו חולי SGLT2, מספרים קטנים, 8.4%. אז זה מבחינת העדויות המדעיות. כן יש בחומר, מופיעה לכם סקירת Cochrane שהיא עדכון של סקירות קודמות מ-2009 ו-2014, זאת נעשתה ב-2020. היא עדיין לא כללה את הנתונים מה-FIDELIO וה-FIGARO, היא כן הראתה את היעילות של, בצעם נבדקה ההשפעה של הוספת אנטגוניסט לאלדוסטרון, בדקו את כל הסקירה, שיטתית. ונמצא לגבי התוצא הכלייתי, הפחתה בהפרשת חלבון, הפחתה ב-eGFR, לחץ דם סיסטולי, בהשוואה לפלצבו או לטיפול הקיים. ומסקנת החוקרים הייתה כי השפעת אנטגוניסט לאלדוסטרון הניתן בנוסף ל-ACE או ARBs, הסיכון למוות, אירוע קרדיו-וסקולרי מז'ורי, או אי ספיקת כליות אינה וודאית, אנטגוניסטים לאלדוסטרון עשויים להפחית אוטואינוריה, eGFR ולחץ דם סיסטולי במבוגרים עם CKD קלה עד בינונית, אך עלולים להגביר את הסיכון להיפרקלמיה, פגיעה כלייתית חריפה (לא ברור). מבחינת היתרונות של הטיפול, הוא פועל במנגנון לא סטרואידלי, כפי שציינתי, הוא סלקטיבי

לרצפטור MR, פוטנטיות גבוהה ופרופיל בטיחות נסבל טוב. בעמוד 734 בחלק של הבטיחות, יש אנליזה פוסט-הוק על הנתונים מתוך ה-FIDELIO לגבי היפרקלמיה, אז באמת נמצא ש-Finerenone הוא גורם עצמאי הקשור בהיפרקלמיה, ולא מושפע מהטיפולים האחרים שניתנו, וניתן לצמצם את התופעה על ידי ניטור רמות אשלגן ושימוש באסטרטגיות המתאימות לניהול היפרקלמיה. ולכן גם באזהרות רשום גם לנטר רמות אשלגן. אני מתקדמת, מבחינת הניסיון בארץ, התכשיר מצוי בהליכי רישום. קיבלנו התייחסות של ד"ר X,

דובר : הליכי רישום זה אומר שזה נמצא, הדיון נמצא על תנאי כרגע. זה עוד לא עבר את השלב הקריטי, ואנחנו נעדכן בהמשך.

דובר : מבחינת ציטוט מחוות דעת בארץ, ד"ר X שלחה את ההתייחסות שלה, יש לה את הניסיון מהמחקר, אז היא רושמת, "במסגרת השתתפותי במחקר ראיתי את התועלת של הטיפול ב-Finerenone במו עיני. היה ברור אילו מטופלים מקבלים Finerenone ואילו מקבלים פלצבו. מניסיוני הקליני הוא טיפול טוב מאוד ואני מקווה שמטופליי יזכו לטיפול בתרופה ממנה יוכלו להפיק תועלת רבה, ואין אותה כיום בשוק." הייתה השתתפות רחבה של מרכזים רבים בארץ במחקרי פאזה 3 של התכשיר הזה, אז כן יש ניסיון מצטבר בישראל. בארצות הברית התכשיר רשום משנת 2021, וגם באירופה הוא אושר בפברואר 2022. מבחינת קווים מנחים, בעמוד 735 באמצע מופיעות לכם ההנחיות של ה-KDIGO, מצוטטת פה הטיוטה, למרות שהם ממש לפני כמה ימים כבר פרסמו את המסמך הסופי, אבל הם לא שינו את החלקים האלה, אז ככה שאפשר להישען על זה בבטחה. הם ממליצים על אנטגוניסט לרצפטור מינרלקורטיקואידי לא סטרואידלי לחולים עם eGFR 25 ומעלה, עם ריכוז אשלגן תקין בסרום ואלומינוריה. למרות מינון מירבי נסבל של מעכבי ACE או

ARBs. וגם מזכירים פה את SGLT2 שדיברנו קודם, קו ראשון. הם צריכים לבוא לפני התכשיר הזה, לפני ה-MRA. כמו כן, פורסם, הכול ממש חם מהתנור, באוקטובר '22, זה אפילו לא הספיק להיכנס לכם לספרים, יש מסמך קונצנזוס שפורסם על ידי האגודה האמריקאית לסוכרת, שמדבר על Fenerenone כהמלצה לחולי CKD עם סוכרת סוג 2, למניעת מחלות קרדיו-וסקולריות והידרדרות כלייתית.

דובר : אבל לבד או בנוסף לטיפול הקיים?

דובר : זה קו נוסף.

דובר : זה תמיד בנוסף.

דובר : זה תמיד בנוסף? זאת אומרת, במחקר כשכתוב Fenerenone לעומת פלצבו,

הפלצבו פה זה הטיפול הקיים הרגיל, וה-Fenerenone זה יחד עם זה.

דובר : נכון.

דובר : אבל זה קצת שונה מהטיפול שאנחנו נותנים, כי שיעור האנשים שלוקחים

SGLT2 הוא מאוד נמוך שם, ואנחנו נתנו את זה, אני מאמינה שבגלל שאצלנו

זה בסל, זה יותר מאשר בקבוצה הזאת.

דובר : המחקר התנהל בזמן שה-SGLT2 תפסו את המעמד שלה.

דובר : אבל איך הטבלה הזאת מסתדרת עם המספרים, רק כדי להבין, איך הטבלה

בעמוד 732, שמראה הבדלים די זניחים, לדעתי זה זניח, תגידו לי אם אני

טועה.

דובר : כי לקחו 15 אלף חולים.

- דובר : לא, על 12.7% לעומת 14.4, נכון? זה ההבדל שאנחנו רואים פה. ואז למטה רשום שהפחתות של 23%.
- דובר : 32% כי זה יחסי, זה לא מוחלט.
- דובר : זה הפחתה יחסית.
- דובר : אתה ב-Fidelity, כן?
- דובר : סליחה, אז תסבירי לי.
- דובר : מחקר Fidelity יש לו עוצמה יותר גדולה מכיוון שהוא לקח את שני המחקרים יחדיו, אז זה 13 אלף נבדקים.
- דובר : מה שאתם אומרים, שהפער בין 12.7 ל-14.4 לצורך העניין בפלצבו, הוא פער משמעותי.
- דובר : כן, מובהק.
- דובר : סטטיסטית.
- דובר : לא, סטטיסטית מובהק זה אני קורא, השאלה אם זה פער שמצדיק, זה משמעותי, זה כמעט 2% פחות.
- דובר : שזה המון?
- דובר : זה לא רע.
- דובר : כן?
- דובר : כן.
- דובר : בנוסף לכל הטיפולים שהם מקבלים, כן.
- דובר : בפלצבו כאילו יש כבר 14.5.

- דובר : כי זה מוריד לך ב-, זה הרבה.
- דובר : גם התוצאים הם לא תוצאים רכים, זה תוצאים של תמותה ותחלואה.
- דובר : זה לא יריד בחלבון בשתן, אנחנו מדברים על מוות.
- דובר : תוצאה משמעותית.
- דובר : אוקיי.
- דובר : היינו ב-guidelines. יש עוד קווים מנחים, באמת הכול עודכן ממש לאחרונה בשל ההתפתחויות שהיו בתחום הזה. גם ההנחיות של ה-AACE '22 שמופיעות לכם בחומר, וגם ההנחיות של ה-ADA, פחות או יותר כולם מתכנסים לאותן, הכוונה לאותו מקום של ה-MRA הזה החדש. מבחינת מימון ציבורי התכשיר חדש,
- דובר : בואי תגידי מה ה-guideline האחרון שפורסם.
- דובר : אני חושבת שהכי, אולי X תוכל להוסיף, אבל הכי משמעותי זה המשולב של ה-KDIGO וה-ADA ביחד, כי זה גם איגוד של סוכרת וגם איגוד של כליה.
- דובר : באיזה עמוד זה?
- דובר : זהו, זה לא מופיע לכם בחומר, אבל אנחנו נוכל להעביר לכם את זה. מה שכן, זה מאוד דומה למה שיש לך ב-735 באמצע, ב-KDIGO, שהוא מופיע כטיוטה אבל זה כבר מסמך שפורסם המסמך הסופי, שהוא מדבר על eGFR 25 ומעלה, חולים שחייבים להיות עם אשלגן תקין, כיוון שזה עושה היפרקלמיה, ואלבומינוריה, למרות מינון מירבי נסבל של ACE או ARBs, ומטופלים גם ב-SGLT2 אם אפשר.

דובר : אני חושבת שכולנו משוכנעים בחשיבות של זה ובתוצאות הטובות והמרשימות שיש פה. נמשיך הלאה.

דובר : מבחינת איגודים מקצועיים אני רק אסכם שם, בעמוד 769, קיבלנו התייחסות משלושה איגודים, האיגוד לנפרולוגיה ויתר לחץ דם בישראל דירג את התכשיר במקום הראשון מתוך 6, יש לו שני תכשירים במקום הראשון, אז זה אחד מהם. הם מסבירים ומנמקים את החשיבות של תוספת של התכשיר לקבוצת החולים הזאת. הם אומרים, התוצאות המעודדות של המחקרים מגדילים את היצע הטיפולים היעילים ב-DKD ומעניקות אפק אופטימי למטופלים. במידה ונתרגם אותן לקליניקה ניתן יהיה לחזות בשינוי חיובי בפרוגנוזה כלייתית וקרדיו-וסקולרית לחולים עם DKD, על ידי האטת ההידרדרות ב-eGFR בערכים דומים לאוכלוסייה הבריאה המתבגרת. המועצה הלאומית לסוכרת והאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה, התעדוף שלהם היה מקום 6 מתוך 16, והמועצה הלאומית לבריאות הקהילה דירגה את התכשיר במקום השני, יש לנו קבוצה של תכשירים במקום שני, מתוך 30. זהו.

דובר : אוקיי, X בבקשה.

דובר : אני אתחיל, מרוב שזה יפה, יש פה כמה הערות. היסטורית, קרה פה דבר מעניין וייחודי, שבזמן שהמחקרים האלה התחילו נוספה קבוצת תרופות נורא יעילה, שזה SGLT2, שנכנסו כבר לסל ויש להם יעילות גדולה מאוד בדיוק במצב הזה. לכן, למרות התוצאות המרשימות, אני לא מתווכח, מרשימות, שוב, עם (לא ברור) כמו שאומרים, כי בסוף זה 17.8 לעומת 21, וב-15 אלף חולים זה משמעותי. יש 3% מ-15 אלף, שזה עשה בשבילם הבדל. לכן זה משמעותי, ולכן זה התפרסם, אני לא מזלזל בזה. עם זאת, זה היה ללא שהיה פאזה של איזושהי SGLT2. ואכן, בהנחיות בסוף הם הוסיפו את זה, מלאכותית, זה לא נבדק.

- דובר : זה עכשיו נבדק.
- דובר : ייבדק, עוד לא היה, אין לנו מאמר על השולחן. היום, כל רופא, כמוך, ובטח, אי אביא לך את המיקרופון, לפני שהוא ממליץ על התרופה הזאת הוא יעביר את החולה פאזה של איזשהו טיפול. ולכן בואו נהיה קצת זהירים. זה מחקרים טובים, זה שווה המשך חשיבה, ויחד עם זה יש פה פגם גדול שקרה במקרה, היסטורית, כבר שנתיים שנכנסה קבוצת תרופות מאוד יעילה לתחום הזה. ולכן צריכים לחשוב מה עושים עם זה. אם ואכן זה יאושר, ופה אני אסיים את הנאום, אם אכן זה יאושר חייבים יהיה להתנות את זה שהוא עובר קודם כל את כל ה-ARBs למיניהם, ואת ה-SGLT2 ואז לראות מי עדיין נותר, שיכול ליהנות מזה. שלושה מתוך מאה זה חשוב.
- דובר : תודה X, קודם כל, תמיד דברי חוכמה חשובים. יש שני דברים, אחד, מה שלא הוזכר כאן זה number needed to treat.
- דובר : 29, זה יפה.
- דובר : 29, שזה מעולה. נכון. ולמנוע Congestive heart failure זה 48.
- דובר : ראיתי, אבל לא אמרתי את זה כי זה חירב לי את הטיעון. אני צוחק.
- דובר : אז זה אחד. דבר שני, god is in the details, נכון? אלוהים זה בפרטים. ומי שהוביל את המחקרים האלה זה ג'ורג' בקריס, הוא נפרולוג מדהים, הוא חכם והוא יודע, יש לו חוש הומור והכול. הוא יודע, שכשרואים את הדבר הזה שהתפרסם בדיוק אחרי ה-SGLT2 inhibitors, זה מכה, כאילו, אנחנו נזלזל בתוצאות שלהם. אז מה הוא עשה? זה מה שלא נמצא בחומר אצלך, יש עוד מאמר שפורסם ב-ADT, ואמרו אוקיי, יש כאן אוכלוסייה, אז בואו נבדוק אם ה-inclusion-exclusion זה אותו דבר. כמובן שזה לא, יש הבדלים. ואז מתוך ה-FIDELIO DKD, שזה מחקר ענק, אמרו בוא ניקח את הקריטריונים שהיו ב-

CRIDANS, שזה המחקר הראשון שממש נתן לנו את ה-SGLT2 inhibitor, dapagliflozin, אני זוכרת, 10 באפריל 2019. זה היה מדהים. אנחנו לא שוכחים את התוצאות האלה. ואז לקחו אותה קבוצה, שזה אלבומינוריה מעל 300 עד 5000, ו-eGFR בין 30 עד 90. ואז מתוך ה-FIDELIO הצליחו 2291 ענו על זה מקבוצת הטיפול, ו-2328 ענו על זה בקבוצת הפלצבו. זאת אומרת, קבוצה גדולה, לא קבוצה קטנה של המחקר. ואז הסתכלו איך ה-hard outcomes היו בהשוואה ל-CRIDANS. והנה המספרים, hazard ratio ב-CRIDANS היה composite cardiorenal היה 0.7, גם היה בזה ב-FIDELIO 0.74. זה כבר לא ה-18%, זה כבר הרבה יותר. 0.74 kidney specific במקום ה-0.69 ב-CRIDANS יש לנו 0.69.

דובר : זה פורסם?

247

דובר : כן, ב-ADT 2021. עכשיו, ב-KDIGO זה מופיע. עכשיו, למה זה מוכן לי מול העיניים? כי אני נותנת את ההרצאה הזאת בקורס סוכרת כל שנה. אז כל שנה יש לי חידוש, וזה מה שמרגש אותי, שכל שנה יש לנו חידוש. אז אניב עצמי, את התוצאות של ה-Fidelity, הייתי ממש בדאון, כאילו, חשבתי שאנחנו נקבל תרופה מצוינת, אבל היא לא, מול ה-SGLT2 inhibitors זה היה רע מאוד. אבל הנה, עשו את האנליזה הזאת מול ה-CRIDANS עם אותה קבוצה. בגלל שהקבוצות היו שונות. אז הוכיחו שבעצם אם אתה לוקח בדיוק את אותה קבוצה, זה לא נופל בהרבה. הוא קצת פחות. למה זה חשוב? כי ה-diabetic kidney disease יש המון מנגנונים, והלוואי שיכולנו לטפל במנגנון אחד ופתרנו את הבעיה. אז אנחנו, ופה גם זה on top of, כלומר, להוכיח משהו add on זה מאוד קשה, והם כן הוכיחו. ושוב פעם, גם ב-Congestive heart failure וגם בעניין ה-Kidney. כלומר, התרופה הזאת יש לה מקום. היפרקלמיה,

1.6%, זה מינימלי לעומת הספירונולקטון. אז יש לנו תרופה מצוינת שהיא מתחלקת טוב בין הלב והכליה. ועכשיו הדבר האחרון, הרי SGLT2 inhibitor, ההנחיה של ה-KDIGO, כתבו we recommend, אנחנו ממליצים, ופה הם כתבו we suggest. למה אמרו את זה? אמרו שדווקא פה, למרות ש-SGLT2 inhibitors זה קלאסיפקט, הוכיחו שזה קלאסיפקט, כאן אנחנו צריכים להיות מאוד זהירים. יש כמה קבוצות של non-steroidal MRAs, וכנראה יש הבדל ביניהם, הם לא שווים וצריך לבחון כל אחד ואחד. לכן אמרו we suggest, ולהשתמש במה שיש לו הוכחות, כמו Fenerenone. אז Fenerenone יש לו הוכחות, אנחנו לא יכולים לעשות אקסטרטולציה לגבי MRAs אחרים. יש כאלה ביפן כמה. ולכן אני חושבת שכן לקבל את זה ב-A8/9. בצורה מאוד יפה, זה תרופה שיש לה מקום, יש חולים שלא יכולים לקבל את ה-SGLT2 inhibitors בגלל זיהומים בדרכי השתן, זיהומים פטרייתיים, אבנים וכולי. אז זה גם ייתן מענה לחולים שיש להם קונטרה-אינדיקציה של SGLT2 inhibitors. ומה שיפה בקונצנזוס, זה פעם ראשונה שרופאי סוכרת ורופאי כליה מדברים יחד ומוציאים באותו זמן קונצנזוס, מאמר, גם ב-diabetes care וגם ב-kidney international. זה בדיוק אותו דבר, המחברים, אותו נוסח. ולכן זה מאוד יפה אם כולם ידברו אותה שפה. וההנחיות כבר, לא בהנחיות האמריקאיות זה משהו אחר ואצל הנפרולוגים משהו אחר. וגם מתי להפנות לנפרולוג, הם עשו טבלה מאוד יפה. זה לא רק אחרי 30. הם ממש אפיינו את זה. אז זה שווה קריאה, זה התפרסם אונליין לא מזמן.

דובר : סליחה, זה לא שנעשה מחקר, הוא לקח נתונים של מחקר אחד והשווה אותם למחקר שני, נכון?

דובר : כן, אבל הוא לקח בדיוק את אותם תנאים.

דובר : בסדר, אוקיי. אני לא מזלזל בזה, chronic kidney disease וסוכרת זו מחלה, זו מגיפה איומה, זה ה-number 1 cause של אי ספיקת כליות, אנחנו צריכים להיות מאוד זהירים ולא לפסול בקלות. יחד עם זאת, ולפי ה-label of evidence שמקובל בעולם, זה לא עונה על זה. זה שהנפרולוגים והדיאבטולוגים מתלהבים עליה, אני מבין את זה, אבל את לא יכולה, גם את לא טענת, לא טענת שיש פה מחקר שהשווה קבוצת חולים שקיבלו SGLT2, שיכלו לקבל, ואחרי זה קיבלו את התוספת של התרופה הזאת. ולכן הצעתי, כדי להיות מעשי, אנחנו לא נפסול את זה חס וחלילה, אבל צריך יהיה לחשוב טוב טוב איך אנחנו כותבים את ההנחיות שייבדקו. זאת אומרת, מה יהיה ה-guidelines אם זה יעבור.

דובר : אבל למה, סליחה רגע על שאלת הבורות, סליחה, ידברו המקצוענים קודם.

דובר : נרשמנו פשוט, X.

דובר : כן, בבקשה.

דובר : ברצינות, עכשיו ככה, תראו. זו תרופה של רפואת משפחה, בסוף מי שייתן אותה זה רופא המשפחה, ואני מסכים שרופא המשפחה יעמוד בדילמה ש-X שואל את עצמו, לתת את זה או לתת SGLT2.

דובר : SGLT2 זה דבר ראשון.

דובר : דבר ראשון. ואז בעצם, רגע, ואז זה מביא את השאלה שלי, שניסיתי כל הזמן, ש-X שאל אותה ואני אשאל אותה אולי בצורה אחרת, האם התועלת שלה היא add on על SGLT2, זאת השאלה. אם כן אז סבבה, אז כרגע בשלב הזה זה יהיה A8/9, להמלצתי, ואחר כך נראה.

- דובר : אני רציתי להגיד בדיוק מה ש-X אמר, לשאול אם זה לא צריך להיות B7 ללא תוספת עלות, כי נשמע מהדברים שאמרת, ושוב, זה לא היה מול העיניים שלנו אבל נשמע מהדברים שאמרת כאילו זה מביא תוצאות נורא דומות למה שקיים.
- דובר : לא, זה לא.
- דובר : זה תוספת.
- דובר : X רוצה להגיד גם.
- דובר : אם אני מבינה נכון, התרופות הן יותר מונעות הידרדרות מאשר גורמות לשיפור, אז אני לא כל כך מבינה עד הסוף איך אני רואה את הכישלון של ה-SGLT2 בשביל להוסיף את המשפחה השנייה, או הפוך.
- דובר : אז יש שני דברים, אחד, המטרה שלנו, יש חולים שנותנים להם ויורד להם קצת הפרוטאינוריה, אבל נשארים עם פרוטאינוריה גבוהה למרות ה-SGLT2 inhibitor. זה לא עובד אצל כולם אותו דבר. אז את צריכה להתקדם, זה כאילו step by step, קו ראשון, קו שני, קו שלישי. אז כולם חייבים לקבל S.inhibitors. עכשיו מבינים שכולם, מי שיכול, מקבל את ה-SGLT2 inhibitor.
- דובר : כלומר הם צריכים להוריד פרוטאינוריה, לא מספיק שהיא לא תעלה.
- דובר : כן. ואם היא תעלה תחת הטיפול את צריכה עוד מנגנון, כי כל אחד עובד מנגנון אחר.
- דובר : ואז אני מפסיקה להם את ה-SGLT2 ?
- דובר : לא, לא, זה add on.
- דובר : כלומר הוא לא נכשל, אני סתם מוסיפה עוד.
- דובר : כן.

- דובר : X הגדיר את זה מאוד יפה, זה דברים שצריך לחדד אבל,
- דובר : אני לא חושבת שאפשר לחדד, כי לא נעשה מחקר, עדיין לא.
- דובר : בוא נגיד עכשיו יש מחקר, זה add on ל-SGLT2 inhibitor, זה נכון. בעבודות פרה-קליניות זה ברור שזה add on, זאת אומרת, זה נבדק העניין הזה. ואנחנו מכירים, הרי רצפטור למינרלוקרטיקואידי נמצא בכל תא בגוף שלנו, כלומר, זה אנטי פיברוטי, אנטי דלקתי. יש הרבה מנגנונים שדווקא לא עונים עליהם, תרופות אחרות, ולכן חשוב. אם לא היה שום אפקט היינו אומרים לא צריך, אבל פה יש אפקט שהוא ברור, כי זה עובד מנגנון אחר. עכשיו אנחנו מתחילים, מי שיש לו קונטרה-אינדיקציה לזה, הוא צריך להיות בסל כדי להתאים למטופל. אבל מראש SGLT2 inhibitor הוא הראשון, כי התוצאות שם בלתי מעורעות. I-on top of that אפשר להוסיף עוד. עם הטענה שלך.
- דובר : אני חושבת שיש לזה מקום בטח ובטח להמשיך בתור A8/9, הוא יצטרך להתחרות אחר כך מול דברים אחרים. אולי זה לא היה מרשים כמו שהיינו רוצים, אבל עדיין זה מאוד מרשים בעיני, משום שזה נותן, יש פה תוצאים של הפחתת מוות על רקע קרדיו-וסקולרי, MI לא קטלני, שבץ לא קטלני, אי ספיקת לב, לא דברים בשוליים. אז בואו נמשיך עם זה הלאה ונדון בהמשך בתעדוף מול דברים אחרים. טוב, X.
- דובר : טוב, אנחנו עוברים לתכשיר,
- דובר : 2, 4, 6, 8, 10. אנחנו 10, בואו, נעשה עוד תכשיר אחד, בואו. תאמינו לי שאתם תודו לי על זה אחר כך.
- דובר : בואו תעשו מאמץ לסיים. חבל.
- דובר : זה לא עניין של מאמץ, זה עניין של משהו אחר שצריך להיות פה.

דובר : טוב, חבר'ה, בואו. Forxiga ל-CKD, בבקשה.

דובר : עמוד 745, אנחנו מדברים על Forxiga. דיברנו על SGLT2 רבות, אז הנה הגענו אליו. Dapagliflozin כלול בסל במספר התוויות, לטיפול בסוכרת, ולאורך השנים התרחבו ההתוויות, וטיפול ב-CKD נכלל בשנה שעברה. ההתוויה שנכללה בשנה שעברה היא טיפול בחולי מחלת כליה כרוניים שאינם סוכרתיים או סובלים מאי ספיקת לב, עם יחס אלבומין-קריאטינין בשתן של 200 מ"ג לגרם ומעלה, ו-eGFR בין 25 ל-75 מ"ל לדקה, המטופלים בתכשיר ממשפחת מעכבי ACE או ARBs. הבקשה השנה נחלקת לשניים, בעצם לגבי הסעיף שהקראתי עכשיו, יש בקשה לשנות את זה לחולים לא רק שהם לא סוכרתיים, אלא להוסיף לחולים הסוכרתיים ולחולי אי ספיקת לב, כי יש חולים שהם לא עומדים בקריטריונים של הטיפול של Forxiga היום בסל לסוכרת או לאי ספיקת לב, עם מחלה כלייתית, ולא יכולים לקבל את הטיפול כיוון שרשום ללא סוכרת או אי ספיקת לב. זו בקשה אחת. הבקשה השנייה היא להוריד את היחס קריאטינין-אלבומין מ-200 ל-30. מבחינת ההוכחות, בעצם יש לכם בחומר את המחקרים הבסיסיים שהוכיחו את היעילות של Dapagliflozin ל-CKD, וגם לסוכרת במדדים הקרדיו-וסקולריים, מחקר ה-C-BOT,

דובר : כן, אבל הם הוכיחו ב-200 לצורך העניין.

דובר : כן, הקדמת אותי במשפט. הקריטריונים ב-Dapagliflozin היו מ-200 ומעלה, ולכן ככה הגדרנו את זה בסל, לכן אין בעצם הוכחה על חולי ה-CKD במחקר, ל-30 ומעלה. כן יש הרבה אנליזות שהן לא פוסט-הוק, הן מתוכננות מראש, לגבי כל מיני אוכלוסיות, וזה גם נבדק, חיתוך לחולי סוכרת, לא לחולי סוכרת, חולי אי ספיקת לב, או ללא אי ספיקת לב, והיעילות נשמרה בכל החולים. אפילו הייתה יעילות יותר טובה בחולי סוכרת לצורך העניין, מבחינת האנליזות. אז

כך שיעילות לחולי סוכרת ואי ספיקת לב יש, יעילות עבור 30 ומעלה, אין בחולי CKD, לכן הוספנו פה בחומר גם את המחקר הדקלרטיבי, שהוא מחקר שנבדק בחולי סוכרת אלה לא חולי CKD, לחלקם הייתה מחלת כליה. כאן כן הקריטריונים היו בערכים נמוכים יותר, אתם יכולים לראות תת אנליזה בעמוד 753 שעשתה ריבוד לפי תפקוד כלייתי בבסיס, ויש פה חולים שהיו עם תפקוד כלייתי תקין מבחינת הפרשת אלבומין, UACR ב-30 ומעלה, ו-UECR מ-300 ומעלה, ואפשר היה לראות את היעילות בכל האוכלוסיות האלה. זה מחקר של מוסינזון מ-2021. לכן שמנו את זה בחומר, למרות שאלה לא חולי CKD בקבוצה המקורית שבשבילה בעצם נוצרה ההתוויה הזאת, אבל זאת כן איזושהי בדיקה בחולים האלה. ויש עוד מחקר בעמוד 753 למטה, שהוא מחקר פנימי של החברה, זה לא פורסם ולא יפורסם, זה היה בקשה של ה-NICE, איזשהם נתונים מתוך מבטחים בארצות הברית, שהראו יעילות גם בחולים עם UACR 30 עד 200, בקבוצה הזאת של החולים. אין הוכחות אחרות. כן יש לנו תמיכה מבחינת האיגודים המקצועיים והמומחים שקיבלנו מהם המלצות, לגבי התיקון הזה של החולי סוכרת וחולי אי ספיקת לב, להוסיף אותם להתוויה בסל. אני חושבת שמבחינת, גם ב-guidelines, יש לכם בחומר בעמוד 756 הנחיות של האיגוד האירופאי לקרדילוגיה שממליץ על SGLT2 בחולים האלה, וזה גם הנחיות שהיו גם בשנה שעברה, שעמדו לנגד עיניכם בהחלטה להכליל את זה בסל שנה שעברה, וגם כאן יש את ההנחיות של ה-KDIGO החדשות מ-2022, הן כן מדברות על טיפול בחולי סוכרת סוג 2, חולי CKD עם eGFR 20 ומעלה, אבל זאת אוכלוסייה של חולי סוכרת שאנחנו נדבר בה בתחום הסוכרת. כרגע אנחנו בתחום הנפרולוגיה וזה קצת מתבלבל, אבל נשים אותם בצד רגע. ויש גם הנחיות של ה-AACE. מבחינת הנחיות של ה-NICE, הם גם ממליצים מ-200 ומעלה, ה-UECR, וגם הסקוטים, זה 22.6 מ"ג

למינימול, שזה אקוויולנטי ל-200 מ"ג לגרם שאנחנו מכירים. זאת אומרת, הערך הזה הוא די מלווה את כל המרכזים שאימצו את התכשיר. וזהו. ההמלצות של האיגודים המקצועיים שקיבלנו, קיבלנו המלצות מארבעה איגודים, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, גם את התכשיר הזה דירג במקום הראשון מתוך השישה, והנימוקים מפורטים לכם בחומר. המועצה הלאומית לסוכרת והאיגוד הישראלי לאימונולוגיה גם תעדפו את התכשיר במקום ה-8 מתוך 13, את התיקון הזה, הם מסבירים פה שוב את הבקשה שלהם, נוצר מצב אבסורדי שבו דווקא חולי סוכרת שהם בסיכון גבוה להידרדרות כלייתית והגעה לדיאליזה, לא מקבלים את הטיפול בסל. האיגוד לרפואה פנימית והאיגוד לפרמקולוגיה קלינית, גם ממליצים על זה בסעיף 4 מתוך 5 סעיפים שהם ביקשו להרחיב השנה. המועצה הלאומית לבריאות הקהילה, דירוג בתחום הנפרולוגיה, גם שמו את ה-Forxiga ל-CKD במקום הראשון, עם עוד תכשירים.

254

דובר : אוקיי, אז יש לנו בעצם שתי בקשות פה, ויש הבדל ב-evidence לגבי שתי הבקשות. יש את הבקשה הראשונה, זה להכליל בקרב ההתוויה שהכנסנו בשנה שעברה גם את החולים עם הסכרת ואי ספיקת לב, ובזה אני מבינה שיש תמיכה בספרות. וזה קבוצה שבעצם אם לא נשנה את ההגדרה, היא תיפול בין הכיסאות, וזה קבוצה שחשוב לתת לה את הטיפול.

דובר : כבר היום יש בקשות לחולים כאלה.

דובר : בשנה שעברה אנחנו כנראה לא שמנו לב, כי המטרה שלנו הייתה לתת את זה לחולים שאין להם מענה. אז לאי ספיקת לב היה להם מענה, לחולי סכרת היה להם מענה, ומה עם ה-CKD, זה לא זה ולא זה. אבל לא התכוונו שחולי סכרת יופלו לרעה. כי שם היה התנאי שהמוגלובין a1c חייב להיות מעל 7, וזה

- לא שמנו לב. לדעתי כדי לתקן את העיוות הזה רק צריך להוריד את ההגבלה של המוגלובין a1c 7. לא צריך, ללא קשר להמוגלובין a1c.
- דובר : אבל זה יבוא בטח בסוכרת, מה שאת אומרת.
- דובר : לא, אבל CKD בחולה סכרתי, אפשר להוריד את העניין של המוגלובין a1c. ואז יהיה בתנאים שלנו.
- דובר : הם ניסחו את זה אחרת.
- דובר : אז כרגע אני חושבת שיש הסכמה שהטיפול הזה לחולי סכרת ואי ספיקת לב צריך להכניס ב-A8/9, ממשיך הלאה.
- דובר : נכון.
- דובר : עכשיו בואי נדבר על ה-200.
- דובר : אוקיי, אז יכול להיות שבשנה הבאה אנחנו נשב על להוריד את ה-200, כי בשבועיים הקרובים אני מניחה שיפרסמו את התוצאות של מחקר Kidney, ששם הם כן ירדו מבחינת הפרוטנוריה וכן ירדו מבחינת (לא ברור). המבנה הזה לא קיים, אנחנו לא יכולים,
- דובר : ולכן מבחינת הדבר הזה, זה צריך להיות משהו כמו B7 ולא יותר מזה.
- דובר : נכון. וזה גם על Empagliflozin ולא על Dapagliflozin, ופה הבקשה על Dapagliflozin.
- דובר : ובתחום הסוכרת, שנדבר בשבוע הבא, אז כן יש בקשה שכבר מדברת על הפחתה.
- דובר : אוקיי, אז Forxiga אני מסכמת, לגבי הבקשה הראשונה שנוסיף את חולי הסכרת ואי ספיקת לב להתוויה שנכנסה בשנה שעברה, דורג A8/9, לגבי

הפחתת הערך של UACR מ-200, זה דורג כ-B7. אוקיי, אני חושבת שאנחנו כרגע צריכים לסיים. אנחנו מסיימים. יש לנו עוד שתי טכנולוגיות שלא הספקנו היום, ועבדנו, כמו שראיתם לא התבטלנו.

- הישיבה ננעלה -