

12

מגמות באימוץ טכנולוגיות
לטיפול בסרטן בסל שירותי
הבריאות על בסיס אישור
מוקדם של ה-FDA



סל שירותי הבריאות 2025

42

לאן מועדות
פנינו בטיפול
באלצהיימר?

30

ארבעה עשורים לחקיקת
ה-Orphan Drug Act, תמונת
המצב של תרופות יתומות

26

דיווח תרומות במערכת
הבריאות בישראל -
הרצוי והמצוי

18

הערכת יעילות
טכנולוגיות רפואיות
חדשות באונקולוגיה



Jaypirca™
pirtobrutinib

מאושר וזמין
בישראל!

Continue the BTK inhibition with Jaypirca

MCL

לאחר טיפול קודם
במעכב BTK

CLL/SLL

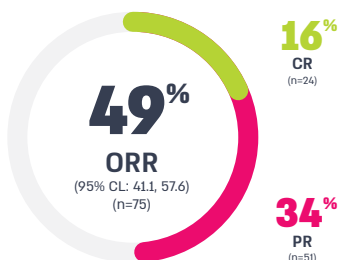
לאחר שני קווי טיפול, הכוללים
טיפול במעכב BTK ומעכב BCL2

ג'ייפירקה מאושר וזמין
בישראל לטיפול בחולים
מבוגרים עם:

ג'ייפירקה הינו מעכב BTK הפיך, היחיד והראשון בעולם שנרשם
לטיפול ב-CLL/SLL וב-MCL נשנית/עמידה¹⁻³

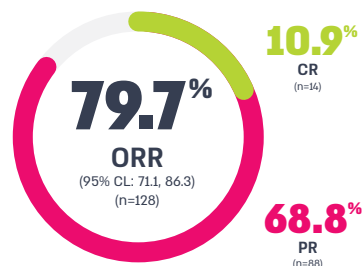
MCL

Overall response rate in MCL patients
with prior cBTKi (n=152)



CLL/SLL

Overall response rate in CLL patients with
prior cBTKi and BCL2 (n=128)



- היעילות נשמרת ללא תלות במספר קווי הטיפול הקודמים או בסוג הטיפול הקודם.
- ג'ייפירקה מציג פרופיל בטיחות מועדף עם שיעור נמוך של תופעות לוואי משמעותיות המיוחסות לטיפול ועם שיעור הפסקות טיפול עקב תופעות לוואי נמוך במיוחד העומד על 2.5% בלבד.



בקר
באתר
למידע
נוסף

CLL = Chronic Lymphocytic Leukemia; SLL = Small Lymphocytic Leukemia; MCL = Mantle Cell Lymphoma; BCL2i=B-cell lymphoma 2 inhibitor; BTKi=Bruton's tyrosine kinase inhibitor; R/R = Relapsed/Refractory; CR=Complete Response; PR=Partial Response; PR-L=partial response with lymphocytosis.

INDICATIONS: • Jaypirca™ as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) MCL who have been previously treated with a BTK inhibitor. • Jaypirca™ is indicated for the treatment of adult patients with CLL/SLL who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor.

For Full Information see MOH-approved PI.

References: 1. Pirtobrutinib (Jaypirca); Physician leaflet approved by the Israeli MoH; 2. Woyach et al.; ASH 2023. 3. Mato AR, et al. Lancet. 2021;397: 892-901.

Jaypirca™ is a registered trademark of Eli Lilly and Company, its subsidiaries, or affiliates. ©2024 Eli Lilly Israel. All rights reserved. PP-PT-IL-0089

תוכן העניינים

36 < התוויה בהפתעה – על תרופות שהחלו כטיפול למחלה מסוימת והחגלו כמתאימות למחלות אחרות לגמרי
אביב יאן

42 < התקווה הגדולה שמעלה סימני שאלה רבים – לאן מועדות פנינו בטיפול באלצהיימר?
יהונתן ניסן

48 < כשהמוח מתחבר למחשב – מהפכת ממעק מוח־מחשב ואיך היא משנה ותשנה את חייהם של חולים רבים
יהונתן ניסן

מדיניות רפואית

54 < רפואת הנפש בישראל זקוקה להחייאה
אביב יאן

60 < מגיפת הקורונה מאחורינו – זמן להפקת לקחים
אביהו דוד

06 < דבר העורך
פרופ' דן גרינברג

טכנולוגיות רפואיות

12 < אימוץ נחפז או הזדמנות פז? סוגיית אימוץ תרופות אונקולוגיות שאושרו בהליך מזוזר
ד"ר שי מושל, ד"ר אורפז חדד

18 < הערכת יעילות טכנולוגיות רפואיות חדשות באונקולוגיה: אתגרים, כלים ודוגמאות
פרופ' רות גבע, לירן מנדל

מדיניות רפואית

26 < הערכת האפקטיביות של דיווח תרומות במערכת הבריאות בישראל
מגר' רחלי קריספל-אברמוביץ, ד"ר שגב שני

טכנולוגיות רפואיות

30 < האם תרופות היתום יתומות? ארבעה עשורים לחקיקת ה־Orphan Drug Act בארה"ב
דפנה ארבל, פרופ' נדב דוידוביץ, פרופ' מוריה אלן

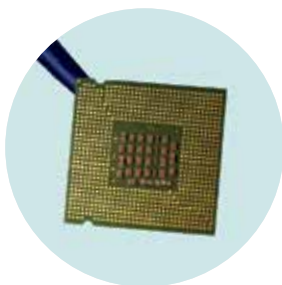


עורך ראשי: פרופ' דן גרינברג
עורכת: אסתר קטן
עיצוב: אפרת בן ינאי
שייוק ומכירות: דנית אור

משתתפים: ד"ר שי מושל, ד"ר אורפז חדד, פרופ' רות גבע, לירן מנדל, מגר' רחלי קריספל-אברמוביץ, ד"ר שגב שני, דפנה ארבל, פרופ' נדב דוידוביץ, פרופ' מוריה אלן, אביב יאן, יהונתן ניסן, אביהו דוד

מועמדות לסל: ד"ר אביבית פאר, פרופ' אלונה זר, ד"ר עופר רותם, ד"ר מיה גוטפריד, ד"ר מור מושקוביץ, פרופ' ניר פלד, ד"ר דוד סריד, ד"ר דניאל קייזמן, ד"ר ענת צור, ד"ר צביקה פורגס, ד"ר אברהם אביגדור, ד"ר הילה מגן, פרופ' נטע גולדשמידט, ד"ר אוהד בנימיני, ד"ר אשר וינדר, ד"ר שמרית רינגשלטיין-הרלב, פרופ' עירית אביב, פרופ' גליה גריסור, סואן, פרופ' דוד צנגן, פרופ' שלומית יוסט, ד"ר תמרה שיינר, ד"ר אמילי אלפנט, פרופ' ויואן דרורי, פרופ' שרון חסין, ד"ר אסף הוניג, פרופ' איילת גרופר, פרופ' איל פרוכטר, פרופ' גיל אמריליו, ד"ר ינון שפירא

תמונות השער: Shutterstock
צילומי אילוסטרציה: Shutterstock



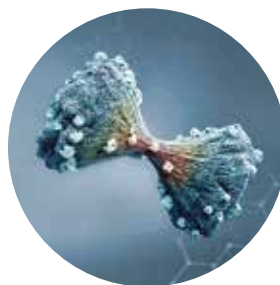
48

מהפכת ממעק מוח־מחשב



42

לאן מועדות פנינו בטיפול באלצהיימר?



12

סוגיית האישור המואץ של טכנולוגיות לטיפול בסרטן

אונקולוגיה

68 < סטנדרט טיפולי חדש ומבטיח בטיפול בסרטן כיס שתן גרורתי
ד"ר אביבית פאר

73 < טרלטמאב לטיפול בסרטן ריאה של תאים קטנים (SCLC)
ראיון עם פרופ' אלונה זר

74 < המשלב החדש לטיפול בסרטן ריאות מתקדם חיובי לשינוי מולקולרי מסוג EGFR
ד"ר עופר רותם

76 < הבשורה הפריאופרטיבית: הגישה החדשה לטיפול בסרטן ריאה בשלבי מחלה מוקדמים
ד"ר מיה גוטפריד

79 < הטיפול בסרטן ריאה מסוג Extensive-stage small-cell lung (ES-SCLC) cancer
ד"ר מור מושקוביץ

82 < הטיפול ב־Alecensa (אלקטיניב) בחולי סרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב מוקדם, נתיחים וחיוביים לאיחוי בגן ALK
ראיון עם פרופ' ניר פלד

אורואונקולוגיה

85 < לוטיציום PSMA, שרידות ואיכות חיים בחולי סרטן ערמונית גרורתי עמיד לסירוס
ד"ר דוד סריד

88 < מהפכת טיפול קו ראשון בסרטן אפיתל המעבר גרורתי: משלב Enfortumab-Vedotin עם Pembrolizumab
ד"ר דניאל קייזמן

אנדוקרינולוגיה

90 < רומוסוזומאב (איבניטי) כטיפול קו ראשון באוסטאופורוזיס וכטיפול חוזר לאחר טיפול אנאבולי קודם
ראיון עם ד"ר ענת צור

המטואונקולוגיה

92 < טיפול מוכוון מטרה בחולי לוקמיה מילואידית חריפה עם מוטציה ב־H100
ד"ר צביקה פורגס

94 < פוליבי בשילוב R-CHP כטיפול קו ראשון ב־DLBCL
ד"ר אברהם אביגדור

96 < שילוב הטיפול בנוגדנים דו־ראשיים במיאלומה נפוצה 2024
ד"ר הילה מגן

המטולוגיה

100 < גייפירקה לטיפול בלימפומה של תאי המעטפת חוזרת/ עמידה
פרופ' נטע גולדשמידט

104 < בשורה לחולי לוקמיה לימפטית כרונית: טיפול חדש ויעיל למחלה שהתקדמה על הטיפולים הקיימים
ד"ר אוהד בנימיני

106 < קרובאלימאב לטיפול בהמוגלובינווריה לילית התקפית (PNH)
ראיון עם ד"ר אשר וינדר

110 < Epcoritamab לטיפול בלימפומה פוליקולרית בקווי טיפול מתקדמים
ד"ר שמרית רינגשלטיין-הרלב

112 < תאי CAR-T לטיפול בלימפומה פוליקולרית בקו שלישי
ראיון עם פרופ' עירית אביבי

מחלות זיהומיות

114 < Beyfortus: הגנה לכל התינוקות למשך כל עונת ה־RSV במנה בודדת
פרופ' גליה גריסרו סואן

מחלות נדירות

118 < אימסיברי (IMCIVREE/ Setmelanotide) לטיפול בתסמונת ברדט בידל
ראיון עם פרופ' דוד צנגן

נירואונקולוגיה

120 < Vorasidenib - תקווה חדשה לטיפול בגליומות עם מוטציה ב־H100
פרופ' שלומית יוסט

נירולוגיה

122 < טיפול ב־Lecanemab (Leqembi) בשלבים מוקדמים של מחלת אלצהיימר
ד"ר תמרה שיינר

125 < הטיפולים החדשים לטיפול ומניעת מחלת המיגרנה
ד"ר אמילי אלפנט

128 < טיפול בטרשת אמיטרופית צידית (ALS) עם מוטציות SOD1
ראיון עם פרופ' ויואן דרורי

130 < טיפול עם Omaveloxolone (SKYCLARYS) בכפידריין אטקסיה
ראיון עם פרופ' שרון חסין

132 < נורטק - מענה לחולי מיגרנה עם התוויית נגד קרדיווסקולרית
ד"ר אסף הוניג

נפרולוגיה

134 < Imlifidase: תרופה חדשנית לדה־סנסיטיזציה מאפשרת השתלת כליה לחולים מרוגשים
פרופ' איילת גרופר

פסיכיאטריה

138 < טיפול באסקטמין לדיכאון מאגורי
ראיון עם פרופ' איל פרוכטר

ראומטולוגיה

140 < אופדסיטיניב (רינבוק) לטיפול בדלקת מפרקים אידיופאטית של הילדות
ראיון עם פרופ' גיל אמריליו

רפואת עיניים

142 < טפרוטומאב (טפזה) לטיפול במחלת תריס עינית
ראיון עם ד"ר ינון שפירא

מועמדות לסל

145 < תקצירים
(מדור אינפורמטיבי מסחרי)

כל הזכויות שמורות למדיק
הוצאה לאור בע"מ
www.medic.co.il

כל המודעות המתפרסמות בעיתון הן על אחריות המפרסמים בלבד. כמו כן גם תוכן המאמרים הוא על אחריות הכותבים בלבד. למערכת מדיק אין כל אחריות לתוכן המודעות והמאמרים. ט.ל.ח.



Nurtec[®] ODT
(rimegepant)
orally disintegrating tablets 75 mg

התרופה היחידה המאושרת גם לטיפול וגם למניעת מיגרנה*, בכדור מסיס אחד¹⁻³

כדור מתמוסס בעל התחלת פעולה מהירה[#],
המאפשר חזרה לתפקוד תוך 60 דקות⁴



יעילות מתמשכת עד 48 שעות, בכדור אחד^{4,5}



הפחתה מובהקת של ממוצע ימי המיגרנה
לעומת פלצבו⁵



פרופיל בטיחות וסבילות דומה לפלצבו
במחקרים הקליניים^{4,5}



ללא קונטראינדיציה עבור מטופלים
עם רקע קרדיווסקולרי^{6,7}



ללא עדות ל-MOH[^] במחקרים⁶



נורטק הינה אנטגוניסט לקולטן של CGRP אשר מעורב בתהליך המיגרנה⁴

* מניעת מיגרנה אפיזודית | # ביחס לפלצבו | ^MOH - Medication Overuse Headache

References: 1. Nurtec latest approved prescribing information 2. Wilbanks et al. Migraine in Adult Primary Care, The Journal for Nurse Practitioners, Volume 18, Issue 4, 2022, Pages 366-369. 3. Baker et al. Human Milk and Plasma Pharmacokinetics of Single-Dose Rimegepant 75 mg in Healthy Lactating Women. Breastfeed Med. 2022 Mar;17(3):277-282. doi:10.1089/bfm.2021.0250. 4. Croop R et al. Lancet. 2019;394(10200):737-745. 5. Croop L et al. Lancet. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7 [published online December 15, 2020]. 6. Allani J et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. 7. Eigenbrodt AK et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021 Aug;17(8):501-514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5.

Nurtec ODT is an orally disintegrating tablet (contains 75 mg rimegepant), indicated for: 1. Acute treatment of migraine with or without aura in adults 2. Preventive treatment of episodic migraine in adults. Contraindications Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Warnings, Precautions and Adverse reactions Hypersensitivity Reactions, including dyspnea and rash, have occurred with NURTEC ODT and can occur days after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue NURTEC ODT and initiate appropriate therapy. Adverse Events: Acute Treatment of Migraine the most common adverse reaction was nausea (2%). Hypersensitivity occurred in less than 1% of patients. Preventive Treatment of Episodic Migraine the most common adverse reactions were nausea (2.7%) and abdominal pain/dyspepsia (2.4%). Drug Interactions: Avoid concomitant administration of Nurtec ODT with strong inhibitors of CYP3A4, strong or moderate inducers of CYP3A or potent inhibitors of P-gp or BCRP. Avoid another dose of Nurtec ODT within 48 hours when it is administered with moderate inhibitors of CYP3A4. Use in specific populations: Hepatic Impairment Avoid use of NURTEC ODT in patients with severe hepatic impairment. Renal Impairment Avoid use of NURTEC ODT in patients with end-stage renal disease (Cl_{cr} < 15 mL/min).

For further information please refer to latest approved prescribing information.



קוראות וקוראים יקרים,



אנו שמחים להציג בפניכם את הגיליון השנתי ה-12 של "מדריך – סל שירותי הבריאות". לפני שנה פתחתי את דבר העורך במילים הבאות שנכתבו לאחר השבעה באוקטובר 2023: "החלק הראשון של דבר העורך נכתב כשבועיים לאחר תחילת אחד האירועים הטראומטיים ביותר בתולדות מדינת ישראל ופתיחת מלחמת חרבות ברזל שגבתה עד כה את חייהם של למעלה מ-1,400 נרצחים והרוגים – גברים, נשים וטף, אזרחים ואנשי כוחות הביטחון. אנחנו בעיצומה של המלחמה שלא ידוע עדיין כמה זמן היא תארוך ומתי ואיך היא תסתיים. מלבד המספר הבלתי נתפס של הקורבנות, החורבן ביישובי עוטף עזה, הפגיעה הפיזית והנפשית בתושבים יליו אותנו עוד שנים רבות קרימה. תושבי היישובים פונו ומרביטים נמצאים הרחק מביתם במלונות באילת, ים המלח ומקומות רבים נוספים ברחבי ישראל. בימים האחרונים פונו מבתיים גם היישובים בגבול הצפוני עם לבנון". שנה אחרי, המלחמה גם בדרום, גם בצפון הארץ ובלבנון וגם בחזיתות האחרות, כגון איראן ותימן, הלכה והתעצמה במובנים רבים ומדינת ישראל מותקפת מדי יום בעשרות רבות של טילים מסוגים שונים ובכטב"מים. מספר הקורבנות בקרב האזרחים ואנשי כוחות הביטחון גדל משמעותית בשנה האחרונה ו-101 חטופים, חיים ומתים, נמצאים עדיין בשבי ברצועת עזה. אנשי ונשות מילואים מצויים בשירות מילואים פעיל במשך מספר חודשים עם פגיעה משמעותית בבית ובמשק כולו. עשרות אלפי תושבי הצפון ועוטף עזה מפונים ונמצאים הרחק מבתי הקבע שלהם במגורים זמניים ובמלונות ברחבי המדינה. לאתגרים הרגילים של מערכת הבריאות בישראל הנמצאת גם בשגרה במחסור אדיר של משאבים, נוספה ההתמודדות עם מצוקה נפשית גוברת והולכת של חלקים גדולים באוכלוסייה.

הוועדה הציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות

הוועדה הציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות (ועדת הסל) ממונה כל שנה על ידי שרי הבריאות והאוצר. באופן מסורתי דיוני ועדת הסל מתחילים מיד לאחר חגי תשרי ואמורים להסתיים לקראת סוף השנה הקלנדרית (למשל, סוף שנת 2024), כך שכבר בתחילת השנה הקלנדרית שבעקבותיה (שנת 2025), קופות החולים תוכלנה לספק למבוטחיהן את התרופות והטכנולוגיות האחרות שנוספו בערכון הסל. חובה זו של קופות החולים מעוגנת בחוזה מפורט של מנכ"ל משרד הבריאות שנפתח בנוסח הסטנדרטי הבא: "הריני להודיעכם, כי שר הבריאות ושר האוצר, מתוקף סמכותם על פי חוק ביטוח בריאות ממלכתי ובאישור הממשלה, החליטו על בסיס המלצת ועדה ציבורית שמונתה לנושא ולאחר שההמלצה הוצגה בפני מועצת הבריאות, על הוספת תרופות וטכנולוגיות רפואיות אחרות לסל שירותי הבריאות שלפי חוק ביטוח בריאות ממלכתי". (חוזה מנכ"ל משרד הבריאות, 14/3/24).

בשנים האחרונות, דיוני ועדת הסל אינם מסתיימים בסוף כל שנה קלנדרית, בעיקר כיוון שדיוני הוועדה מתחילים באיחור. כך למשל, חוזר מנכ"ל משרד הבריאות פורסם ב-28.1.2021, 1.2.2021, 2.2.2022, 1.2.2023. בשל תחילתה של מלחמת חרבות ברזל, התעכב אשתקד מינויה של הוועדה והיא סיימה את עבודתה באופן חריג רק בחודש מרץ 2024.

בכתבה שפורסמה ב"ישראל היום" ב-13.10.2024 מציינת מיטל יסעור בית-אור⁽¹⁾: "ישיבה ראשונה של ועדת הסל התרופות לשנה זו נקבעה ל-30 באוקטובר. הוועדה צפויה להגיש עד לתחילת 2025 רשימה של כמה עשרות תרופות שייכללו בסל הציבורי ויינתנו לחולים ללא תשלום. עם זאת, שרי הבריאות והאוצר לא סיימו למנות את חברי ועדת סל התרופות, דבר שצפוי לקרות בימים הקרובים". נכון לכתיבת שורות אלו (30.10.24) לא מונתה עדיין ועדת הסל לשנת 2025, כך שגם השנה הוועדה תתחיל את עבודתה באיחור רב ולא תגבש את המלצותיה עד סוף השנה הקלנדרית.

בגיליון הקודם של "מדריך – סל שירותי הבריאות" כתבתי כי: "סביר להניח שעקב המשבר הלאומי הפוקד אותנו תידרש הסטת תקציבים ממשרד למשרד וייקבעו סדרי עדיפויות חדשים. אסור שמערכת הבריאות שמשוועת כאמור לתקציבים תיפגע ומן הראוי גם שהתקציב שהובטח לערכון סל השירותים ולהנגשת תרופות וטכנולוגיות לתושבי מדינת ישראל לא ייפגע גם כן". לשמחתי, נראה כי למרות המשבר התקציבי והוצאות המלחמה בדרום, בצפון ובחזיתות האחרות והקיצוץ הצפוי בתקציבי המשרדים השונים, תקציב ערכון הסל השנה יעמוד, ככל הנראה, על 650 מיליון שקל, כמו בשנה החולפת.

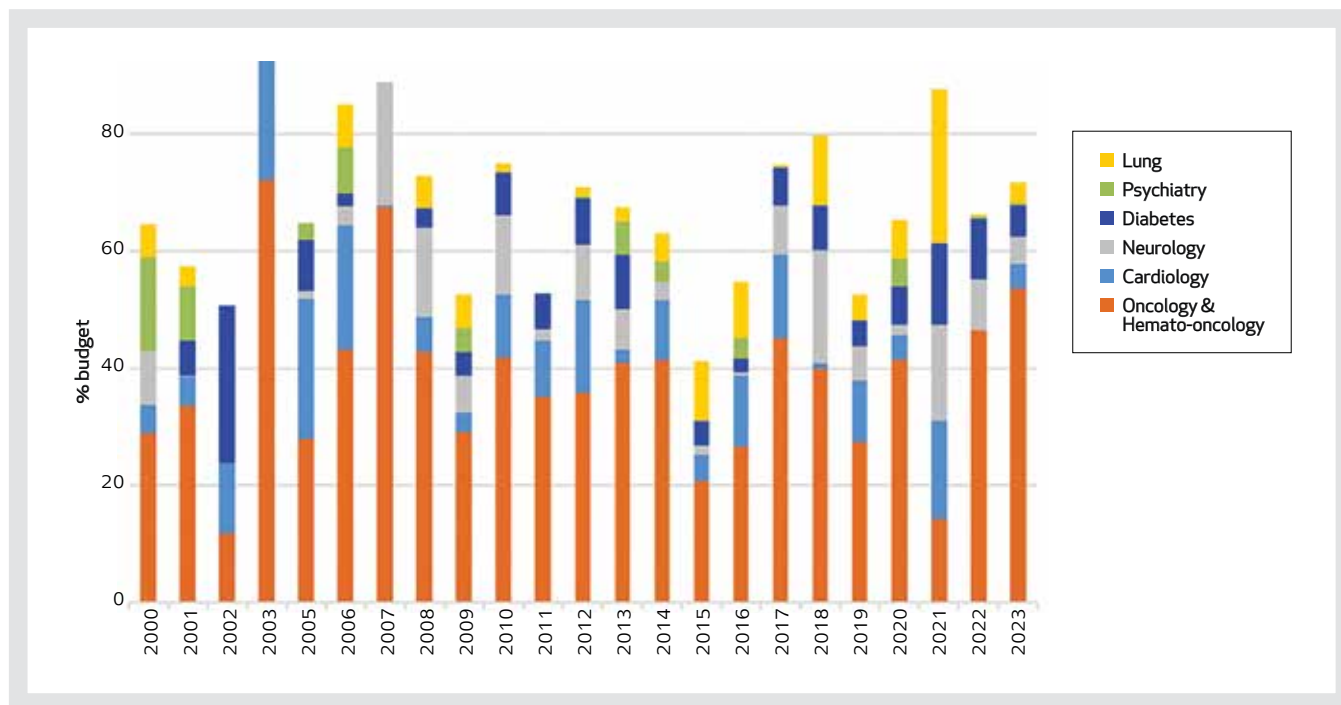
תהליך עדכון סל השירותים בישראל – ניסיון של 25 שנה ויותר

במאמר שפרסמו לפני כשנה ד"ר אסנת לוקסנבורג, מגר' טל מורגנשטיין ואחרים ב-International Journal of Technology Assessment in Health Care⁽²⁾ מסכמים המחברים יותר מ-25 שנות ניסיון בהערכת טכנולוגיות ברמה הלאומית בישראל ותהליך עדכון סל השירותים. חלק מהנתונים המוצגים במאמר זה מוצגים לראשונה וחשובים מאוד להבנת מגמות בתהליך עדכון הסל מראשיתו. תרשים 1 הלקוח מתוך המאמר מציג את חלוקת תקציב עדכון הסל לשישה תחומים קליניים מרכזיים: אונקולוגיה (כולל המטאונקולוגיה), קרדיולוגיה, נוירולוגיה, סוכרת, פסיכיאטריה ורפואה ריאת. בין השנים 1998–2023, בממוצע 38% מתקציב עדכון הסל שימש למימון טיפולים באונקולוגיה והמטאונקולוגיה, 10% למחלות קרדיווסקולריות, 7% לנוירולוגיה ו-6% לאנדוקרינולוגיה (בעיקר סוכרת). החוקרים מציינים את שיעור המימון הנמוך יחסית של התקציב שהוקצה לטיפול בבריאות הנפש.

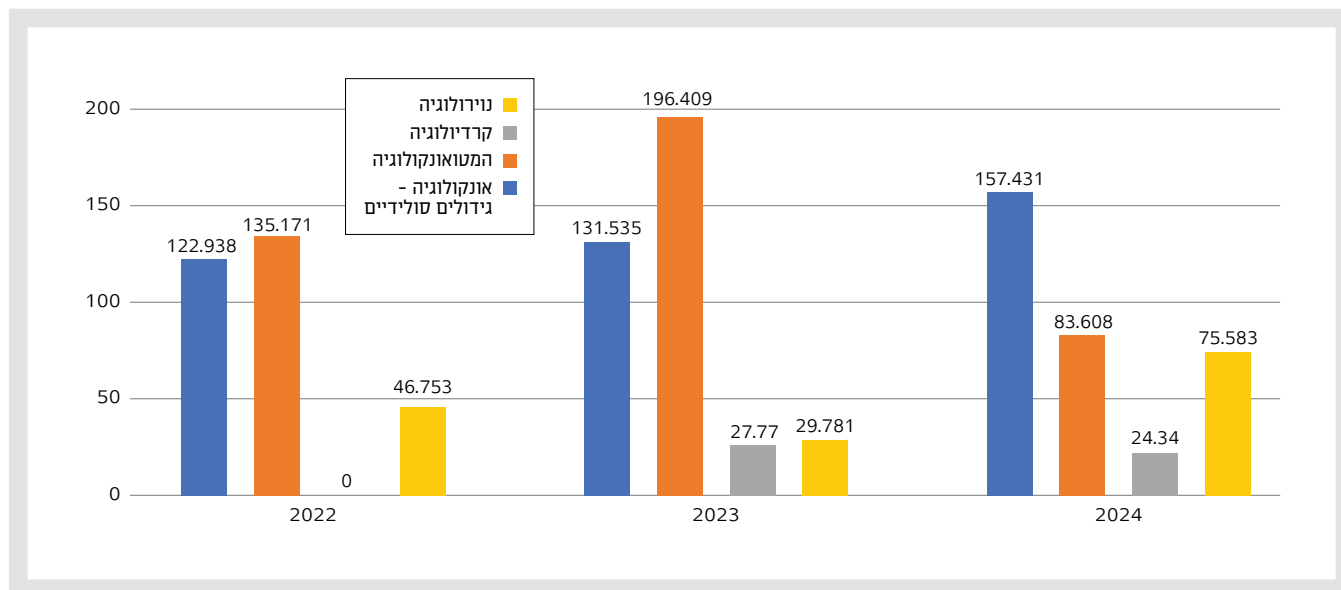
תקציב עדכון הסל לשנת 2022 עמד על 550 מיליון שקל וגדל ל-650 מיליון בשנים 2023 ו-2024. חלק התקציב שהוקצה לטיפול באונקולוגיה והמטאונקולוגיה עמד על 49% בשנת 2022, 50.5% בשנת 2023 ו-37% בשנת 2024. לעומת זאת, למחלות נוירולוגיות הוקצו 8.5% בשנת 2022, 4.5% בשנת 2023 ו-11.6% בשנת 2024. לתחום הקרדיולוגיה הוקצה תקציב קטן יחסית בשנים 2023 ו-2024, כאשר בשנת 2022 לא הוקצה לתחום זה כל תקציב. הנתונים מוצגים בתרשים 2 ומתבססים על עיקרי ההחלטות של ועדת הסל המתפרסמים מדי שנה באתר משרד הבריאות.

לקראת דיוני ועדת הסל מתפרסמים מדי שנה ראינות וכתבות בניסיון לקדם הכללה בסל של טיפולים כאלה ואחרים. חלק מהכתבות הן כתבות יוזמות או בהשפעת איגודים רפואיים, עמותות חולים, חברות תרופות וציוד רפואי. כך

תרשים 1. שיעור (%) של התקציב שהוקצה לשישה תחומים קליניים מרכזיים בעדכון של השירותים בשנים 2000-2023



תרשים 2. התקציב (מיליוני שקלים) שהוקצה לארבעה תחומים קליניים מרכזיים בעדכון של השירותים בשנים 2022-2024



בצריכת שירותים אחרים הכלולים בסל, מה שמיייתר את הצורך בתקציב ייעודי להכללתם בסל השירותים.

מאז הוחל בתהליך עדכון סל השירותים עלה בהדרגה מספר ההגשות להכללה של תרופות וטיפולים אחרים בסל. מחברי המאמר⁽²⁾ מציינים כי כ-70% מהבקשות המוגשות עוברות את הסיווג הראשוני במשרד הבריאות ומגיעות לדיון בוועדת הסל. בעשור האחרון, 11%-19% מהבקשות נכללות בסופו של דבר בעדכון סל השירותים (תרשים 3 מתוך המאמר). נראה שחלק מהגידול במספר הבקשות הכולל נובע מהגשות חוזרות של תרופות וטכנולוגיות אחרות שלא נכללו בעדכון הסל הקודם. מתוך ההגשות של תרופות להכללה בסל, 50% הן הגשות חדשות, כשליש הן הגשות חוזרות והשאר הן הגשות להרחבת ההתוויות של תרופה שנמצאת כבר בסל (לדוגמה, מעבר מקו טיפול שלישי לקו טיפול שני).

סדרי העדיפויות של ועדת הסל – האם יחול שינוי בעקבות המלחמה?

לאור המלחמה שנמשכת כבר יותר משנה בכמה חזיתות, מלחמה שלא חווינו כמותה מאז הקמת המדינה, עולה השאלה האם סדרי העדיפויות בדיוני ועדת הסל צריכים להיות מושפעים מהמצב. אחד הנושאים הנובעים על הפרק הוא נושא בריאות הנפש. כנס ים המלח ה-22 ע"ש פרופ' גור עופר, שהתקיים בחודש יוני 2024, עסק בנושאים של בריאות הנפש⁽⁶⁾. נושא הכנס נקבע עוד לפני תחילת המלחמה בשבעה באוקטובר אבל הדיון בנושא הפך להיות רלוונטי הרבה יותר בעקבות המלחמה והשלכותיה לטווח הקצר ולטווח הארוך. כך למשל, שיעורי הפרעת הרחק הפוסט טראומטית וגם שיעורי הדיכאון גדלו משמעותית בעקבות אירועי השבעה באוקטובר ומלחמת חרבות ברזל. עוד לפני המלחמה שירותי בריאות הנפש בישראל היו במצוקה גדולה (ראו מאמרו של אביב יאן בגיליון זה – "רפואת הנפש בישראל זקוקה להחייה" ואת סיכום כנס ים המלח). ממציאים אלה מצביעים על פער עצום בין הצורך של האוכלוסיה במענה נפשי נגיש לבין המענה הציבורי הקיים בישראל.

מלבד בעדכון הסל לשנת 2024, שבו נכללה תרופה לטיפול בהפרעות קשב וריכוז בעלות של כ-45 מיליון שקל, תקציב עדכון סל השירותים שהוקצב לבריאות הנפש היה מזערי. ייתכנו מספר סיבות לכך (חלקן נדונו בסיכום כנס ים המלח האחרון). בעוד שברפואת הגוף קיימים יותר ויותר טיפולים חדשניים, תרופתיים ואחרים, אין כך הדבר בתחום בריאות הנפש, בו מרבית ההתקדמות הטכנולוגית אינה בפיתוח תרופות חדשניות. מחברי הדו"ח טוענים כי "בתחום בריאות הנפש, ניתן להתייחס לקהילה ולמענים קהילתיים וחברתיים כתרופה של ממש".

עוד הם מציינים כי "ההתפתחות הטכנולוגית בתחום בריאות הנפש מתמקדת בעיקר בתחום Digital Health ובפיתוח טכנולוגיות תשתית שמסייעות בניהול הטיפול, טיפולים דיגיטליים מרחוק ועוד. הפיתוח הטכנולוגי בתחום בריאות הנפש מתמקד פחות בפיתוח טכנולוגיות ייעודיות לטיפול בבעיה ספציפית או בפיתוח תרופות. בנוסף, בתחום בריאות הנפש קיים קושי בהערכה של יעילות קלינית וכלכלית של המענים המפותחים (למשל בתים מאזנים), זאת בניגוד, למשל, להערכת התועלת הקלינית של תרופות

למשל פרסמה שרית רוזנבלום ב-Ynet⁽³⁾ ראיון עם פרופ' עידו וולף, מבכירי האונקולוגים בארץ, מנהל המערך האונקולוגי ב"איכילוב" ויו"ר המועצה הלאומית למניעה, אבחון וטיפול במחלות ממאירות. "אני כועס מאוד", אומר פרופ' וולף. "אנחנו יושבים שעות בניסיון לדרג את סל התרופות האונקולוגיות. יש השנה עשרות תרופות בהתוויות מעולות, אבל העלות של כולן היא יותר מסל הבריאות כולו. מתוך תוספת של 550 מיליון שתינתן השנה לסל, סביר שנקבל 140 מיליון שקל לתרופות מתחום האונקולוגיה. סכום כזה יספיק אולי ל-12, 14, 16 מתוך 60 התרופות החדשות שעומדות לפנינו. אם ייכנסו 20 זה יהיה נס, כשהמינום שחייב להיכנס הוא 30-40 התרופות הראשונות. אני כבר יודע איזו מהן לא תיכנס לרשימה ואיזו תישאר בעדיפות נמוכה. ואני גם יודע, לצערי, כמה חולים אצטרך לשלוח לקנות מכיסם תרופות ב-30 אלף שקל בחודש". בכתבה אחרת שפורסמה אף היא ב-Ynet⁽⁴⁾ הופיעה רשימת הדירוג המלאה של האיגוד האונקולוגי לסל. רשימה זו כוללת עשרות תרופות להתוויות שונות ומספר קטן של טכנולוגיות אחרות. "תקציב הסל השנתי אינו מתערכן בשיעור דומה, כך שאנו נאלצים לבחור ולדרג בין טיפולים יעילים רבים אשר חלקם לא נכנסים לסל שנה אחר שנה, כפי שניתן לראות באינדיקציות החוזרות הרבות שנצפו בהגשה השנה", כתבו למשרד הבריאות חברי הוועדה שהרכיבו את הרשימה בפנייה משותפת עם יו"ר האיגוד לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה, פרופ' גיל בר סלע.

התקציב השנתי המוקדש לעדכון סל השירותים הוא אכן תקציב מוגבל. מנגנון עדכון סל השירותים בישראל הוא ככל הנראה היחיד בעולם שבו מתועדפות מדי שנה עשרות רבות של תרופות וטכנולוגיות תחת מגבלת תקציב. חלקן מאריכות חיים, חלקן משפרות משמעותית את איכות החיים, מונעות תחלואה או משפרות שיקום של מטופלים לאחר מחלה או פציעה. מאז ומתמיד המשאבים היו מוגבלים והם יישארו מוגבלים גם בעתיד. התרופות והטיפולים האונקולוגיים האחרים (גם אם מדובר בגידולים סולידיים בלבד ולא כוללים

טיפולים למחלות המטאבוליות) אינם המתחרים היחידים על התקציב אלא מתועדפים עם תחומים רפואיים אחרים שאינם פחות חשובים, הן לקלינאים והן למטופלים ובני משפחותיהם.

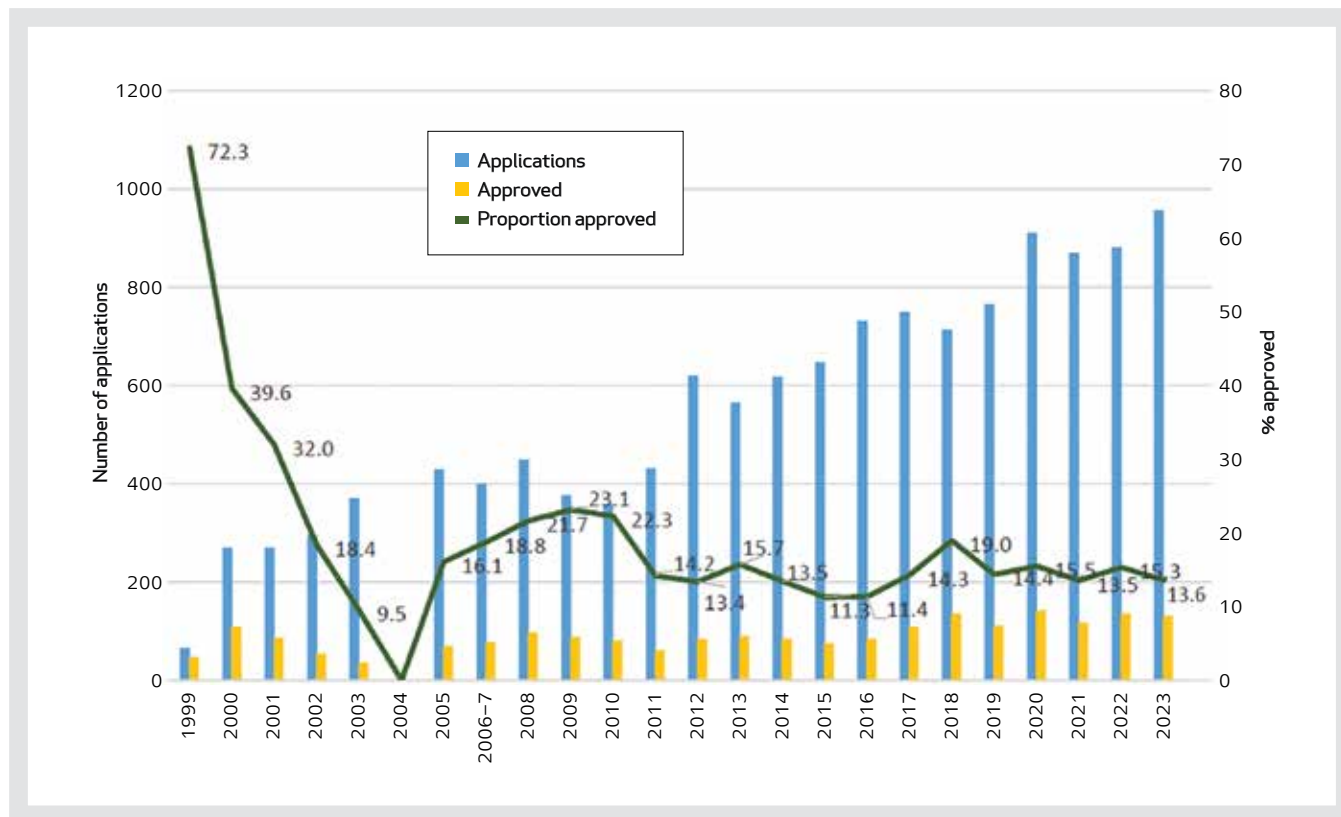
כפי שטוען פרופ' וולף, סביר להניח שהתקציב הנדרש להכללתם בסל של הטיפולים שדורגו על ידי האיגוד לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה גבוה מכל תקציב עדכון הסל לשנה זו. ועדת הסל הקצתה לתחום האונקולוגי והמטאבולוגי תקציב משמעותי מאוד שבשנים מסוימות עלה על מחצית התקציב הכולל לעדכון הסל. תקציב זה הגיע על חשבון טיפולים במצבים רפואיים אחרים שלא תמיד זכו למענה בעדכון הסל. יש לכך לא מעט סיבות שקצרה היריעה לרונן בהן במסגרת מאמר זה. אחת מהן היא, ככל הנראה, הגידול הדרמטי בעלויות הטיפול האונקולוגי בעשור האחרון שהביא לכך שנדרש תקציב גבוה משמעותית למימון טיפולים אלה.

לבסוף, יש לזכור כי תרופות לא מעטות, כולל תרופות אונקולוגיות, נוספות מדי שנה לסל השירותים ללא תוספת תקציב. במאמר שצוטט לעיל⁽²⁾ טוענים המחברים כי בממוצע 26% מהתרופות והטכנולוגיות האחרות נוספות לסל השירותים "ללא תוספת עלות". רובן של תרופות אלו מחליפות טיפולים הקיימים כבר בסל וחלקן הן תרופות חדשות המביאות לחיסכון

אין כל ספק שתחום בריאות הנפש בישראל זקוק לתוספת תקציבים משמעותית הן בתשתיות, הן בכוח אדם והן בהשקעה בטכנולוגיות טיפוליות חדשניות. האם מימון זה צריך לבוא מתקציב עדכון סל השירותים?



תרשים 3. מספר הבקשות על תרופות וטכנולוגיות אחרות שהוגשו להכללה בסל השירותים בשנים 1999–2023, מספר ושיעור הבקשות שאושרו להכללה בסל



כן. דוגמה בולטת לכך היא החלטתו של שר הבריאות לשעבר יעקב ליצמן להקצות חלק מתקציב ערכון הסל למימון טיפולים שיניים לילדים ובשלב מאוחר יותר למבוגרים. אולם, התקציב השנתי לערכון הסל כיום מצומק מספיק ולכן רובו של התקציב לחיזוק שירותי בריאות הנפש צריך להגיע ממקורות תקציביים אחרים, בין אם באמצעות מבחני תמיכה משמעותיים וארוכי שנים לקופות החולים שתחום בריאות הנפש נמצא באחריותן או באמצעות מקורות מימון אחרים.

פרסום הפרוטוקולים ועיקרי ההחלטות של ועדת הסל

דו"ח מבקר המדינה (2022)⁽⁶⁾ מתייחס בביקורת שלו לפרסום הפרוטוקולים של דיוני ועדת הסל וקובע כי "בהתאם לנוהל ערכון סל שירותי הבריאות, יש לפרסם את הפרוטוקולים של דיוני הוועדה (תמלול של הדיונים) באתר המרשתי של המשרד בתוך 60 ימי עבודה ממועד קבלת ההחלטה". נכון לחודש ספטמבר 2022 פורסמו באתר המרשתי של משרד הבריאות רק ארבעה פרוטוקולים (מתוך 15 דיונים שהתקיימו) לקראת ערכון סל השירותים לשנת 2021 והפרוטוקולים של דיוני ועדת הסל לשנת 2022 טרם פורסמו⁽⁷⁾. יש לציין שקיימים חוסרים לא מעטים הן של פרוטוקולים והן של פרסום עיקרי ההחלטות גם בשנים קודמות של ערכון הסל.

בחודש אוגוסט 2023 פניתי למשרד הבריאות, לפי חוק חופש המידע, בבקשה לפרסם את הפרוטוקולים. לאחר פניות חוזרות למשרד לא זכיתי

אונקולוגיות. שירותים אלה אינם מלווים במחקר כמותני המורד את מספר חורשי החיים שהתרופה מאריכה לעומת קבוצת ביקורת שקיבלה פלצבו, ולכן פעמים רבות סוגיות אלו אינן מגיעות לוועדה להרחבת סל שירותי הבריאות". המחברים טוענים גם כי "קיים חוסר בהנגשת המידע לגורמים בתחום בריאות הנפש: נראה כי גורמים שונים בעולם בריאות הנפש, מטפלים ומנהלים כאחד, פחות מודעים לעצם קיום האפשרות להגשה לסל שירותי הבריאות עבור מענים בתחום בריאות הנפש".

גם כאשר מוגשים מענים בתחום בריאות הנפש להכללה בסל השירותים, חלקם נפסלים על ידי פורום טכנולוגיות במשרד הבריאות, הגוף האמון על הקביעה האם התרופה או כל התערבות אחרת יידונו בדיוני ועדת הסל או לא. בהקשר של רפואת הנפש, הפורום מסנן גם בקשות לטכנולוגיה או שירות שלפי פרשנות החוק מקיימת זכאות אשר קיימת כבר בסל שירותי הבריאות ואופי הטכנולוגיה הספציפית אינו מהווה שינוי משמעותי מבחינה מהותית. מחברי הדו"ח מציינים כי "מהנימוק האחרון, נפסלו בעבר ההגשה לוועדת הסל, כדוגמת שירותי בית מאון בבריאות הנפש וכן תכנית התערבות טיפולית רב מקצועית באנשים צעירים עם התקף פסיכוטי. לגביהם, הפורום סבר כי הם כבר כלולים בסל שירותי הבריאות מבחינה מהותית או לחלופין אינם מוגדרים כשירותים רפואיים".

אין כל ספק שתחום בריאות הנפש בישראל זקוק לתוספת תקציבים משמעותית הן בתשתיות, הן בכוח אדם והן בהשקעה בטכנולוגיות טיפוליות חדשניות. האם מימון זה צריך לבוא מתקציב ערכון סל השירותים? חלקו אולי

מאמרם של רחלי קריספל-אברמוביץ וד"ר שגב שני עוסק בהערכת האפקטיביות של דיווח תרומות במערכת הבריאות בישראל. המחברים מצאו כי המוסדות הרפואיים מקבלי התרומות דיווחו על תחום מצטבר של תרומות הגדול פי שניים מסכום התרומות שדווח על ידי התורמים עצמם – חברות תרופות ומכשור רפואי. המידע שמופיע באתר משרד הבריאות בקשר לתרומות אינו נגיש מספיק ומתפרסם בפער זמנים משמעותי ממועד הדיווח. מאמרים אחרים בגיליון זה סוקרים, בין השאר, נושאים מרתקים בפיתוח ומימון תרופות כגון תרופות למחלות יתום, תרופות לטיפול באלצהיימר והתוויות חדשות ומפתיעות לתרופות קיימות.

סיכום

באוקטובר 2023, כתבתי: "אנחנו נמצאים בימים קשים, מאתגרים ושוברי לב, מהימים הקשים ביותר בתולדות מדינת ישראל, אם לא הקשים ביותר. כולי תקווה שנתקדם ונצמח מתקופה קשה זו. אל לנו לשכוח שהשיקום הפיזי ובעיקר השיקום הנפשי של רבים מתושבי מדינת ישראל ידרוש שינוי עדיפויות משמעותי וחיווק ניכר של מערכת הבריאות הציבורית ושירותי הרווחה במדינת ישראל". חלפה שנה והדברים נכונים אף יותר בסוף שנת 2024. בתקווה לימים טובים ושקטים הרבה יותר,

קריאה מהנה,

פרופ' דן גרינברג

משנה לדיקנית הפקולטה למדעי הבריאות
המחלקה למדיניות וניהול מערכות בריאות
אוניברסיטת בן גוריון בנגב

מקורות:

- מיטל יסעור-בית אור. טיפול לאלצהיימר ולהרזיה: ועדת של התרופות תתכנס החודש – אלו התרופות שעל הפרק. ישראל היום 13/10/2024
- Luxenburg O, Morginstin T, Myers V, Saban M, Shemer J, Wilf-Miron R. (2023). Priority setting for health technology adoption at the national level: Lessons learned over 25 years' experience.
- International Journal of Technology Assessment in Health Care, 39(1), e71, 1–9 <https://doi.org/10.1017/S0266462323002611>
- שרית רוזנבלום. מחדל הסרטן: "נאלץ לשלוח חולים לקנות תרופות יקרות Ynet 10/9/2024
- Ynet 19/9/2024. דאדיר ינקו. המלצות חדשות לסל התרופות: אילו טיפולים נגד סרטן ייכנסו
- המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות ומדיניות הבריאות (ע"ר). כנס ים המלח ה'22 ע"ש פרופ' גור עופר: בריאות הנפש: המגפה שאחרי המגפה. 5–6 ביוני 2024
- ד"ח מבקר המדינה: הרחבת סל שירותי הבריאות – תוספת תרופות וטכנולוגיות, אייר התשפ"ב, מאי 2022
- דן גרינברג. ד"ח מבקר המדינה: ליקויים בעבודת ועדת סל שירותי הבריאות ובקרה על החלטותיה. מגזין מדיק של שירותי הבריאות, אוקטובר 2022, עמודים 17–10
- מיטל יסעור-בית אור. בראש הגופים שלא מקיימים את חוק חופש המידע – משרד הבריאות. ישראל היום, 27/9/2024

לכל מענה ועל כן נאלצתי להגיש תלונה ליחידה הממשלתית לחופש המידע במשרד המשפטים. בחודש יולי 2024 נענית על ידי יחידה זו כי למרות פניות שלהם למשרד הבריאות, הליקוי לא תוקן. הפרוטוקולים לא פורסמו גם נכון לכתובת שורות אלו.

בכתבתה של מיטל יסעור בית אור ב"ישראל היום" מתאריך 27.9.2024⁽⁸⁾ מצוין כי משרד הבריאות עומד בראש הגופים הממשלתיים שאינם מקיימים את חוק חופש המידע. 29 תלונות הוגשו למשרד המשפטים ב־2024 נגד משרדי ממשלה וגופים ממשלתיים שלא סיפקו מידע בהתאם לחוק חופש המידע – 16 מהן נגד משרד הבריאות (כולל זו של הח"מ). מגמה דומה היתה גם בשנת 2023, כאשר למעלה ממחצית התלונות שהוגשו (23 מתוך 40) היו נגד משרד הבריאות. משרד הבריאות מסר בתגובה: "משרד הבריאות פועל בשקיפות על מנת לספק ולהנגיש מידע לציבור ואף היה מבין משרדי הממשלה הראשונים שהקצו משרות ייעודיות לתחום".
לצער, חוסר מענה לפניות הציבור בזמן סביר אינו מצביע על שקיפות. יש לציין כי בשנתיים האחרונות ניכר שינוי ועיקרי ההחלטות והפרוטוקולים של דיוני ועדת הסל מתפרסמים כנדרש באתר המרשתת של משרד הבריאות וכולי תקווה כי כך יהיה גם בשנים הבאות.

מאמרים בגיליון זה

גיליון זה כולל תשעה מאמרים מרתקים. מפאת קוצר היריעה אתייחס רק לחלקם. שני המאמרים הראשונים עוסקים בהערכה, במסגרת ניסויים קליניים ובהנגשה של טיפולים חדשים באונקולוגיה.

מאמרם של ד"ר שי מושל ושל ד"ר אורפז חדר סוקר את התייחסות ועדת הסל בישראל לתרופות אונקולוגיות שמוגשות להכללה בסל השירותים על סמך מחקרי פאזה 2 בלבד ואישורים מזורזים של ה־FDA. בניתוח של החלטות ועדת הסל בישראל טוענים הכותבים כי בארבע השנים האחרונות קיימת בישראל מגמה של מימון ציבורי של תרופות אונקולוגיות שהביסו המחקרי ששימש לאישורן הרגולטורי רחוק מלהיות מושלם. אחד הפתרונות לסוגיה זו הוא מימון על תנאי למשך מספר מוגבל של שנים ובחינת ההחלטה לאור המידע שנאסף בתכשיר בתנאי "העולם האמיתי". מדיניות כזו קיימת במספר מערכות בריאות מערביות אך אינה מיושמת בישראל ותכשיר הנכלל בסל השירותים לא ייגרע ממנו גם אם בעתיד יתגלה שיעילותו אינה דומה לממצאי המחקרים הקליניים.

מאמרם המתודולוגי של פרופ' רות גבע ולירן מנדל עוסק באתגרים בהערכת טיפולים חדשים באונקולוגיה. בעת הערכת טכנולוגיה חדשה קיימים לעתים קרובות נתונים חלקיים בלבד העלולים להשפיע על חוזק ההוכחה של התכשיר הנבחן. דוגמה לכך הוא ניסוי קליני בו זרוע הביקורת כבר לא מייצגת את הסטנדרט הטיפולי, שיכול להשתנות בזמן ביצוע המחקר או שזמן המעקב קצר יחסית ביחס לתועלת הצפויה של התכשיר.

NEW PRODUCT ★ PLANT OILS ★ OZONE

ASTRO3
Premium Ozonated Oils



סדרת ASTRO3 לטיפול העור

הכירו את סדרת המוצרים החדשה שלנו המבוססים שמנים צמחיים מועשרים בחמצן פעיל המסייעים לשיפור בריאות העור הכללית.



Jojoba ointment
Intensive Face,
Body & Scalp Treatment

משחת חוחובה לעור הפנים,
הגוף והקרקפת

Astro Lip
Ozonized
Jojoba oil

שמן חוחובה מועשר בחמצן פעיל
לטיפול וטיפול השפתיים

Ozone Oil
Intensive Nail &
Foot Treatment

שמן אוזון לטיפול וטיפול
הציפורניים וכפות הרגליים

**Olive Oil (+)
Activated Oxygen**
Intensive body & face treatment

שמן זית אורגני (+) מועשר בחמצן
פעיל לטיפול אינטנסיבי לעור הפנים והגוף

KIEMA
איכות בריאות
www.kivema.biz

09-9664162 | ספיר 4, קדימה | kivema.office@gmail.com

תא סרטני במהלך תהליך חלוקה. אילוסטרציה: שאטרסטוק

אימוץ נחפז או הזדמנות פז?

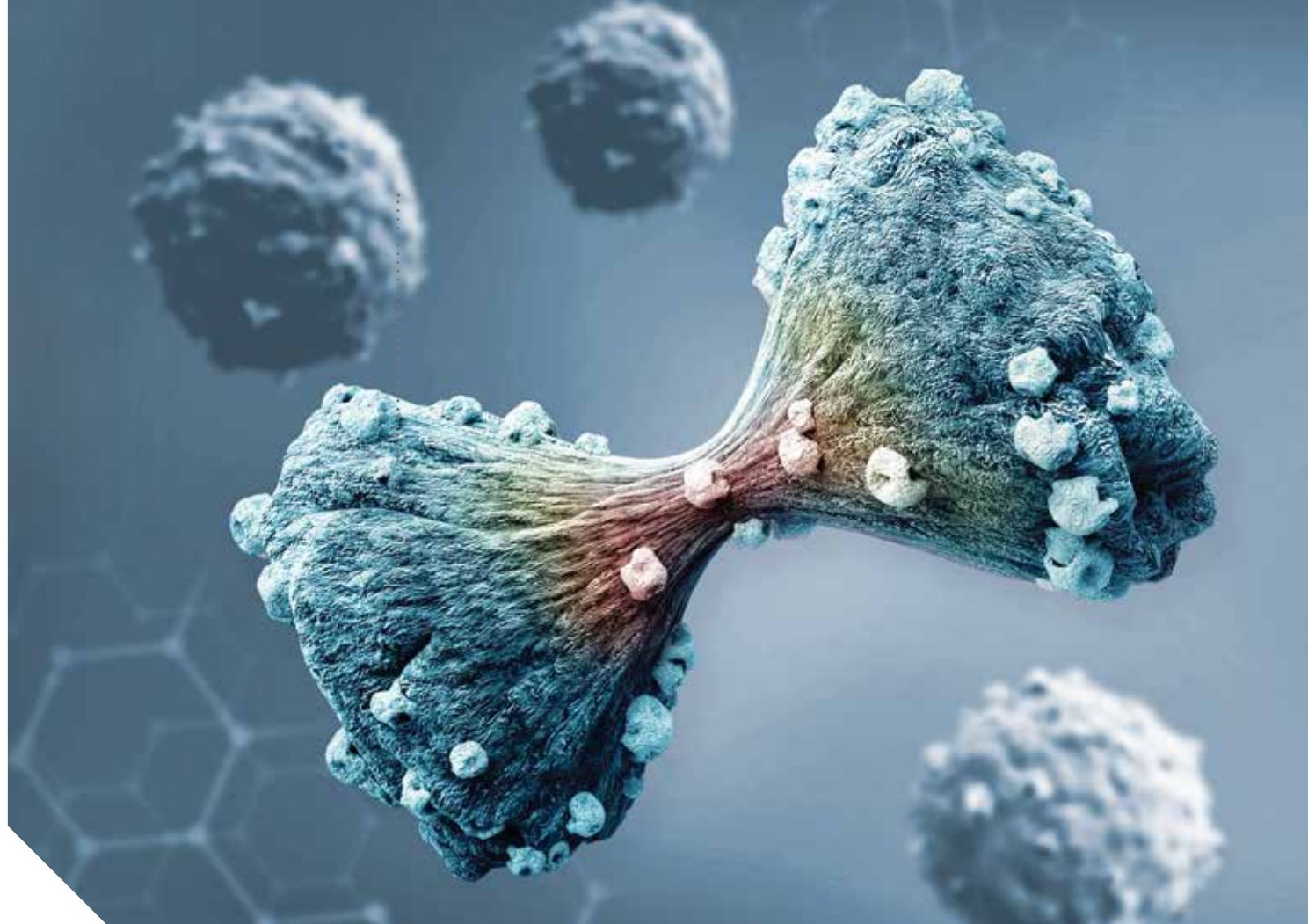
מגמות באימוץ טכנולוגיות לטיפול בסרטן בסל
שירותי הבריאות על בסיס אישור מוקדם של ה-FDA

.....
ד"ר שי מושל

NHB Lead, Medison

ד"ר אודפז חדר

אחראית תחום הערכת טכנולוגיות,
מכבי שירותי בריאות
.....



ערכת הבריאות בישראל ידועה כאחת האיכותיות והמתקדמות ביותר בעולם המערבי, בין היתר הודות לאיכות צוותי הרפואה, התשתיות ובתי החולים וכן איכות המחקר הרפואי עבורו משמשת מדינת ישראל קרקע פורייה. כך משמרת המערכת את עצמה בחור החנית של הרפואה ברמה העולמית, כפי שמשקף בין היתר ברשימת דירוגים יוקרתיים של בתי חולים ורופאים מובילים^(2,1).

קידמה זו מוצאת ביטוי משמעותי גם במגוון ובזמינות של טכנולוגיות חדשות (ובכלל זה תרופות, אביזרים רפואיים, פרוצדורות ועוד) עבור ציבור המטופלים בישראל. חוק ביטוח בריאות ממלכתי, שנכנס לתוקפו בינואר 1995, מבטיח כי שירותי בריאות מתקדמים אלה יהיו נגישים לכל אזרחי ישראל בהתאם לצורך הרפואי שלהם ובמסגרת מקורות המימון העומדים לרשות קופות החולים.

בכל הקשור לטכנולוגיות רפואיות חדשניות, המנגנון המאפשר את הרחבת מגוון הטיפולים האלה והנגשתם למטופלים במסגרת מימון ציבורי

הוא הוועדה ציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות (הידועה בשמה "ועדת הסל") הממונה ומתכנסת אחת לשנה ולה נתונה הסמכות (ובו בזמן עליה מוטלת האחריות) להמליץ על רשימת הטכנולוגיות שתתווספה לסל שירותי הבריאות באותה שנה. במסגרת דיוני הוועדה, נדרגות בעת ובעונה אחת מאות טכנולוגיות שונות ומגוונות מכלל תחומי הרפואה. במהלך כל דיון כזה, מתעמקים חברי הוועדה בהיבטים השונים סביב כל טכנולוגיה, ובכלל זה: טיב העדויות והחומר המדעי בספרות הרפואית אודות יעילותה ובטיחותה, מידת הצורך הקליני (unmet need) נוכח קיומן או היעדרן של חלופות בסל, ניסיון טיפולי בישראל ובעולם וכן היבטים נוספים מתחום החברה, משפט, אתיקה וכמובן שיקולים כלכליים שהופכים למכריעים עוד יותר בהגיעה של הוועדה לשלבי הדיונים המתקדמים והסופיים.

לבסוף, מתכנסת הוועדה לרשימת טכנולוגיות סופית, שעלותה בגובה התקציב הניתן לוועדה (העומד בשנים האחרונות על כ־650 מיליון שקל), זאת בעוד העלות הכוללת של כלל הטכנולוגיות שעלו לדיון בוועדה היא, להערכת משרד הבריאות,

מעל שלושה מיליארד שקל. די רק במספרים אלה כדי להמחיש את האתגר האדיר בפניו ניצבים חברי הוועדה בבואם לתעדף טיפולים מסוימים על פני אחרים תוך שהם מביאים בחשבון שמטופלים רבים לא יקבלו את הטיפול שהם כה זקוקים לו במימון ציבורי, לפחות עד לשנה הבאה.

דילמות קשות אלו מתעצמות אף יותר כשהדיון מגיע לטכנולוגיות מתחום הטיפול בסרטן. בין אם נרצה להכיר בכך ובין אם לא, בקרב הציבור הרחב קיימת רגישות יתרה למחלת הסרטן ולצורך בהנגשה של הטיפולים המתקדמים ביותר לאוכלוסיית חולים זו. רגישות זו מתבטאת גם בהטיה שקיימת בהתפלגות תקציב ועדת הסל, כך שבאופן עקבי כ־40%–50% מתקציב ערכון הסל השנתי מוקצה בפועל להכללת תרופות וטכנולוגיות לטיפול בסרטן. יצוין שהטיה זו אינה נחלתה של מערכת הבריאות בישראל בלבד אלא מאפיינת גם מדינות אחרות. מחלת הסרטן היתה ועודנה סיבת המוות המובילה בישראל⁽³⁾ ושיפור השרידות הכוללת (overall survival) נחשב לאחר השיקולים המרכזיים של ועדת הסל במסגרת תהליך קבלת ההחלטות שלה.

■ דירוג העדיפות של חברי האיגוד האונקולוגי – שניתן אד הוק לוועדת הסל באותה שנה.

מזן האמור לעיל, ברור שטכנולוגיה שמראה יעילות משמעותית מבחינה קלינית, על בסיס מחקר קליני איכותי, היא מועמדת משמעותית להגיע לשלבים הסופיים של דיוני הוועדה ואף להיכלל בסל, ככל שעלותה והשיקולים התקציביים מאפשרים זאת בהמשך דיוני הוועדה.

אתגר מסלול האישור המקוצר

אחד האתגרים המשמעותיים במסגרת תהליך קבלת ההחלטות של ועדת הסל הוא התמודדות עם טכנולוגיות חדשניות מאוד ומבטיחות מאוד אך שאינן נראות בשלות מספיק להכללה במימון ציבורי, זאת לאור אי הוודאות לגבי ביצועיהן ארוכי הטווח בתנאי עולם אמיתי. קיים מתח מובנה בין הרצון להנגיש אותן מהר ככל שניתן לחולים קשים (לרוב ללא כל טיפול זמין אחר) אל מול החשש מאימוץ מוקדם מדי והקצאת תקציבים ציבוריים לטיפולים שעלולים להתברר כלא יעילים בטווח הארוך, וזאת על חשבון טיפולים אחרים שניתן היה להכניס לסל באותו תקציב.

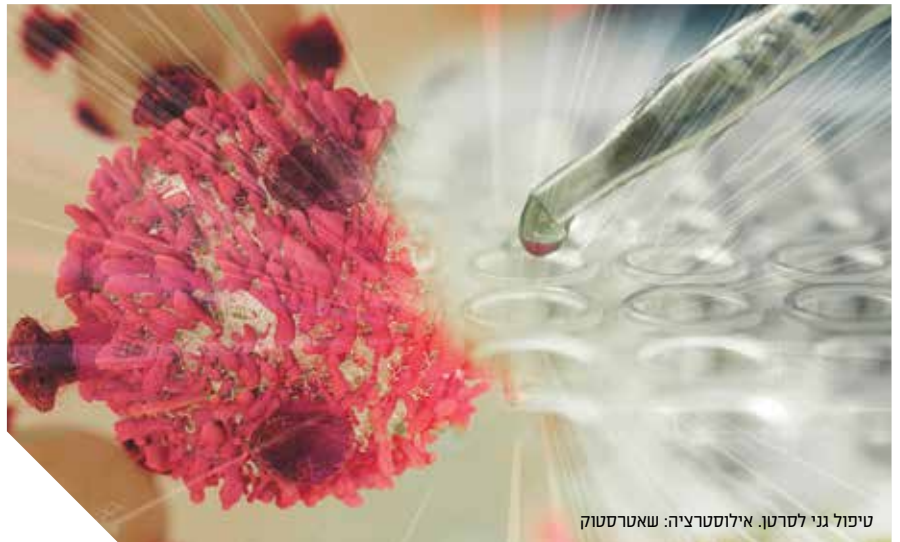
אחת הדוגמאות המובהקות ביותר לדילמה זו היא בטכנולוגיות לטיפול בסרטן שאושרו ב־FDA בתהליך מקוצר מהמקובל על סמך אישור מזורז (accelerated approval – AA), בדרך כלל על בסיס מחקרים ללא זרוע ביקורת אליה מושווה הטיפול הנבדק, וכן מחקרים הבודקים תוצאים חליפיים או מתווכים (surrogate outcomes) דוגמת שיעור תגובה (RR – response rate) או שרירות ללא התקדמות מחלה (progression free survival – PFS) במקום תוצא קליני כגון שרירות כוללת OS, מה שמעלה תהייה לגבי התוקף הפנימי של הממצאים במחקר, לא כל שכן אל מול תנאי העולם האמיתי מחוץ לעולם המחקר.

למרות ספקות אלה, יש דוגמאות רבות מהשנים האחרונות של טכנולוגיות פורצות דרך שנכללו בסל שירותי הבריאות למרות היותן מבוססות על מחקר פאזה 2 או על סמך אישור מזורז של ה־FDA.

במאמר זה ננסה לתאר את המגמות להכללה בסל בישראל של תרופות לטיפול בסרטן כתלות במידת הביסוס המחקרי שלהן.

אישור תרופות אונקולוגיות ב־FDA

רובן הגדול של התרופות בכלל והאונקולוגיות בפרט מאושרות ב־FDA האמריקאי עוד בטרם



טיפול גני לסרטן. אילוסטרציה: שאטרסטוק

קיים מתח מובנה בין הרצון להנגיש טכנולוגיות חדשניות מהר ככל שניתן לחולים קשים (לרוב ללא כל טיפול זמין אחר) אל מול החשש מאימוץ מוקדם מדי והקצאת תקציבים ציבוריים לטיפולים שעלולים להתברר כלא יעילים בטווח הארוך, וזאת על חשבון טיפולים אחרים שניתן היה להכניס לסל באותו תקציב

■ מיקום הטיפול בקווים המנחים הקליניים (clinical guidelines) של איגודים מובילים בעולם – ובכלל זה ה־NCCN האמריקאי ואיגוד האונקולוגיה האירופאי ESMO (European Society of Medical Oncology).
■ בתחום הגידולים המוצקים (סולידיים), ציון ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale) – מדובר בניקוד המבוסס על סרגל שנבנה על ידי ESMO המשקף את מידת השיפור בתועלת הקלינית של הטיפול ונועד בעיקר לסייע למקבלי החלטות במערכות בריאות בתהליך התיערוף של טיפולים במסגרת הכללה למימון ציבורי.

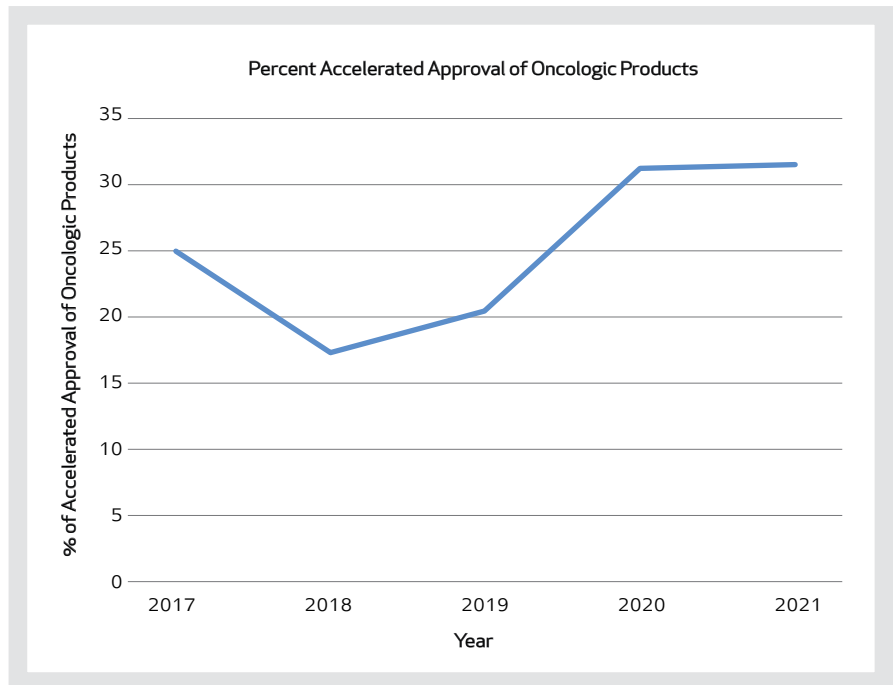
■ היקף הניסיון בטיפול בתרופה או בטכנולוגיה בחולים בישראל.

קריטריונים לתיעודן טכנולוגיות בוועדת הסל

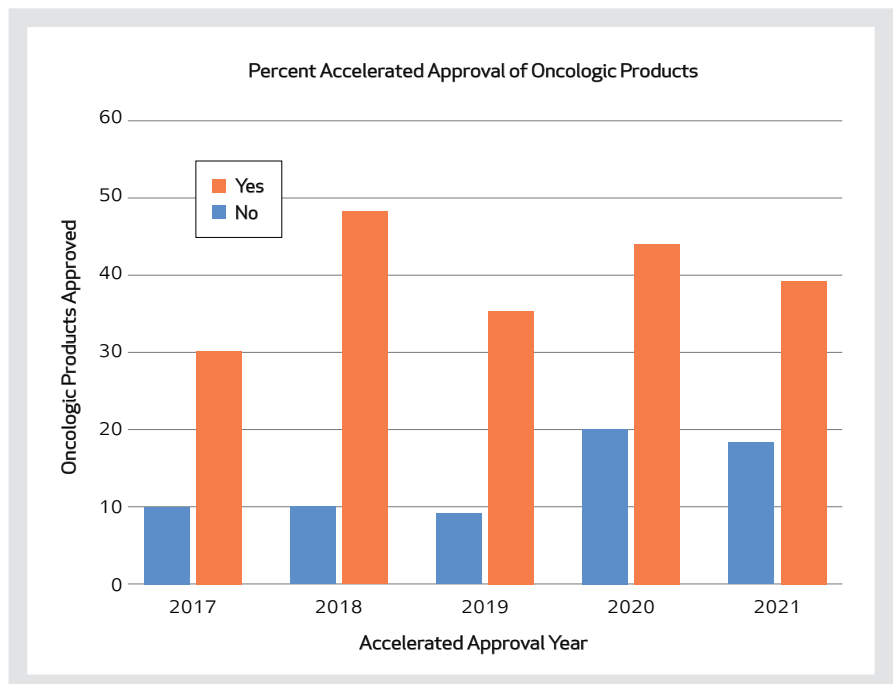
קיימים מספר קריטריונים עיקריים שלפיהן ועדת הסל מתעדת גבוה טכנולוגיות באופן כללי ובמיוחד בתחום הטיפולים בסרטן:

- מידת הצורך הקליני (unmet need) הקיים – זאת, ביחס להמצאות או היעדר טיפולים חלופיים זמינים בסל להתוויה המבוקשת ומידת יעילותן של אותן חלופות באם קיימות.
- מידת השיפור בשרירות הכוללת (overall OS – survival) תחת הטיפול המוצע – אין הגדרה רשמית למה נחשב שיפור משמעותי בשרירות (קשה מאוד גם אתית ורגשית להגדיר רף שכזה), אך מקובל לומר שמצופה שטכנולוגיה תשיג שיפור של לפחות שלושה חודשים ביחס לחלופה הקיימת (או, בהיעדר חלופה כזו, ביחס למהלך הטבעי של המחלה), כמובן כתלות בפרוגנוזה ובטבע של המחלה.
- איכות המחקר הקליני במסגרתו נבחנה התרופה ועל בסיסו אושרה ברשויות מוכרות כמו FDA האמריקאי או EMA האירופאי – מחקר איכותי ייחשב למחקר פאזה 3, מבוקר עם הקצאה אקראית לזרוע ההתערבות ולזרוע ביקורת (כאשר הביקורת מהווה את הסטנדרט הטיפולי המקובל באותה נקודת זמן), אוכלוסית מחקר גדולה דיה, סוג התוצא הקליני שנבדק (הערפה ברורה לשרירות כוללת על פני תוצאים אחרים). ככל שדרישות אלו מתקיימות, המחקר ייחשב לאיכותי ולמבוסס יותר ויעניק משנה תוקף להחלטה חיובית לאימוץ הטכנולוגיה.

תרשים 1 א'. השוואה מספרית בין אישור מזורז לתרופות אונקולוגיות לתרופות לא אונקולוגיות
בין השנים 2017-2021⁽⁵⁾



תרשים 1 ב'. שיעור התרופות האונקולוגיות שאושרו במסלול מזורז מתוך כלל התרופות האונקולוגיות שאושרו
ב-FDA בין השנים 2017-2021⁽⁵⁾



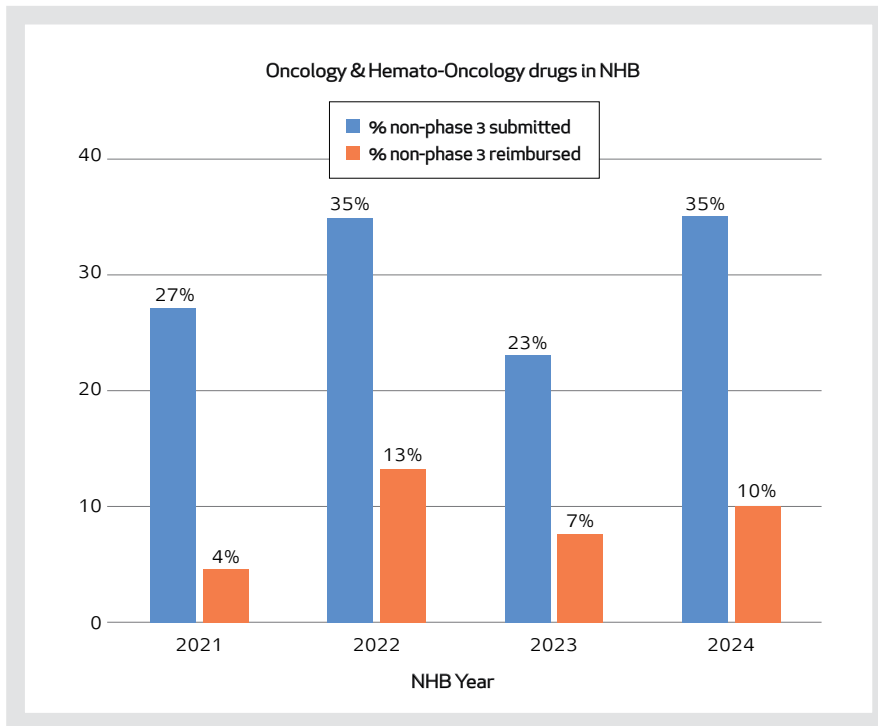
הגשתן לדיוני ועדת הסל בישראל. לאור מחויבותה של מערכת הבריאות בישראל לשמר עצמה בקרמת הרפואה העולמית, אין זה מפתיע לגלות כי תרופות חדשות שאושרו ב-FDA מוצאות עצמן מהר מאוד מוגשות ואף נדונות במסגרת ועדת הסל. כך, על אף השוני המהותי במבנה של מערכות הבריאות בשתי מדינות אלו, מהווה ישראל במקרים רבים מעין בבואה של הסטנדרט הטיפולי בארה"ב. אך האם הדבר מתורגם הלכה למעשה גם להכללה בסל שירותי הבריאות עבור תרופות לסרטן שאושרו במסלול מזורז?

ראשית, ננסה לתאר את תמונת המצב של אישור תרופות אונקולוגיות ב-FDA בשנים האחרונות. בין השנים 2008-2000 היוו תרופות אונקולוגיות כ-12% מסך התרופות החדשות שאושרו על ידי ה-FDA עם שיעור די יציב לאורך תקופה זו⁽⁴⁾. שיעור זה עלה ל-17.5% בעשור העוקב 2009-2017, עם התפתחותם של מנגנוני טיפול חדשים (דוגמת checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors) וכן זיהוי של אתרי מטרה בגידול המותאמים לשינויים גנומיים ספציפיים (targeted therapy). הצורך המתמיד במציאת טיפולים יעילים יותר לסרטן הביא הלכה למעשה לעלייה במספר התרופות תחת מחקר ופיתוח, לעלייה בהגשות לאישור ה-FDA (new drug application - NDA) עבור מולקולות קטנות, biologic license application, BLA - עבור תרופות ביולוגיות) ולבסוף לעלייה במספרן שאושר.

נתונים נוספים מארה"ב מראים כי בעשור האחרון קיימת מגמה הולכת וגדלה של אישור תרופות על בסיס אישור מזורז (AA) ובפרט לטיפול בסרטן. כך למשל, בין השנים 2017-2021 נצפתה עלייה הדרגתית הן במספרן המוחלט והן בשיעור התרופות האונקולוגיות המאושרות על בסיס אישור מזורז, במקרים רבים על סמך מחקר פאזה 2 (תרשימים 1א' ו-1ב')⁽⁵⁾. כשני שליש מכלל התרופות (ולפי מקורות מסוימים אף מעל 80%) שאושרו על ידי ה-FDA במסלול מזורז בין השנים 2000-2022 הן תרופות לסרטן. הסיבות לכך רבות ומגוונות וכוללות, בין היתר, את מספר ההגשות ההולך וגדל, צורך קליני משמעותי unmet need וכן נוחות השימוש במדרגים חליפיים או מתווכים (surrogate outcomes) כגון שיעור תגובה (ORR) או שרירות ללא התקדמות מחלה (PFS) ואימוצם במסגרת מחקרי פאזה 2⁽⁶⁾.

לצד ההכרה בצורך של הגשה מוקדמת של טיפולים חדשניים לסרטן, עולה השאלה האם אישור מזורז שכוה, שכאמור מבוסס לרוב על מחקרים לא

תרשים 2. שיעור תרופות לסרטן שלא על סמך מחקר פאזה 3 שהוגשו לסל (כחול) ונכללו בסל (כתום) בין השנים 2021-2024



גם בארה"ב, רוב התרופות שמקבלות אישור קבוע של ה-FDA, לאחר שהיו תחת מסלול AA, זוכות לכך ללא השגת תוצא קליני מובהק של שיפור שרידות כוללת. בלא מעט מקרים, מחקר ה-*confirmatory* נערך זמן רב לאחר שהתרופה זמינה בשוק תחת אישור מזורז וכבר "התקבעה" כטיפול סטנדרטי למחלה

ההגשות לסל באונקולוגיה והמטואונקולוגיה) – ארבע התוויות ללא תוספת תקציב, בעוד ליתר העשר הוקצה תקציב של כ-72 מיליון שקל! – כ-15% מכלל תקציב ועדת הסל בשנה זו. באופן דומה, בסל 2023 נכללו תשע התוויות (7% מכלל הגשות לסרטן) המבוססות פאזה 2 בעלות כוללת של מעל 77 מיליון שקל – כ-12% מתקציב הוועדה; ובשנת 2024 נכללו תשע התוויות כאלו (10%) בעלות כוללת של כ-41 מיליון שקל – יותר מ-6% מתקציב הוועדה⁽⁸⁻¹¹⁾. אמנם מדובר בתיאור של ארבע השנים האחרונות בלבד, אך ניכר כי קיימת בישראל מגמה מסוימת של עלייה בנכונות הלכה למעשה להכללה של טכנולוגיות לסרטן במימון ציבורי, תוך הקצאה של משאבים לא מבוטלים, הגם שהביסוס המדעי המחקרי שלהן רחוק מלהיות מושלם.

שהוגשו לסל בכל שנה היה די יציב ונע סביב 25% לערך. מתוכן, נראה כי יש נטייה לעלייה מסוימת בשיעור התרופות לסרטן שמוגשות על בסיס מחקרים מוקדמים (שאינם פאזה 3) ואף בשיעור אלו שנכללות בסופו של דבר בסל (תרשים מס' 2). כך למשל, בשנת 2021 הוגשו קרוב ל-100 טכנולוגיות מתחום אונקולוגיה והמטואונקולוגיה, מתוכן מעל רבע (27%) היו על בסיס מחקרי פאזה 1 ופאזה 2. לבסוף נכללו בשנה זו ארבע תרופות כאלו בסל (4% מכלל התרופות לסרטן שנדרגו בוועדה) – כולן ללא תוספת תקציב, כחלופות לטיפולים קיימים. בשנת 2022 שיעור התרופות לסרטן שנדרגו בוועדה על בסיס מחקרים בפאזה מוקדמות עמד כבר על 35%, מהן נכללו לבסוף בסל 12 תרופות עבור 14 התוויות (13% מכלל

"מושלמים" מבחינה מתודולוגית, אכן מצדיק את עצמו כאשר בוחנים תוצאות יעילות ארוכות טווח לאחר שהתרופה כבר משווקת מסחרית.

בתחילת אפריל 2024 התפרסם מאמר בכתב העת JAMA שבחן האם תרופות לסרטן שאושרו על ידי ה-FDA בין השנים 2013–2023 על בסיס אישור מזורז אכן הוכיחו תועלת קלינית במחקרים מאששים (confirmatory trials) ומהו שיעור קבלת אישור רגולטורי מלא עבורן? מחקר תיאורי זה התבסס על נתונים ציבוריים רשמיים של ה-FDA וזיהה 129 צירופים של תרופה-התוויה שאושרו במסלול מזורז בתקופה זו. בעבודה זו נמצא כי:

■ 48 מתוך 129 ההתוויות (37%) שקיבלו AA הפכו לבסוף לאישור קבוע; מהן 40% בלבד על סמך שיפור בשרידות הכוללת OS, 44% על סמך שרידות ללא התקדמות מחלה PFS, ויתרת ה-15% על סמך שיעור תגובה ו/או משך תגובה. כלומר, מרבית האישורים הקבועים עדיין ניתנו על סמך תוצא חליפי גם במחקר ה-*confirmatory*.

■ 46 מתוך 129 ההתוויות (36%) היו עם משך מעקב ארוך מעל חמש שנים (אושרו במסלול AA בין 2013–2017); פחות ממחציתן הראו שיפור של שרידות כוללת ו/או איכות חיים במחקרי ה-*confirmatory*, ועדיין שנשליש מהן אושרו בהמשך כאישור קבוע בעוד ש-15% נותרו תחת אישור AA גם לאחר פרק זמן כה ארוך.

ניתן לסכם כי גם בארה"ב, רוב התרופות שמקבלות אישור קבוע של ה-FDA, לאחר שהיו תחת מסלול AA, זוכות לכך ללא השגת תוצא קליני מובהק של שיפור שרידות כוללת. בלא מעט מקרים, מחקר ה-*confirmatory* נערך זמן רב לאחר שהתרופה זמינה בשוק תחת אישור מזורז וכבר "התקבעה" כטיפול סטנדרטי למחלה.

המצב בישראל

מה המצב בישראל? כיצד ועדת הסל מתייחסת לאורך השנים לתרופות אונקולוגיות שמוגשות על סמך מחקרי פאזה 2 ואישורים מזורזים של ה-FDA? קשה לבצע השוואה ישירה אל מול המגמה בארה"ב מסיבות מובנות, החל מהשוני במסלולי ההנגשה של טיפולים חדשים לחולים כולל לוחות הזמנים שלהם, וכלה בהבדלים בפרקטיקות טיפוליות ועוד סיבות רבות ומגוונות. אם ננסה בכל זאת לבחון את נתוני ההגשות והחלטות ועדת הסל בשנים האחרונות, בדגש על תרופות לסרטן, ניתן לומר כי שיעור תרופות אלו מכלל הטכנולוגיות

למרות ההסתייגויות לעיל, ממצאים אלה מהווים דוגמה למגוון השיקולים המנחים את חברי ועדת

שיתוף הפעולה במסגרת פרויקט זה מסייע למשרד הבריאות לקדם את זמינותם של טיפולים אונקולוגיים חדשניים, ויש בכך הזדמנות לשפר את הנגשת טיפולים אלה למטופלים בישראל. בהתאם להנחיות ה־FDA, לפרויקט מתקבלות בקשות לתכשירים מתחום האונקולוגיה, שיש להן חשיבות קלינית גבוהה או שהן בעלות פוטנציאל לשפר באופן משמעותי את פרופיל היעילות/בטיחות ביחס לחלופות הקיימות. ניתן להעריך כי

כל אלה עשויים לאפשר למקבלי ההחלטות הנגשת טיפולים חדשניים ומבטיחים לטווח הקצר מחד, וניהול הסיכון לאי ודאות בבצועיהם בטווח הארוך מאידך, זאת לצד שמירת מיצוב סל השירותים בישראל כאחד המתקדמים ביותר בעולם. ●

גילוי נאות: ד"ר מושל כיהן בעבר ממספר שנים כחבר ועדת המשנה לסל מטעם "מאוחדת" וכיום מוביל את תחום סל הבריאות בחברת מדיסון פארמה. מאמר זה משקף את דעתם האישית בלבד של הכותבים ואין בו כדי לשקף את עמדת "מאוחדת" או חברת מדיסון פארמה או מכבי שירותי בריאות או כל גורם אחר.

14. <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-supply-chain-and-shortages/medical-device-shortages-list>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489167/>
16. https://www.health.gov.il/NewsAndEvents/Spokeman/Messages/Pages/24072012_2.aspx
17. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/docs/plan-garantias-abastecimiento- AEMPS-2019-2022-eng.pdf>
18. https://www.health.gov.il/hozer/mr24_2012.pdf
19. <https://acrobat.adobe.com/link/review?uri=urn%3Aaaid%3Aacsd%3AUS%3Aebf00e37-4d8b-3b0e-b415-decfafe84e4>
20. <https://acrobat.adobe.com/link/review?uri=urn%3Aaaid%3Aacsd%3AUS%3Ad5783fc-5982-3269-bbe8-4fb96430471>
21. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>
22. https://www.health.gov.il/hozer/dr_104.pdf
23. <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-supply-chain-and-shortages/supply-and-shortages-medical-devices-frequently-asked-questions>

הערכת יעילות טכנולוגיות רפואיות חדשות באונקולוגיה:

אתגרים, כלים ודוגמאות

התפתחויות המהירות בתחום הרפואה, לצד המשאבים המוגבלים של מערכת הבריאות, יוצרות סביבה מורכבת לקבלת החלטות.



להערכת טכנולוגיות בריאות (Health technology assessment - HTA) נדרשת מסגרת שיטתית, המבוססת על ראיות מדעיות, להערכה מקיפה של היעילות והבטיחות, לבטח אל מול עלותן. אחד האתגרים המרכזיים בהערכת טכנולוגיות בריאות הוא הזמינות של נתונים מלאים ומדויקים. בעת הערכת טכנולוגיה חדשה קיימים לעיתים קרובות נתונים חלקיים בלבד העלולים להשפיע על חוזק ההוכחה. לדוגמה, מחקרים אשר זרוע הביקורת שלהם כבר לא מייצגת את הסטנדרט הטיפולי הקיים או זמן מעקב קצר יחסית ביחס לתועלת הצפויה של התכשיר.

תרשים קפלן-מאייר הוא כלי סטטיסטי מרכזי בהערכת יעילות טיפולים הקשורים למשך החיים והכלי העיקרי לתיאור הישרדות על חשיבות הקריאה הביקורתית והבנת היתרונות והחסרונות של כלי זה בהערכת תרופות למחלות הסרטן

פרופ' דרית גבע

המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, אוניברסיטת תל אביב

לירן מנדל (MSc)

אומניסטאט – ייעוץ והדרכה בסטטיסטיקה רפואית



אילוסטרציה: שאטרסטוק

המחקר והבנת הערכת היעילות לאורך זמן, תוך מתן דוגמאות וחשובים הממחישים שלבים אלה. דוגמה תאורטית תוצג במסגרת ותתמקד בקבוצת טיפול אחת. בדוגמאות נוספות נדגים הרחבה טבעית ויישום של העקרונות לשתי קבוצות טיפול.

שלב 1 : הגדרת מטרות המחקר

לפני תחילת המחקר, וכחלק מתכנון המחקר, החוקרים קובעים את המטרה הראשית (Primary Endpoint) ואת המטרות המשניות (Secondary Endpoints) כמו גם את המדרים באמצעות יוערכו המטרות בפועל. בדוגמה שלנו, מטרת המחקר היתה לבדוק את התמותה מהמחלה תחת טיפול Y, כלומר הישרדות כוללת.

קיימים מדרים שונים לבחינת יעילות הטיפול בסרטן, ברובם קשורים לתחום הסטטיסטי של ניתוח הישרדות (Survival Analysis) (הנקרא גם

מחקר זה מבוצע בדרך כלל על מאות מטופלים ובו הטיפול החדש מושווה לטיפול ביקורת (על פי רוב הטיפול המקובל) על מנת להוכיח את יעילות הטיפול לטווח הארוך ולהחליף או לשפר את הטיפול הקיים. במאמר זה נתמקד בתוצאי מחקר האופייניים לתחום האונקולוגיה אם כי ניתן להשליך עקרונות אלה גם על תחומים נוספים.

אחד מהכלים הסטטיסטיים החשובים ברפואה הוא גרף הקפלן מאייר המתאר יעילות לאורך זמן. הגרף מהווה את הבסיס בחלק גדול מהערכות הטכנולוגיות לאומדן היעילות של התכשיר. במאמר זה נתאר את ההנחות שעומדות בבסיס הגרף ונתאר מה ניתן ללמוד מהמספרים. הבנה מעמיקה של גרף זה תסייע להבין איפה עלולות להיות "נקודות עיוורות" (blind spots) בהערכת היעילות הצפויה מהכללת הטיפול החדש. המאמר מנתח את השלבים המהותיים בבניית

קריאה ביקורתית של תכנון ותוצאות מחקרים חשובה כדי לקבל החלטות מבוססות ראיות. נדרשת הערכת ההשפעה של מידע חלקי ואי ודאות על הערכת היעילות, תוך הערכת הסיכונים הכרוכים בהכללת הטכנולוגיה והעלות מול התועלת.

רעיונות ומושגים מרכזיים בתכנון וניתוח סטטיסטי במחקרים אונקולוגיים

הוכחת יעילות המתבססת על ניסויים קליניים בתכשיר היא בבסיסה של תפיסת "רפואה מבוססת ראיות" (Evidence-Based Medicine או EBM). שלבי הבחינה של תכשיר מתחילים כניסוי בפאזה ראשונה שמטרתה מציאת מינון מומלץ לפיתוח והערכת בטיחות המוצר. פאזה שנייה נועדה למקד את האבחנה בה יש להתערבות פוטנציאל יעילות ולהוביל לשלב המכריע בתהליך – מחקר הפאזה השלישית.

זמן-לאירוע (Time-to-Event), השניים השכיחים מביניהם:

- **הישרדות כוללת (Overall Survival או OS):** מוגדר כזמן ממועד תחילת ההשתתפות במחקר עד לאירוע המוקדם מבין: אירוע של מוות או סיום ההשתתפות במחקר ללא אירוע.
- **הישרדות ללא התקדמות (Progression-Free Survival או PFS):** מוגדר כזמן ממועד תחילת ההשתתפות במחקר ועד לאירוע המוקדם מבין: אירוע של התקדמות המחלה, אירוע של תמותה או סיום ההשתתפות במחקר ללא אירוע.

שלב 2: תכנון לוח זמני המחקר ומספר המטופלים

חישוב מספר המטופלים הנדרש (Sample Size) הוא אחד השלבים המשמעותיים בתכנון המחקר. תהליך הגיוס למחקרים קליניים הוא מורכב היות שהמטופלים צריכים לעמוד בקריטריונים רבים על מנת להיכנס למחקר, וכן יש צורך לאזן ולייצג בקבוצת המחקר והביקורת פרמטרים שונים אשר יכולים להשפיע על תוצאות המחקר (לדוגמה: גיל, מין, מצב תפקודי [ECOG] ועוד). לכן, לרוב המטופלים מגויסים בהדרגה במרוכזים שונים לאורך תקופה ממושכת.

כדי לאפשר גיוס מירבי ומיטבי של נבדקים, מוגדרים תקופת הגיוס בה מטופלים יכולים להיכנס למחקר (Accrual Period), זמן המעקב המירבי הנדרש לאחר הגיוס (Follow-up) והמועד בו נסגר המחקר (Study Closure).

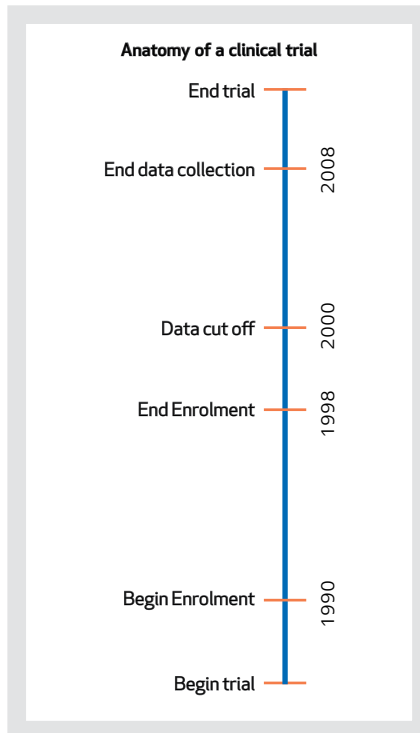
בדוגמה (תרשים מס' 1), המחקר התחיל לגייס מטופלים בשנת 1990 ונסגר בשנת 2000. ניתן היה לגייס מטופלים עד לשנת 1998 (כלומר שמונה שנים), זמן המעקב המירבי הנדרש לאחר הגיוס היה עשר שנים. המחקר תכנן לגייס שישה מטופלים. מרגע תחילת ההשתתפות במחקר מתחיל להימדד זמן המעקב (טבלה מס' 1). זמן המעקב הוא למעשה "הגיל" של המשתתף במחקר, כאשר שנת הגיוס היא גיל 0. כך, ניתן לראות לדוגמה שעל אף שמטופל #3 גויס לפני מטופל #4 (1992 לעומת 1996), זמן ההשתתפות שלו במחקר היה ארוך יותר (4 שנים), בגלל התמותה המוקדמת של #3 (3 שנים).

שלב 3: חישוב זמני ההישרדות של הנבדקים ותהליך הצנזור (Censoring)

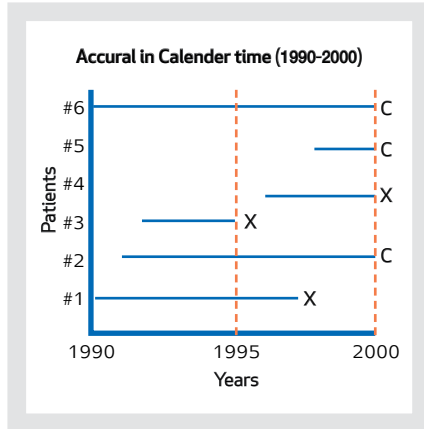
ההתייחסות למעקב של כל מטופל, כגיל המטופל במחקר, מאפשרת חישוב זמן הישרדות של כלל המטופלים למרות שגויסו במועדים שונים

ובזמני מעקב שונים. באופן זה, בכל נקודה בזמן המעקב במחקר עלול להיות מידע חלקי בלבד על חלק מהמטופלים. משמע, בנקודת ה-0 יהיה מידע על 100% מהמטופלים. לאחר חמש שנים חלק מהמטופלים ייעלמו ממעקב, אחרים יחוו אירוע ואחרים עדיין יהיו במעקב. תהליך הצנזור (Censoring) מגשר על מידע חסר זה ומאפשר לשלב גם מידע חלקי שתורמים מטופלים שהשתתפו במחקר ולא חוו אירוע (תרשים מס' 2). בתרשים 2 נתבונן, לדוגמה, על מטופל #5, שגויס לניסוי בשנת 1998 והפסיק את ההשתתפות

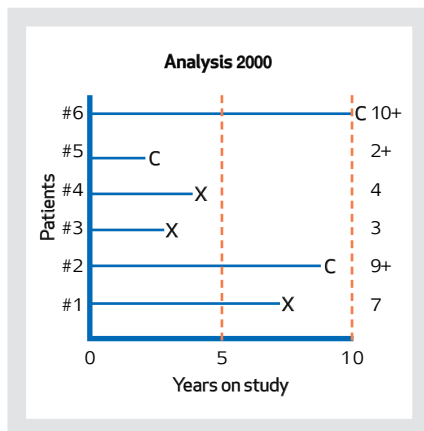
תרשים 1. תרשים מחקר הדוגמה - כרונולוגיית המחקר



תרשים 2 א'. תהליך גיוס המטופלים כפי שהתרחש בשנים שונות במהלך המחקר (מפתיחתו ב-1990 עד 1998)



תרשים 2 ב'. ציר ה'א מראה את "הגיל במחקר" (0-10 שנים) וכן מהו סטטוס המטופל מבחינת אירוע (תמותה) בסיום ההשתתפות



טבלה 1. סיכום נתוני המטופלים במחקר שנמשך בין 1990-2000, נתוני הגיוס והתוצאים של המטופלים. X מסמן תמותה ו-C מסמן סיום המחקר בחיים

מטופל	שנת גיוס	שנת השתתפות	זמן השתתפות במחקר (שנים) ("גיל במחקר")	סטטוס בסיום ההשתתפות במחקר	סיבת סיום ההשתתפות
#1	1990	1997	7	מת (X)	מוות
#2	1991	2000	9	חי (C)	סגירת המחקר
#3	1992	1995	3	מת (X)	מוות
#4	1996	2000	4	מת (X)	מוות
#5	1998	2000	2	חי (C)	סגירת המחקר
#6	1990	2000	10	חי (C)	סגירת המחקר

בשנת 2000 (בגלל סגירת המחקר). כלומר, מטופל זה השתתף בשנתיים במחקר ופרש ללא אירוע, כך שאין מידע אמיתי מלא על הקורות אותו מעבר למעקב של שנתיים. מטופלים להם יש מידע חלקי בזמן האנליזה ואין אפשרות לדעת את גורלם נקראים מצונזרים (Censored) או קטומים. ניתן לראות שמטופלים #1, #3, #4 נפטרו (הקו שלהם מסתיים ב-X), ובהתאמה זמני ההישרדות שלהם הם 4, 3, 7, ואילו שאר המטופלים (#2, #5, #6) סיימו את המחקר כשהם בחיים כיוון שהמחקר נסגר אך זמני המעקב אחריהם שונים (9, 2, 10 בהתאמה).

שלב 4: תיאור כל זמני ההישרדות בגרף - תרשים קפלן-מיייר

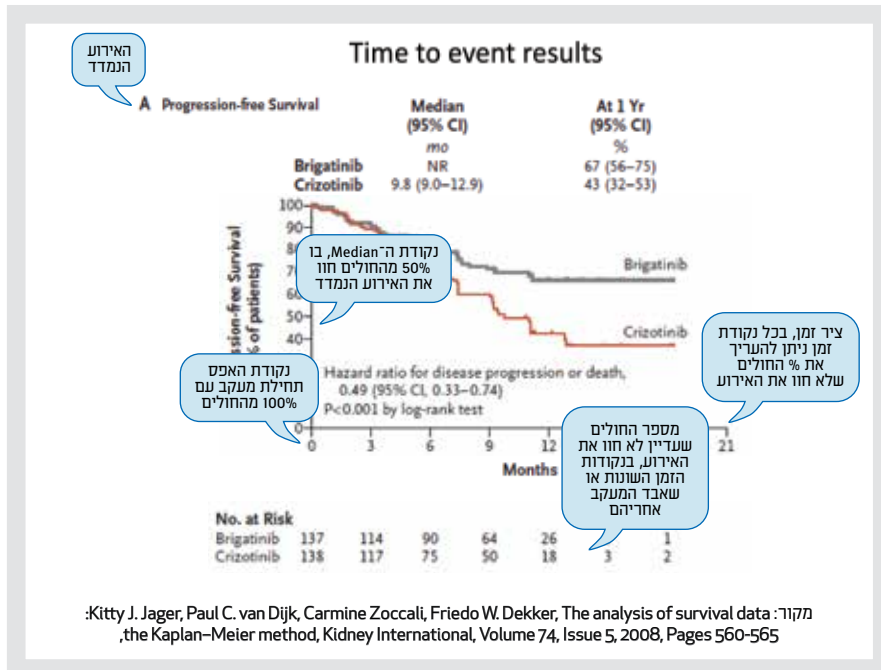
שתי הנחות מרכזיות עומדות בבסיס אנליזה קפלן-מיייר. הראשונה, סיכויי ההישרדות בכל זרוע של המחקר אינם משתנים לאורך זמן הגיוס למחקר. כפי שהוזכר לעיל, היות שזמן הגיוס למחקר יכול להתפרס על שנים, ייתכן כי הסטנדרט הטיפולי של קבוצת הביקורת (כלבר) ישתנה לפני שהמחקר הסתיים, מה שעלול להפוך את ההשוואה שנעשתה במחקר לבעייתית ופחות רלוונטית לסטנדרט הטיפולי החדש. ניתן לברוק הנחה זו על ידי פיצול קבוצת מטופלים לאלה שגויסו מוקדם ואלה שגויסו מאוחר וברדיקה אם עקומות ההישרדות שלהם שונות. ההנחה השנייה היא כי לחולים שנשרו מהמעקב יש את אותם סיכויי הישרדות כמו לאלה שממשיכים להיות במעקב. לדוגמה, מטופלים שנשרו מהמחקר בגלל תופעות לוואי של התכשיר, ולכן לא הגיעו למעקב, עלולים לעבור צנזור שלמעשה תלוי ישירות בביטחון התכשיר הנבדק. במצב שכזה, מידע חיוני לגבי בטיחות התרופה נבלע יחד עם נתונים נוספים שעברו צנזור עקב זמן מעקב קצר. תופעה זו עלולה להוביל להערכת סיכונים לא מדויקת באשר ליחס יעילות-בטיחות של התכשיר.

ככל שמתרחקים מזמן תחילת המחקר, תרשים הקפלן-מיייר מתבסס על מספר הולך ויורד של מטופלים ומספר גדל של צנזורים ולכן גדל הסיכון שההנחות הנראות בקצה הגרף אינן אמינות. כמו כן, במידה שנבצע אנליזה חוזרת לאחר תקופה נוספת של מעקב יהיו פחות צנזורים וייתכן שהמגמה באנליזה הראשונה תשתנה. בהקשר זה ראוי לציין כי אנליזה ביניים (interim analysis) מקובלת כאשר היא מתוכננת מראש ויש פיצוי סטטיסטי בצורת הקטנת האפלא לאנליזה הספציפית. בתרשים 3 ניתן להכיר את נקודות הציון החשובות של הגרף. ציר ה-X הינו ציר זמן המעקב

מטופל #5 (בשנה 2). גרף "מדרגות" מעצם טיבו רק יכול לדרת (שיעור האנשים בחיים הולך ויורד). חישוב שיעור ההישרדות בתרשים הוא למעשה מספר המטופלים שחווה אירוע בנקודת הזמן, מחולק במספר המטופלים הזמינים להערכה ובסיכון לאירוע (At Risk Number) באותה נקודת זמן. מספר המטופלים שיכולים לחוות אירוע בכל נקודת זמן מצוין במספרים בתחתית התרשים.

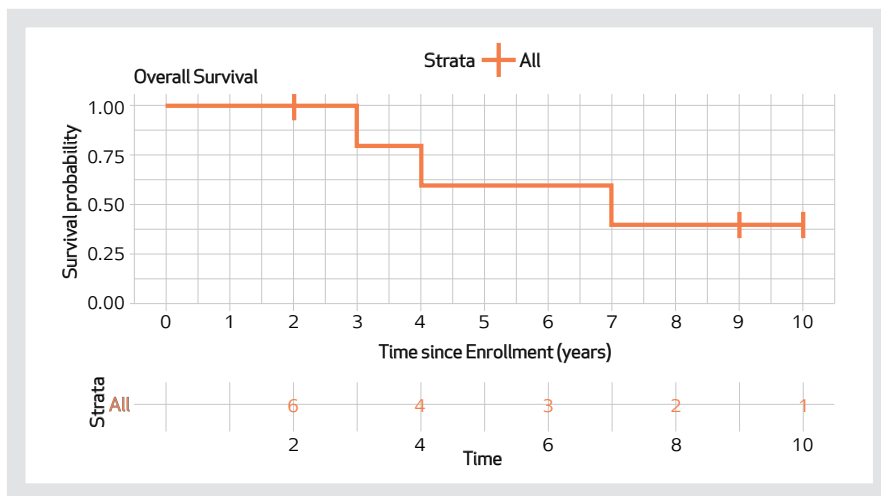
מרגע הגיוס למחקר ("הגיל" במחקר). ציר ה-Y הינו אחוז מהמטופלים בתחילת המחקר שלא קרה להם אירוע (במקרה הזה, מוות) ועדיין נמצאים בסיכון (בחיים ובמעקב). "יישור" כל המשתתפים במחקר לנקודת האפס (מועד הגיוס, ללא קשר לתאריך הגיוס בפועל) מאפשר יצירת גרפים המשכיים לאורך זמן. כל ירידה בגרף מציינת זמן אירוע (לדוגמה, מטופל #3 בשנה 3 (והסימן "+") מציינ צנזור (לדוגמה,

תרשים 3. תרשים קפלן-מיייר (Kaplan-Meier Curve) מתאר את כל זמני ההישרדות של כלל המטופלים במחקר (אירועים + צנזורים) לאורך זמן. נקודות ציון חשובות מציינות בגרף המצורף - צא



מקור: Kitty J. Jager, Paul C. van Dijk, Carmine Zoccali, Friedo W. Dekker, The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method, Kidney International, Volume 74, Issue 5, 2008, Pages 560-565

גרף 3 א'



בנקודת ה-0 כל החולים בחיים ולכן כולם עדיין At risk (שישה מטופלים). ככל שהזמן עובר מספר המטופלים בסיכון הולך ויורד, חלקם כי חוו את האירוע (ואז תהיה מדרגה מטה בגרף) וחלקם כי עברו צנזור.

היתרונות בתרשים זה כוללים ביכולת לגזור מדרים חשובים בקלות. כגון, נקודת הזמן בה 50% מהמטופלים חוו את האירוע הנצפה (תמותה) (מדר זה נקרא גם חציון זמן ההישרדות (Median Survival Time)).

ככל שקצב הירידה מהיר יותר, משמעותו שקצב האירועים מהיר יותר (יותר אירועים בפרק זמן נתון) המתרגמים לקצב תמותה מהיר יותר (תוצאה לא רצויה). בתרשים 3 החציון (כפי שמסומן בתמונה) הוא שבע שנים, אז קרו כבר שלושה אירועים (בזמן 3, 4, 7) וצנזור אחד (בזמן 2) וכל האירועים (תמותה, ירידות בגרף) קרו בין שנה שלישית לשנה שביעית.

דגשים בקריאת מחקרי תרופות אונקולוגיות

טווח זמני ההשתתפות של המטופלים השונים עשוי להביא למצב שבו ככל שאנחנו מתקרמים בזמן ההשתתפות במחקר, מספר המטופלים בסיכון לחוות אירוע (Number at Risk) פוחת והעקומה בחלק זה נשענת יותר ויותר על הערכות ממספר הולך וקטן של תצפיות שעלולות להיות לא יציבות. במחקר לדוגמה בתרשים מס' 3, לאחר שנה אחת מהגיוס היו שישה נבדקים בסיכון לתמותה ואילו לאחר שמונה שנים נותרו רק שני נבדקים. כלומר, ההערכה לתמותה לאחר שנה מבוססת על שישה נבדקים ואילו לאחר שמונה שנים רק על שניים. באופן אינטואיטיבי קל להבין מדוע התבססות על מספר מטופלים נמוך יותר קשורה להערכת פחות יציבה אך לא ברור כמה מטופלים נדרשים באמת להערכה יציבה – מה נחשיב כהערכה יותר יציבה לשיעור התמותה לאחר שנה – עשרה מטופלים מתוך 500 או מטופל אחד מתוך 50?

השאלה העומדת בפנינו בבואנו להעריך את התועלת של התרופה היא כמה נוכל להיות בטוחים שכלל אוכלוסיית המטופלים (העתידיה) תפיק תועלת קלינית דומה לתוצאה שהתקבלה במסגרת המחקר.

אמצעים לאמידת יציבות וחסיונות הערכת היעילות

כלל אצבע ל-Number at risk – יש לנהוג בזהירות רבה בהישענות על תוצאות כאשר כמות הנבדקים

בסיכון יורדת אל מתחת ל-10% מהחולים. יש חוקרים שאף ממליצים לקטום את עקומת קפלן מאייר כאשר מגיעים לפחות מ-10%-20% מהחולים היות שהעין נמשכת לפערים ההולכים וגדלים בין העקומות, אך פערים אלה מבוססים על מספר מועט מאוד של תצפיות ולכן עלולים לייצר רושם מוטעה בדבר יעילות התרופה.

■ **רווח בריסמך** – כדי שנוכל לברוק תועלת של הטיפול תוך התחשבות במספר המטופלים בסיכון באותה נקודת זמן, נשתמש במדר סטטיסטי הנקרא רווח בריסמך (Confidence Interval). זהו בעצם הטווח המשוער בתוכו תהיה התועלת האמיתית באוכלוסייה הכללית. הטווח משתנה בהתאם לגודל המדגם במחקר. ככל שהטווח צר יותר ומבוסס על גודל מדגם גדול יותר, תוצאות המחקר כמשקפות את האוכלוסייה אמין יותר.

■ **שימוש במדר חוסן (Fragility Index) – אחד הכלים החשובים בהערכת חוזק תוצאות המחקר נקרא Fragility Index (FI).** כלי חישובי זה עוזר להעריך כמה מטופלים "יידרשו" כדי להמיר מחקר שתוצאותיו מובהקות סטטיסטית למחקר שאינו מובהק סטטיסטית. ככל שהמספר גדול יותר, אמינות התוצאות עולה. ניתן לחשבו בקלות בעיקר בנתונים דיכוטומיים (לדוגמה, שיעור תמותה בנקודת זמן מסוימת).

חשיבות ה-FI גדלה בעיקר במחקרים עם אובדן משמעותי למעקב (Loss to Follow-up). כלל אצבע מנחה הוא שאם שמספר החולים שאבדו למעקב בנקודת הזמן המסוימת גדול מה-FI, תוצאות מחקר זה נחשבות לפחות אמינות. בנוסף, חשוב להשוות את ה-FI של המחקר למחקרים דומים בתחום. כאמור, מדר זה בצורתו המקורית אינו קריטריון חד משמעי ויש לו חסרונות. הוא עוזר להעריך בעיקר תוצאות בינריות בנקודות זמן ספציפיות ופחות מתאים עבור נתונים עם זמן לאירוע כפי שמוצגים בעקומת קפלן מאייר.

גירסה מותאמת של ה-FI למחקרים עם נתוני הישרדות מוצגת במאמר של David Bomze et al. ובאזור הבא. ההגדרה המותאמת היא כמה מטופלים צריך להעביר מזרוע הטיפול לזרוע הביקורת (כאשר ראשונים מועברים מטופלים עם זמני ההישרדות הממושכים ביותר) כדי לבטל את המובהקות הסטטיסטית. במחקר שכלל כ-225 מטופלים, מספיק היה "להעביר" שני (!) מטופלים מקבוצת הטיפול לביקורת כדי לבטל את המובהקות הסטטיסטית (אזור מס' 1).

דוגמאות מהעולם האמיתי

לאור הבעייתיות של חוסר יציבות בתוצאות אשר נובעות ממיעוט המשתתפים בקצוות, מאמרם של Del Paggio, J.C. et al מעלה את הצורך במעקב לזמן ארוך של המחקרים על מנת להעריך נכונה את התועלת האמיתית בהתערבויות שונות.

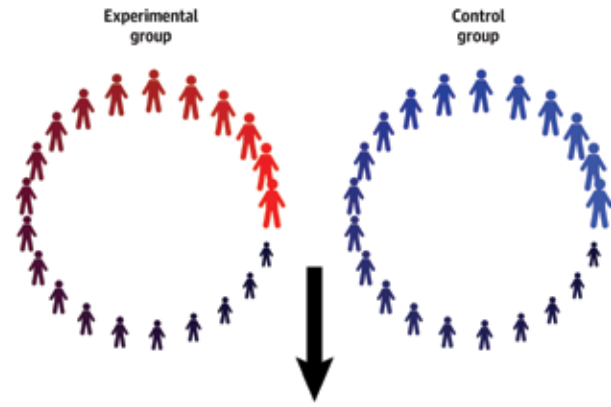
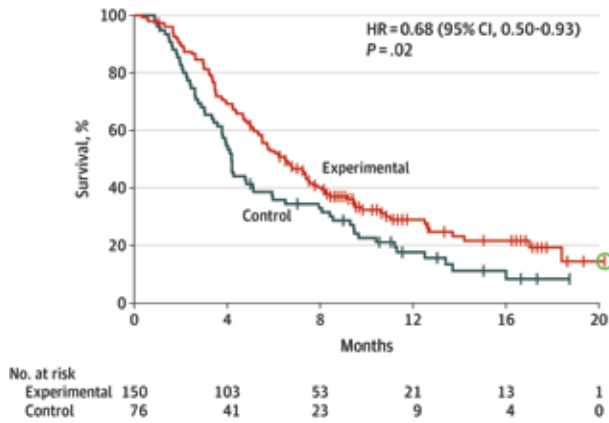
במאמר שפורסם בשנת 2020 נמצא שרק ל-20% מהניסויים הקליניים בשלב 3 לסרטן השד, הריאות והעורמונית היה עדכון לאחר תקופת מעקב משמעותית קלינית. יש הטיה חזקה בקרב חוקרים והתעשייה לעדכן תוצאות ניסויים בהם מתקבלים תוצאות חיוביות או משתפרות ונטייה לגנוז דיווחים על ניסויים בהם אין שיפור. מאחר שנתונים ארוכי טווח עבור רוב הניסויים אינם מתפרסמים, קיימת אי ודאות לגבי השאלה האם תוצאות ראשוניות המציגות זנבות נפרדים של עקומות הישרדות משקפות יתרון ארוך טווח וזאת לאור זאת שהזנבות של עקומות ההישרדות מבוססים פעמים רבות על מספר קטן של נבדקים בסיכון עם כל הבעייתיות שנדונה לעיל.

בדוגמה שלהלן ניתן לראות שלושה מחקרים גדולים עם התוצאות הראשוניות ותוצאות ארוכות הטווח שלהם. בעוד שהתוצאות הראשוניות של שני מחקרים ייצגו נכונה את התוצאות ארוכות הטווח, המסקנות של המחקר השלישי השתנו עם מעקב ארוך (תרשים מס' 4):

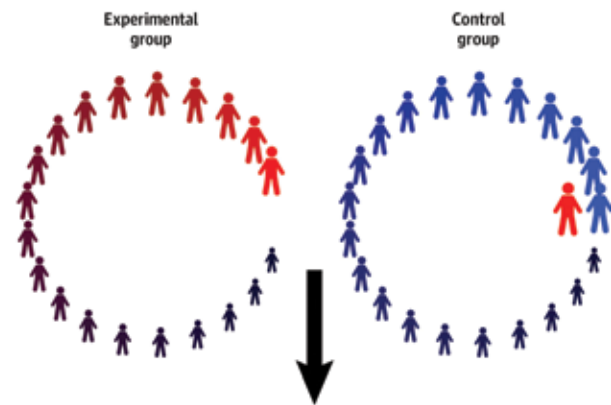
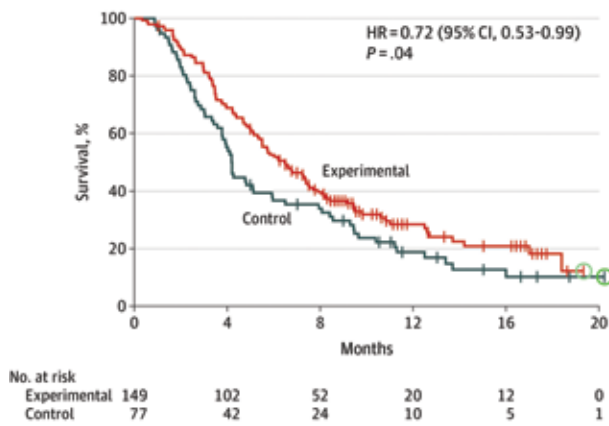
עקומות קפלן-מאייר שפורסמו להישרדות כוללת (OS) המציגות נתונים שפורסמו בשלב מוקדם, פאנלים A, C ו-E, ונתונים עם זמן מעקב ארוך בפאנלים B, D ו-F. פאנלים A ו-B מייצגים את התוצאות של ניסוי Checkmate 066. פאנלים C ו-D מייצגים את התוצאות של ניסוי CLEOPATRA ופאנלים E ו-F מייצגים את ניסוי CALGB 49907. ניתן לראות כי בניסויים Checkmate 066 ו-CLEOPATRA התוצאות שפורסמו בשלב מוקדם היוו תחזית טובה לתוצאות ארוכות הטווח של ניסויים אלה, בעוד החיזוי של ניסוי CALGB 49907 נכשל.

הניסוי CALGB 49907 השווה כימותרפיה סטנדרטית (דוקסורוביצין וציקלופוספמיד או ציקלופוספמיד, מתורקסט ו-5 פלואורורציל) מול קפטסיטבין כטיפול אדג'ובנטי עבור 633 נשים מבוגרות עם סרטן השד. ניסוי זה פורסם בשנת 2009, עם חציון מעקב של 29 חודשים. OS הוצג בעקומה של עד חמש שנים, ונצפו תוצאות משמעותית טובות יותר מכימותרפיה סטנדרטית ברמת מובהקות של $P=0.02$. בפועל, מתוך 633 חולות שגויסו לניסוי, בשלב הקריאה

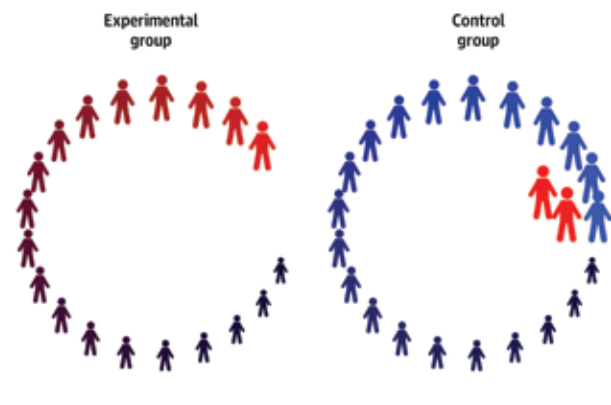
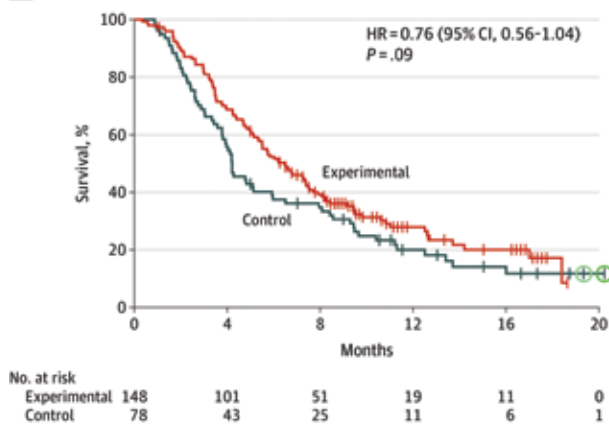
A Original reconstructed survival curve



B Second iteration



C Third iteration



David Bomze et al., Survival-Inferred Fragility Index of Phase 3 Clinical Trials : מנזור
Evaluating Immune Checkpoint Inhibitors. 2020;3(10):e2017675. JAMANetwork Open | Oncology

הראשונה, לאחר 5 שנים היה מידע מלא רק לגבי 15 מטופלות (7 בקבוצת הביקורת ו-8 בקבוצת המחקר). לאחר זמן מעקב של 10 שנים, הסתבר כי לא היתה הפרדה ברורה של עקומות קפלן מאייר והתוצאות של הניסוי לא הראו מובהקות סטטיסטית לשרידות משופרת של המטופלות בזרוע המחקר.

סיכום

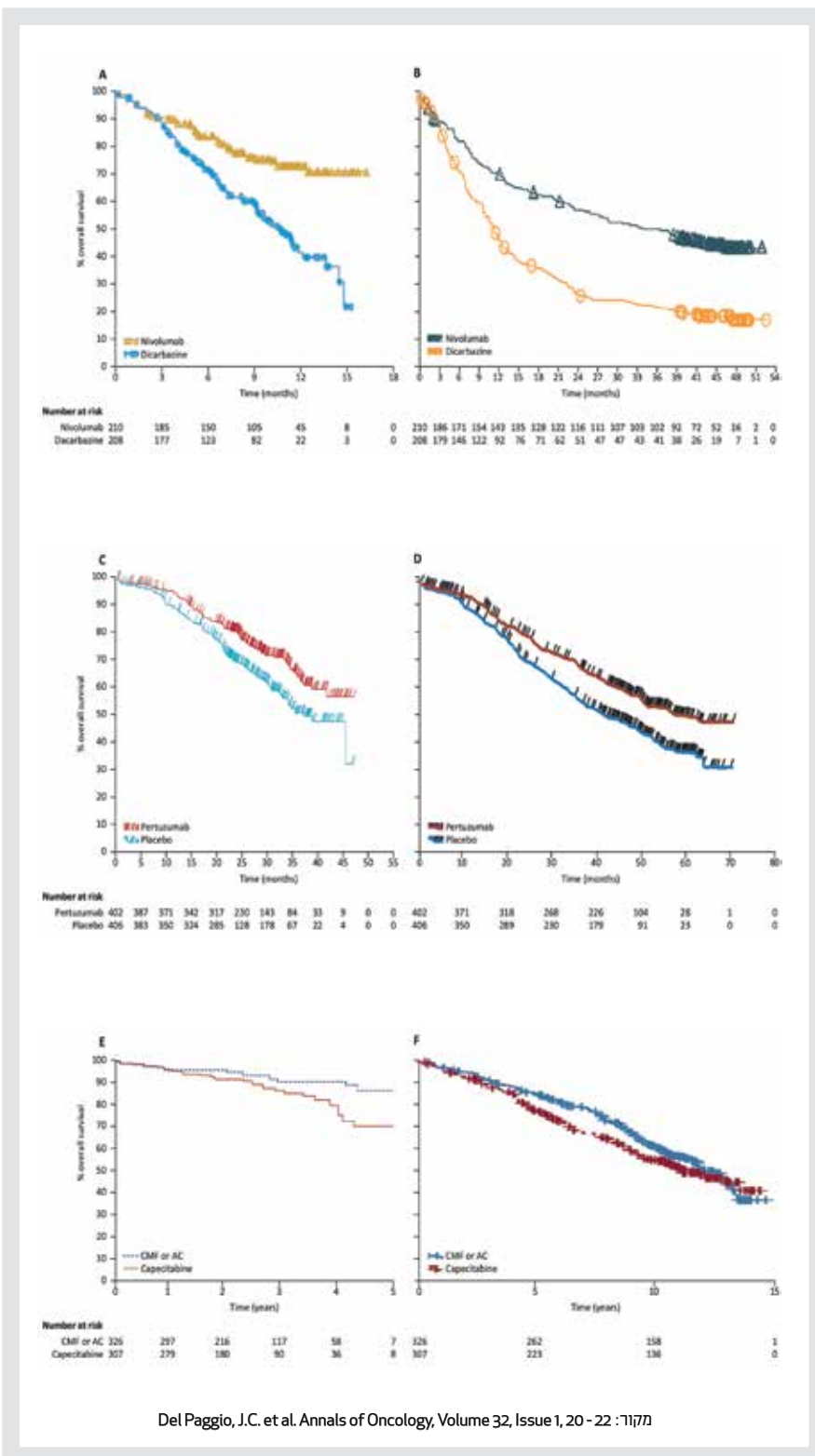
גופים להערכת טכנולוגיות בריאות (HTA) ניצבים בפני דילמה מורכבת בבואם להכיל טיפולים על סמך מחקרים עם זמן מעקב קצר. מצד אחד, ישנו רצון לספק גישה מהירה לטיפולים חדשניים. מצד שני, הנתונים המוגבלים הומינים בשלב מוקדם, כולל גודל מדגם קטן ותקופת מעקב קצרה, מקשים על הערכה מדויקת של היעילות, הבטיחות והעלות-תועלת של הטיפול בטווח הארוך.

גרף קפלן-מאייר הוא הכלי המרכזי בהערכת יעילות טיפול לאורך זמן, כאשר הטיפול נועד בין השאר להפחית תמותה. יש חשיבות בקריאה ביקורתית והבנת היתרונות והחסרונות של גרף זה. קיים סיכון להערכת יתר של היתרונות הקליניים של טיפול, שעלולה להוביל להחלטות על מימון שאינן מבוססות על ראיות מספיקות. האיוון בין הצורך לספק גישה לטיפולים חדשניים לבין הצורך להבטיח שימוש יעיל במשאבי הבריאות מהווה אתגר מרכזי. יש חשיבות לדרישה מהחוקרים ומהתעשייה לחשיפת נתונים נוספים ולאורך זמן מעקב ארוך על מנת להגיע להחלטה מושכלת בנוגע לערכו של טיפול חדש.

ספרות

1. Del Paggio, J.C. et al. Annals of Oncology, Volume 32, Issue 1, 20 - 22
2. Elimova E, Moignard S, Li X, et al. Updating Reports of Phase 3 Clinical Trials for Cancer. JAMA Oncol. 2021;7(4):593-596. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6968
3. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. JAMA. 2003;290(4):495-501. doi:10.1001/jama.290.4.495
4. Kitty J. Jager, Paul C. van Dijk, Carmine Zoccali, Friedo W. Dekker, The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method, Kidney International, Volume 74, Issue 5, 2008, Pages 560-565
5. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG: Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: Good practice and pitfalls. Lancet 359:1686,2002-1689
6. David Bomze et. al., Survival-Inferred Fragility Index of Phase 3 Clinical Trials Evaluating Immune Checkpoint Inhibitors. 2020;3(10):e2017675. JAMANetwork Open | Oncology

תרשים 4. שלושה מחקרים גדולים עם תוצאות ראשוניות ותוצאות ארוכות טווח



HYLO DUAL INTENSE®

הילו-דואל אינטנס



לחות אינטנסיבית עם סודיום היאלורונט 2 מ"ג/מ"ל ואקטואין 20 מ"ג/מ"ל
הטיפול האינטנסיבי לחות אינטנסיבית ועמידה לעיניים יבשות כרוניות עם תסמינים דלקתיים
העיקרון הפעיל הכפול של חומצה היאלורונית ואיכותית אקטואין
מסייע בייצוב סרט הדמעות
הקלה לאורך זמן בתסמינים דלקתיים ותמיכה בתפקוד המחסום של הגוף נגד גירויים דלקתיים
השילוב של חומצה היאלורונית מאוד צמיגית ואקטואין מסייע בהגנה על פני העין מפני ייבוש עתידי

חסכוני: 300 מנות מדודות.
ללא חומרים משמרים ופוספטים
ניתן לשימוש עד 6 חודשים לאחר הפתיחה
הערה למרכיבי עדשות מגע: לא ניתן להשתמש ב-HYLO DUAL INTENSE® עם עדשות מגע בשל הצמיגות הגבוהה שלו.

KIEMA
איכות בריאות
www.kivema.biz

הערכת האפקטיביות של דיווח תרומות במערכת הבריאות בישראל

חובת הדיווח על תרומות של חברות תרופות ומכשור רפואי למטפלים רפואיים ומוסדות בריאות • החקיקה, האכיפה והביצוע הכושל

מג'ר רחלי קריספל-אברמוביץ
ד"ר שגב שני

המחלקה למדיניות וניהול מערכות בריאות ובית הספר לרוקחות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב



רופות ומכשור רפואי מהווים את מרבית הטיפולים הקיימים ברפואה ונדבך הכרחי ועיקרי במניעה, אבחון וטיפול במחלות ובמצבים רפואיים שונים.

רופאים הם הלקוחות העיקריים של חברות התרופות והמכשור הרפואי, הם לוקחים חלק בניסויים הקליניים והם רושמי המרשמים הפוטנציאליים או המשתמשים בצידוד רפואי. בהתאם, רוב מאמצי השיווק של חברות אלו מופנה כלפי הרופאים והמוסדות הרפואיים. לאורך השנים נבחן הקשר בין רופאים לחברות התרופות. קיים חשש אתי לכך שהכספים שמפנות חברות התרופות משפיעים על החלטות הרופאים באופן הטיפול בחולה. בתחילת בתחילת שנות ה-90 של המאה הקודמת, ארגונים שונים הוציאו קווים מנחים המציבים גבולות לקשר בין חברות תרופות לרופאים בהקשר של ארוחות ממומנות, מתנות, דוגמיות וכיו"ב. לאורך השנים פורסמו ונחקקו תקנות וחוקים לפיקוח ואכיפה של מערכת יחסים זו ברחבי העולם.

אחד מאמצעי הפיקוח שנקבעו בחקיקה במדינות שונות בעולם היה קביעת חובת דיווח על כל טרנזקציה כלכלית בין חברות



נראה כי משרד הבריאות אינו בוחן כלל את המידע שהוא מקבל לצורך הערכת האפקטיביות של הדיווח בהתאם לדרישת החוק – קיים פער משמעותי ונמוך בין הסכומים המדווחים על ידי הגופים התורמים לעומת אלה המדווחים על ידי הגופים מקבלי התרומות



או ארגונים רשומים בישראל שעושים את אחת מהפעולות הבאות: יצרן, יבואן, בעל רישום או משווק מורשה של תרופה או מכשור רפואי. כחלק מהרצון בשקיפות, משרד הבריאות מפרסם באתר המשרד דו"חות שנתיים מסכמים של תורמים ונתרמים. יחד עם זאת, למעט ניסיון אחד לקבץ את הנתונים, לא ניתן לראות כל ניתוח המתייחס למידת האפקטיביות של הדיווחים ותרומתם לשקיפות או לממצאים העולים מהדו"חות ולפעולות שנגזרו ממצאים אלה.

התרופות למטפלים רפואיים. כך, גם בישראל אימצו חקיקה מקומית בנוגע לשקיפות של תשלומי חברות תרופות לרופאים או לארגונים רפואיים. בשנת 2010 עודכן חוק בריאות ממלכתי ונוסף בו סעיף 40' הקובע כי כל תרומה מעל 2,500 שקל ככסף, או שווה ערך כסף מחברת תרופות, או מכשור רפואי לצוות רפואי, דורשת דיווח שנתי הן על ידי התורם והן על ידי הגוף הנתרם. בעקבות החקיקה, פורסם חוזר מנכ"ל שפירט מהי האחריות של התורמים והנתרמים למילוי החובה שלהם באמצעות דיווח אונליין. החוק מפרט מי הגופים הנדרשים להגיש דו"חות מסוג זה. מקבלי תרומות מוגדרים כקופות חולים, בתי חולים ציבוריים, ארגוני חולים או רופאים, ארגונים המבצעים ניסויים קליניים או מספקים שירותי מחקר ופיתוח בתחום הרפואה. תורמים מוגדרים כתושבי ישראל

אילוסטרציה: שאנדסטוק



תרשים 1. סך כל התרומות בין השנים 2010-2019 - תורם מול נתרם

המניע של החוק הוא שקיפות, אך בפועל התחושה היא כי הוראות החוק לא נאכפות בפועל. לא נראה כי קיים פיקוח על באם הגופים החייבים בדיווח אכן מדווחים למשרד הבריאות על מתן תרומות. כמו כן, לא נראה כי נכונות הדיווחים נבדקת על ידי גורם ממשלתי כלשהו



לצורך הבנה האם כל החברות הנדרשות לדיווח תרומות כפי שהמחוקק הגדיר, בוצע שימוש ברשימה של המכון לביקורת ותקנים של משרד הבריאות, המפרסם רשימה של כל המפעלים הפרמצבטיים, יבואנים ובתי המסחר המפוקחים בישראל, וברשימה של חברות המכשור הרפואי ממאגר המכשור הרפואי של אתר משרד הבריאות יש מעל 100 יבואנים ובתי מסחר ומעל 630 חברות מכשור רפואי. בפועל ניתן לראות כי רק 122 חברות דיווחו על תרומות, מתוכן 50 חברות תרופות ו-72 חברות מכשור רפואי. למרות שאין רשימה רשמית של החברות הפועלות בישראל, על פי המידע שצוין ניתן

מרבית התרומות אצל הנתרמים סווגו כ"אחר". בקרב התורמים לעומת זאת, ככל הנראה רק מי שמדווח תרומות הוא זה שמודע לדרישות החקיקה.

עם זאת, נמצא כי חברות תרופות דיווחו על תרומות בסכום הגבוה פי 2 יותר מאשר נתרמים שדיווחו על תרומות מחברות תרופות. הסיבה לכך יכולה להיות שאין הסבר ברור בחוק או בהוראת חוזר המנכ"ל מה נדרש להיות מסווג כתרומה ועל כן כל גוף מפרש את הגדרתה של תרומה כראות עיניו למיטב הבנתו. הגדרה חד משמעית יכולה להביא ליישור קו בסכומי התרומות המדווחים, הן על ידי התורמים והן על ידי הנתרמים.

מחקרנו עסק בשאלה האם הדו"חות בצורתם הנוכחית הם אפקטיביים? האם ניתן לזהות בהם מגמות, להסיק מסקנות והאם חובת הדיווח מתקיימת בצורה נאותה בהתאם לדרישות החוק? כדי לענות על השאלות הללו, ביצענו ניתוח של נתוני הדיווחים באתר משרד הבריאות בעשור שבין 2010-2019. הניתוח כלל סיווג של המידע הקיים באתר לסוג הארגון התורם - בינלאומי או מקומי, סוג הגוף התורם - חברת תרופות או מכשור רפואי או אחר, סכום התרומה ושנת התרומה. לאחר מכן, ביצענו השוואה בין דו"חות התורמים לדו"חות הגופים הנתרמים בהיבטים שונים וכן בחתך של תת קבוצות כתלות בסוג התרומה.

תוצאות

ממצא ראשוני ומרכזי בעת השוואה בין דיווחי התורמים לדיווחי מקבלי התרומות הוא כי מקבלי התרומות דיווחו על סכום מצטבר של תרומות הגדול פי 2 מסכום התרומות שדווח על ידי התורמים (תרשים מס' 1).

חברות התרופות דיווחו על מספר רב יותר של תרומות בהשוואה לחברות מכשור רפואי (תמונה מס' 2) וחברות בינלאומיות דיווחו על יותר תרומות בהשוואה לחברות מקומיות. מצד הנתרמים אשר דיווחו על תרומות, מקור מרבית הכסף סווג כ"אחר".

מרבית התרומות דווחו כ"כסף" ומיעוטן דווחו כ"שווה ערך כסף". מגמה זו נראתה הן בהשוואה בין חברה מקומית לחברה בינלאומית והן בין חברת תרופות לחברת מכשור רפואי. גם הנתרמים וגם התורמים דיווחו כי מרבית התרומות דווחו כ"כסף" ומיעוטן דווחו כ"שווה ערך כסף".

סה"כ 122 חברות שונות אשר מסווגות כחברות תרופות או מכשור רפואי דיווחו על תרומות בין השנים 2010-2019. ניתן לראות בתמונה מס' 3 את הפילוח לפי חברות.

מספר חברות התרופות שדיווחו על תרומות לאורך השנים דומה למספר חברות המכשור הרפואי המדווחות על תרומות.

משמעות הממצאים

התרומות שדווחו על ידי נתרמים הן גבוהות משמעותית מאלו שדווחו על ידי התורמים. הסיבות לכך יכולות להיות כי הנתרמים לא מודעים לחקיקה ומי נדרש בדיווח תרומות. בעקבות כך, יש מספר רב של דיווחים על קבלת תרומות מגופים אשר לא עונים על הדרישות של דיווח תרומות. ניתן היה לראות זאת בתוצאות כי

תרשים 2. סך כל התרומות בין השנים 2010-2019 בראי תורם על פי סוג חברה - חברת תרופות מול חברת מכשור רפואי

תרשים 3. מספר התורמים על פי סוג החברה - חברת תרופות מול חברת מכשור רפואי

Pharmaceutical company	50
Medical device company	72
Other	49

מסקנות

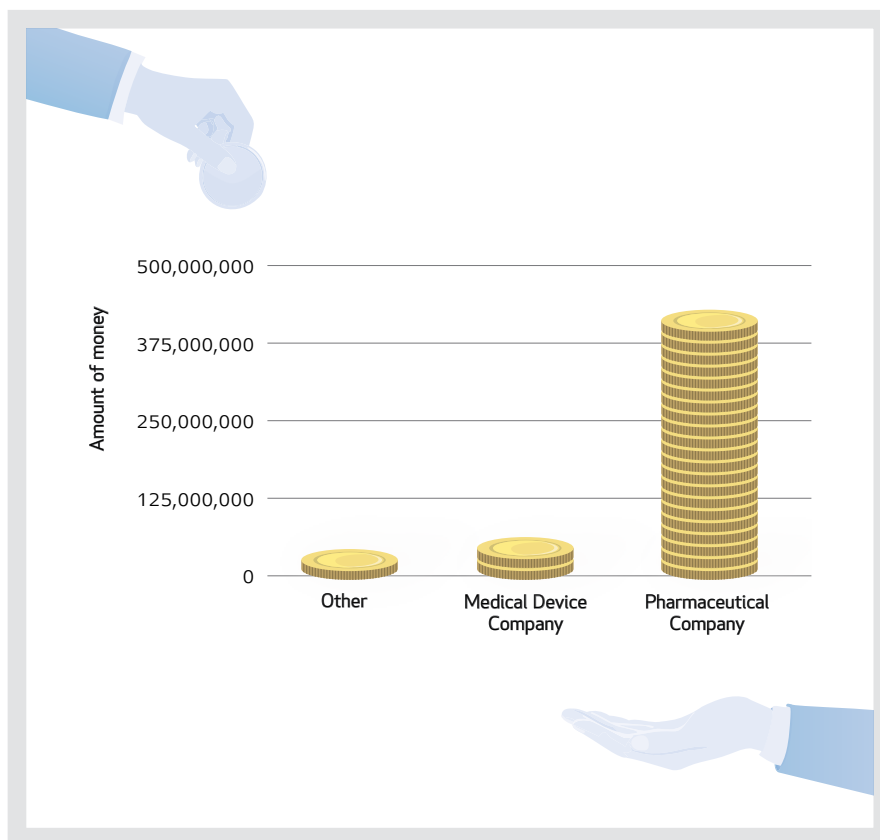
לאחר כניסת החקיקה לתוקף בארץ, לא דווח על ענישה לגופים אשר לא דיווחו כנדרש בחוק על תרומות. לעומת זאת, בארה"ב ישנן שתי חברות מכשור רפואי אשר קיבלו עונשים על כך שלא דיווחו על תרומות כנדרש בחוק.

המניע של החוק הוא שקיפות, אך בפועל התחושה היא כי הוראות החוק לא נאכפות בפועל. לא נראה כי קיים פיקוח על באם הגופים החייבים בדיווח אכן מדווחים למשרד הבריאות על מתן תרומות. כמו כן, לא נראה כי נכונות הדיווחים נבדקת על ידי גורם ממשלתי כלשהו.

המידע שמופיע באתר משרד הבריאות אינו נגיש למשתמש. מדובר בדו"חות אקסל אשר מופיעים בפורמט PDF ולא ידידותיים למשתמש, אין אפשרות לבצע שימוש בדו"חות הללו ולהסיק מהם מסקנות. בנוסף, הדו"חות מופיעים באתר משרד הבריאות בפער משמעותי ממועד הדיווח של הגורמים המוחייבים בדיווח, מה שלעתים גם משפיע על רלוונטיות הפרסום.

בנוסף, לא מופיעה רשימה מסודרת של החברות שעומדות בקריטריונים ומחויבות בדיווח ולכן ישנו קושי לפקח מי אכן נדרש בדיווח ומי לא והאם דיווח בפועל.

הסדרת האכיפה על החקיקה תהווה נדבך משמעותי לשיפור האפקטיביות של התהליך אשר מטרתו הראשונית הינה חשובה וחיונית. כל עוד לא קיימת אכיפה של החוק, החקיקה חסרת משמעות ומתבססת ברובה על נכונות הגופים התורמים לעמוד בדרישות החוק והבנתו כנדרש. החוק כיום נתון במעט לפרשנות ובפועל ניתן לראות כי קיימים פערי דיווח בסכומים ובמספר הגופים. בהתאם, למרות שתפיסת השקיפות מיושמת, בפועל אין לדיווח על התרומות אפקט כלשהו על מערכת הבריאות וזאת למרות שדו"חות התרומות צריכים להיות בסיס לניתוח והצעה של שינויים בהתנהלות התרומות במערכת הבריאות. ●



המידע המוצג כיום באתר משרד הבריאות בהתאם לחובת הדיווח על תרומות במערכת הבריאות מכיל דו"חות אקסל בפורמט לקריאה בלבד ולא מציג כל אנליזות למידע הקיים



לראות כי קיים פער בין החברות המדווחות לחברות הפועלות בישראל. הסיבות לכך יכולות להיות:
 ■ מרבית חברות המכשור הרפואי הן חברות קטנות ובעלות רישום של מספר מועט של מוצרים, לרוב מוצר אחד ולרוב לא תורמות כספים לגורמים שונים.
 ■ אין אכיפה של החוק אשר גורמת לכך שייתכן כי גורמים לא מדווחים על תרומות כנדרש.
 כחלק מהערכת האפקטיביות של דיווח התרומות בישראל, בוצעה בדיקה כיצד אתרים אחרים מציגים את המידע שקבע המחוקק בנוגע לשקיפות של דיווח התרומות:
 ■ בארה"ב ישנו מנוע חיפוש אשר מאפשר חיפוש בחתכים שונים של שם חברה, שם מוסד רפואי

ולקבל מידע לפי שנים, סוג התרומה (כללי או למטרת מחקר), סיווג מקבל התרומה (רופא, מוסד רפואי, צוות רפואי שאינו רופא), ייעוד התרומה (ייעוץ, לימודים, השכרת מקום למטרת לימוד ועוד).
 ■ באירלנד יש מנוע חיפוש לפי תורמים בלבד ולא לפי נתרים אשר מאפשר לראות סיכום של כל תרומה שניתנה.
 אתר משרד הבריאות מציג את המידע בצורה דומה אך פחות נגישה, אין אפשרות לביצוע חיפוש בחתכים שונים לצורך שקיפות מלאה. האתר האירי הוא יותר ידידותי אך מציג פחות מידע מהאתר הישראלי. לעומת זאת, האתר האמריקאי מציג מידע רב יותר ומספק מידע סטטיסטי לדיווחי התרומות.

האם תרופות היתום יתומות?

כ־40 שנה לאחר חקיקת ה־Orphan Drug Act בארה"ב, מהי השפעתו והשפעת חוקים דומים על פיתוח תרופות יתום? האם פותחו יותר תרופות למחלות יתום נדירות? סקירה

המכירות של התרופה. במקרים רבים, פיתוח תרופה למחלה נדירה הוא יקר בגלל חוסר בידע מספיק על מנגנון המחלה והקושי באיתור והכללה של מספר מספיק של חולים במחקר הקליני לצורך הוכחת בטיחות ויעילות כשלב מקדים לאישור רגולטורי של הטיפול.

חקיקת ה־Orphan Drug Act (ODA) בארה"ב בשנת 1983 נועדה להתגבר על החסמים שהזכרנו ולעודד פיתוח של תרופות למחלות יתום. יפן הצטרפה בשנת 1993, ובעקבות ארה"ב, גם ה־European Medicine Agency (EMA) חוקק חוק שנכנס לתוקף בשנת 2000. מדינות רבות נוספות חוקקו חוקים לעידוד פיתוח, רישום ושיווק של תרופות יתום במדינה. סין והודו הצטרפו בשנים האחרונות.

מדינות שונות מעניקות תמריצים שונים לעידוד פיתוח, רישום ושיווק תרופות יתום בתחומן⁽⁴⁾. ניתן לחלק את התמריצים הרגולטוריים והכלכליים הניתנים על ידי המדינות השונות ל־pull (משיכה) ו־push (דחיפה). תמריצי "משיכה" כוללים בעלדיית בשוק לתקופות מוגדרות, מחיר

בישראל אין הגדרה בחוק מהי מחלה נדירה. מחלה נדירה (לעתים קרובה מחלת יתום) יכולה להיות מחלה גנטית (מרבית המחלות הגנטיות הן מחלות יתום), כמו גם מחלה זיהומית נדירה, מחלה אוטואימונית או סוג סרטן נדיר. מחלות נדירות הן מחלות קשות, כרוניות ופרוגרסיביות במקרים רבים ועלולות להביא למוות. רבות מהמחלות הנדירות מופיעות בילדות, אבל כ־50% מהן מתבטאות בבגרות⁽³⁾.

מקובל להניח שיש כ־6,000–7,000 מחלות יתום⁽³⁾, אם כי במאמר משנת 2020 נאמר מספר מחלות היתום ביותר מ־10,000. ההערכה היא שחולים עם מחלות יתום מהווים עד כ־10% מאוכלוסיית העולם⁽³⁾.

תרופות יתום וחקיקת Orphan Drug Act

תרופה למחלה נדירה נקראת תרופת יתום. גורמים שונים הופכים את פיתוח התרופה למחלה נדירה ללא כדאי – המספר הנמוך של החולים בעולם, ובעולם המערבי בפרט, מגביל את פוטנציאל

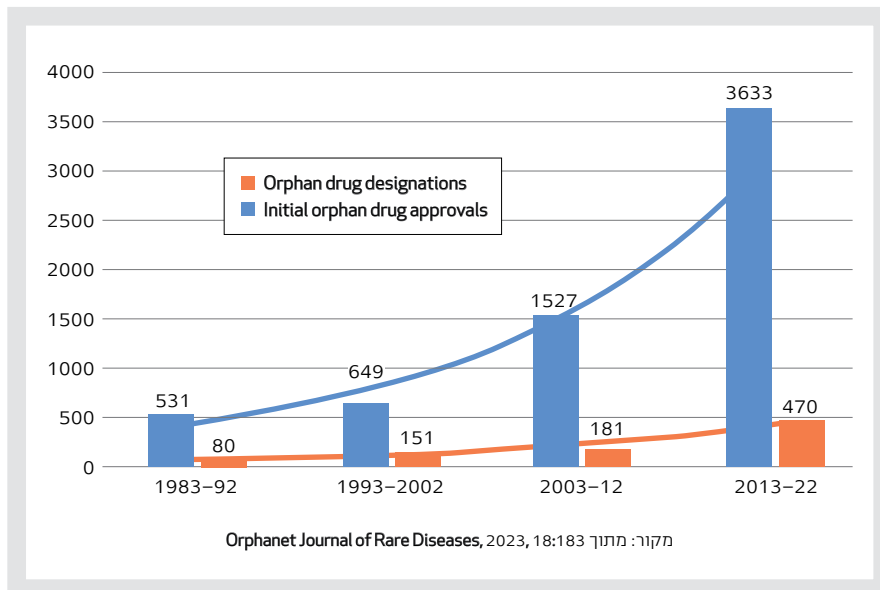
דפנה ארבל פרופ' נדב דוידוביץ פרופ' מוריה אלן

המחלקה למדיניות וניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב



חלה נדירה היא מחלה המשפיעה על מספר קטן של אנשים ביחס לאוכלוסייה הכללית. בארה"ב מחלה נדירה מוגדרת על ידי ה־Orphan Drug Act (ODA) כמחלה המשפיעה על פחות מ־200,000 איש. באירופה, החקיקה המקבילה מגדירה מחלה נדירה כמחלה המשפיעה על אדם אחד מכל 2,000 אנשים, כלומר כ־0.05% מהאוכלוסייה⁽⁴⁾. מדינות רבות מאמצות את ההגדרה האירופאית, אבל אחרות מאמצות את הגישה האמריקאית המגדירה מספר מקרים, כגון אוסטרליה (פחות מ־2,000 מקרים) ודרום קוריאה (פחות מ־20,000 מקרים)⁽²⁾.

תרשים 1. Total orphan drug designations (n=6340) and initial orphan drug approvals (n=882) by decade, 1983-2022



מאז חוקק החוק ב־EMA מספר היעודים לתרופות יתום כמעט שילש את עצמו עם 573 אישורים בשנים 2009-2010, 1,533 אישורים בין 2020-2010 ו־632 אישורים משנת 2020 עד לשנת 2023



למגמות אלו ניתן לצרף את הנתון לפיו, מתוך 55 התרופות שה־Center of Drug Evaluation (CDER) and Research ב־FDA אישר לראשונה בשנת 2023, 28 (51%) הן תרופות יתום. 46% מתרופות היתום שאושרו על ידי ה־CDER בשנת 2023 הן "ראשונות בקבוצה חדשה" (לעומת 36% מסך האישורים), 32% הן אונקולוגיות (לעומת 29% מסך האישורים)⁽⁶⁾.

באירופה, החוק המגדיר ומעודד פיתוח תרופות למחלות נדירות נכנס לתוקף בשנת 2000. בין השנים 2000-2023, 2,871 תרופות בתהליך פיתוח קבלו יעוד לתרופות יתום על ידי ה־EMA. בהסתכלות על מגמות, ניתן לראות מגמות דומות ל־FDA אך מתונות יותר.

בהשוואה בין העשור הראשון לשני מאז חוקק החוק ב־EMA מספר היעודים לתרופות יתום כמעט שילש את עצמו עם 573 אישורים בשנים 2009-2010, 1,533 אישורים בין 2020-2010 ו־632 אישורים משנת 2020 עד לשנת 2023. בתקופה זו, 244 תרופות יתום אושרו לשוק על ידי ה־EMA. בין השנים 2009-2010 אושרו 52 תרופות ונראה שבעשור השלישי קצב האישורים ימשיך לעלות. בשנים 2020-2010 אושרו 75 תרופות ובהנחה שקצב זה יישמר, יאושרו כ־190 תרופות יתום בעשור השלישי לחוק על ידי ה־EMA⁽⁷⁾. ה־EMA אישר בשנת 2023 39 "חומרים פעילים חדשים", מתוכם 14 תרופות יתום (35%)⁽⁷⁾.

מאפיינים של תרופות יתום שאושרו

בניתוח שערך Fermaglich ו־Miller⁽⁵⁾ על פי היעודים לתרופות יתום שהתקבלו על ידי ה־FDA ושל תרופות היתום שאושרו, לפי קבוצה תרופוטית, בהתאמה, נמצא כי סרטן הינו התחום המוביל (38% מהיעודים, 38% מהאישורים), אחריו נוירולוגיה (14%, 10%), מחלות זיהומיות (7%, 10%), מטבוליות (6%, 7%) והמטולוגיה (5%, 8%). חמש המחלות המובילות עם מספר היעודים הגבוה ביותר הן מחלות אונקולוגיות – Malignant, Acute myeloid leukemia, pancreatic neoplasm Metastatic, Glioma, Multiple myeloma. melanoma. 5% מכלל המחלות המיועדות מהוות 46% מסך היעודים ו־37% מסך האישורים הראשוניים⁽⁵⁾.

מחקר נוסף ניסה לזהות את ההבדלים במאפיינים בין תרופות לסרטן המוכרות כתרופות יתום בין ה־FDA וה־EMA. המחקר בדק את כל

עלייה ברורה ועקבית בין העשורים במספר האישורים ל־"Orphan Drugs Designations" (יעודים לתרופות יתום, ODD). סך היעודים לתרופות יתום בתקופה זו היה 6,340, מתוכם 3,633 (57%) בעשור האחרון. מספר הבקשות בעשור האחרון גדול פי 2.3 מהעשור לפניו ופי 6.8 מהעשור של 1983-1993. באותה תקופה, ניתן לראות גם עלייה במספר האישורים הרגולטורים לשיווק של תרופות יתום. סך האישורים לתרופות יתום על ידי ה־FDA בתקופה זו היה 882 (אישור ראשון לכל תרופה), מתוכם, 470 (53%) בעשור האחרון. מספר האישורים בעשור האחרון גדול פי 2.59 מהעשור לפניו ופי 5.8 מהעשור הראשון ל־ODA. 882 תרופות היתום שאושרו בתקופה זו מהוות טיפול ל־392 מחלות נדירות.

פרימיום ועוד. תמריצי "דחיפה" כוללים מענקי מחקר, החזרי מס, הפחתה בתשלומים על הגשה רגולטורית, מסלולי רישום מואצים ובעלי דרישות רגולטוריות מותאמות למחלות יתום, וסיוע וייעוץ על ידי הרשויות הרגולטוריות בתהליך הפיתוח.

כ־40 שנה לאחר חקיקת ה־ODA בארה"ב נשאלות שאלות רבות וביניהן, מהי השפעתו והשפעת חוקים דומים על פיתוח תרופות יתום? האם פותחו יותר תרופות למחלות יתום? האם נמצאה תרופה למחלות יתום רבות? באילו תחומים? מהי ההשפעה של החוק על שוק התרופות הכללי ועל פיתוח תרופות למחלות אחרות?

מגמות בתחום תרופות יתום

במאמר משנת 2023 סוקרים Fermaglich ו־Miller מגמות מרכזיות בהגשות ואישורי תרופות יתום על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA)⁽⁵⁾. בין המגמות העולות מסקירתם:

■ משנת 1983 (השנה שבה חוקק ה־ODA) ועד סוף 2022, בניתוח של ארבעה עשורים, קיימת

*Orphan Drug Designation (ODD) הינו מעמד לתרופות הנמצאות בפיתוח ומראות הבטחה במניעה וטיפול של מחלות יתום. המעמד מעניק למפתחי התרופה הטבות פיננסיות ולעתים רגולטוריות שנועדו לפתח תרופות בתחום

המדינות המאוכלסות בעולם, סין והודו, קבעו מדיניות בנושא תרופות יתום רק בשנים האחרונות.

■ מדינות עם מדיניות לתרופות יתום הן עשירות יותר ועם הכנסה לנפש גבוהה יותר משמעותית מאשר אלו ללא מדיניות לתרופות יתום. מדיניות לתרופות יתום נמצאה בכ-80% מהמדינות עם הכנסה גבוהה, בכ-40% מהמדינות עם הכנסה בינונית ובפחות מ-20% מהמדינות עם הכנסה נמוכה.

במסמכי המדיניות זוהו שש תימות מרכזיות: הגדרה של יעודים לתרופות יתום, אישור שיווק, דרישות יעילות ובטיחות, רגולציה של מחיר, תמריצים לעידוד זמינות בשוק ותמריצים לעידוד מחקר ופיתוח.

מתוך 92 המדינות בהן נמצאה מדיניות בנושא תרופות יתום, ל-89% יש הגדרה של

על ידי ה-FDA לא יקבלו אותו על ידי ה-EMA. הדרישה ב-EMA מביאה לעידוד פיתוח תרופות לסוגי סרטן שאין להם טיפול או בעלות יתרון קליני – ראשונות בהתוויה וראשונות בקבוצה⁽⁸⁾.

מדיניות בנושא תרופות יתום

מאמר שסקר הימצאות של מדיניות בנושא תרופות יתום ואת התימות המרכזיות במדיניות הקיימת ב-194 מדינות החברות בארגון הבריאות העולמי (WHO) ושישה איזורים גיאוגרפיים (שלא חברים בארגון הבריאות העולמי), מעלה מספר נקודות למחשבה⁽⁹⁾. כותבי המאמר סקרו 172 מסמכי רגולציה בנושא תרופות יתום ב-162 מדינות מתוך 200 שנכללו, והנקודות העיקריות שעלו הן:

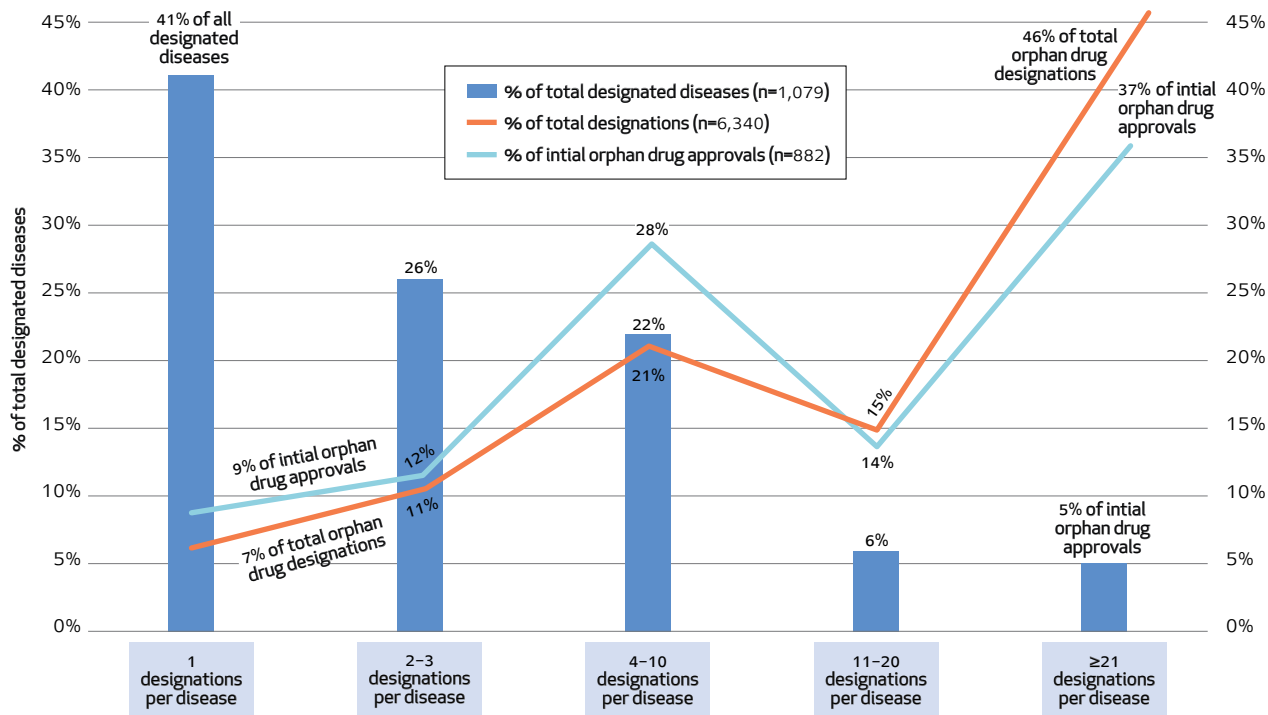
■ אירופה היא האיזור עם השיעור הגבוה ביותר של מדיניות לתרופות יתום במדינות השונות (77.8% מכלל המדינות) ואפריקה עם האחוז הנמוך ביותר (12.8%). חשוב לציין ששתי

התרופות לסרטן שיש להן התוויית יתום שאושרו על ידי ה-FDA בין השנים 2008–2017, ובדק אילו מתוכן אושרו גם על ידי ה-EMA.

ה-FDA אישר 135 תרופות לסרטן עם התוויית יתום, ה-EMA אישר 101 (75% מהתרופות האלו). רק 41 תרופות מה-101 (41%) קיבלו התוויית יתום גם על ידי ה-EMA. 78% מהתרופות שאושרו רק על ידי ה-FDA מותוות לגידולים סולידיים ו-22% לגידולים לא סולידיים. בניגוד, מבין התרופות שאושרו על ידי ה-FDA וגם על ידי ה-EMA, 20% מותוות לגידולים סולידיים ו-80% לגידולים לא סולידיים.

אחד ההסברים המועלים במאמר לתוצאות אלו הוא העובדה שמתן יעוד לתרופת יתום על ידי ה-EMA מותנה בדרישה המשפטית להוכחה של יתרון קליני של התרופה החדשה על פני תרופות קיימות בהתוויה. דרישה זו מביאה לכך שחלק מהתרופות שמקבלות יעוד לתרופת יתום

תרשים 2. Few rare diseases account for a large percentage of orphan drug designations and initial orphan drug approvals, 1983-2022



מקור: מתוך Orphanet Journal of Rare Diseases, 2023, 18:183

118 (48.8%) הן תרופות יתום ו-130 (56%) תרופות "רגילות".

בשנת 2021 מחיר ה-WAC** החציוני של תרופות "רגילות" היה 12,798.36 דולר, המחיר החציוני למפיץ (WAC) של תרופות יתום באותה תקופה היה 218,871.51 דולר. תרופות יתום היוו 63.5% מכלל התרופות האונקולוגיות שאושרו ו-95% מהתרופות הגנטיות⁽¹¹⁾.

ברור שכאשר כ-50% מהתרופות החדשות המאושרות על ידי ה-FDA הן תרופות יתום⁽⁶⁾ ומחירן גבוה בהרבה מתרופה "רגילה", ההוצאה על תרופות בארה"ב תושפע באופן משמעותי מעלויות אלו.

דו"ח של חברת IQVIA מרצמבר 2020⁽¹²⁾ ברק את ההוצאה בארה"ב על התוויות יתומות, מכלל

**WAC - wholesale acquisition cost is the price of a medication set by a pharmaceutical manufacturer in the United States when selling to a wholesaler

הכנסה בינונית-נמוכה - כמו חוסר בתמריצים לעידוד זמינות בשוק, תמריצים למחקר ופיתוח ורגולציה של מחיר. מחירי ציטוט מביאים למחירים גבוהים של תרופות יתום גם בארצות עם הכנסה בינונית-נמוכה ובכך מגבילים את היכולת של ארצות אלו לספקם⁽⁹⁾.

חלקן של תרופות יתום בהוצאה על תרופות

מחירי תרופות יתום מול תרופות "רגילות" בארה"ב נבדקו במאמר שפורסם בשנת 2023. בין השנים 2017-2021 אישר ה-FDA 257 תרופות חדשות, מתוכן 242 שווקו בארה"ב בסוף 2022.

יעוד של תרופת יתום, ל-84.8% תהליך מוגדר של אישור שיווק, ל-47.8% הגדרה של דרישות יעילות ובטיחות, ל-46.7% תמריצים לעידוד זמינות בשוק, ל-47.8% תמריצים לעידוד מחקר ופיתוח בתחום ורק ל-22.8% רגולציה של מחיר. רגולציה של מחיר לא נמצאה גם במדינות רבות עם הכנסה גבוהה.

מחברי המאמר מעלים את האפשרות שהעובדה שברוב המדינות אין רגולציה ספציפית על מחירי תרופות יתום (כולל במדינות העשירות) תרמה לעלייה העקבית והמשמעותית במחיריהן. בנוסף, פקטורים שונים מביאים לזמינות (רישום ושיווק) יחסית נמוכה של תרופות יתום במדינות עם

העובדה שברוב המדינות אין רגולציה ספציפית על מחירי תרופות יתום (כולל במדינות העשירות) תרמה לעלייה העקבית והמשמעותית במחיריהן



תרשים 3. מספר התרופות המאושרות ה-FDA וה-EMA צויות להתוויות של מחלות סרטן יתום המוגדרות בסמנים ביולוגיים משנת 2008 עד 2017. ציר X, שנת אישור השיווק על ידי ה-FDA וה-EMA; ציר Y, מספר התוויות סרטן מאושרות שמקורן בסמנים ביולוגיים עם ייעוד של תרופה יתומה; התוויות סרטן (כחול) מאושרות שמקורן בסמנים ביולוגיים עם ייעוד יתום על ידי ה-FDA; אינדיקציות לסרטן (כתום) שמקורן בסמנים ביולוגיים מאושרים עם ייעוד יתום על ידי ה-EMA



ההוצאה על תרופות, במונחי חשבונות. התוויות יתום הן ההתוויות של תרופות יתום המיועדות רק למחלות יתומות, או להתוויה יתומה של תרופות שמותוות גם למחלה יתומה וגם להתוויות נוספות לא יתומות. ההוצאה על התוויות יתומות בשנת 2019 בארה"ב היוותה 11% מכלל ההוצאה על תרופות, לעומת 7% בשנת 2013 ו-2% בשנת 1992. ההוצאה על התוויות לא יתומות, של תרופות בעלות אישור תרופת יתום, היתה 16% מכלל ההוצאה על תרופות בשנת 2019. בהנחה שמחיר התרופה למנה אינו שונה בין ההתוויות השונות, המחיר הגבוה יחסית של התוויות היתום משפיע גם על המחיר בהתוויות האחרות ומעלה את ההוצאה הכוללת. מקור אחר מעריך שההוצאה הגלובלית על תרופות יתום בשנת 2019 היוותה 16% מסך שוק תרופות המרשם, שהוערך ב-136 מיליארד דולר⁽¹³⁾.

בעזרת נתונים מ-IQVIA נערך ניתוח של ההוצאה על תרופות יתום כחלק מההוצאה הכוללת על תרופות בשמונה מדינות באירופה, EU5, אוסטריה, בלגיה ואירלנד⁽¹⁴⁾ הניתוח נערך על מחיר המחירון (list price) וכלל את סך המכירות של תרופות היתום (כל ההתוויות, כולל התוויות לא יתומות אם יש). ההוצאה על תרופות יתום עלתה בכל הארצות משנת 2000 והגיעה ל-7.2% בשנת 2017. קצב הגידול הממוצע בהוצאה על תרופות יתום משנת 2010 היה 16% ונע בין 13% בספרד ל-25% באוסטריה, לעומת קצב גידול ממוצע של 3% לסך ההוצאה על תרופות בתקופה זו.

נערכה השוואת מחירים של תרופות יתום בין שש מדינות באירופה ובארה"ב. בהשוואה הזו החוקרים השתמשו במחיר הגבוה ביותר באירופה, מחיר המחירון לפני הנחות והמחיר הנמוך ביותר המקובל בארה"ב, מחיר ל-US Department of Veteran Affairs (VA). למרות ששני המחירים לא משקפים מחירים סופיים אחרי הנחות, הפער בין המחירים האלה הוא הקטן ביותר הצפוי בהשוואה בין מחירים בארה"ב ובאירופה.

שש המדינות האירופאיות שנכללו היו גרמניה, צרפת, דנמרק, ספרד, יוון ופולין המייצגות יחד 50% מאוכלוסיית אירופה ומה-GDP שלה. מדינות אלו מייצגות ספקטרום רחב ומגוון של תרבויות, מערכות בריאות וכוח כלכלי שונה באירופה. המחירים של ה-VAFFSS היו גבוהים בממוצע פי 1.64 מהמחיר הרשום של אותה תרופה באירופה – בטווח של פי 1.46 מדנמרק עד פי 2.11 מפולין. במדינות אירופה נמצאה קורלציה בין מספר תרופות היתום המשווקות במדינה וה-GDP.

ככל שה-GDP גבוה יותר, מספר גבוה יותר של תרופות יתום משווקות במדינה⁽¹⁵⁾.

אחד הנושאים לדיון, כאשר מסתכלים על ההוצאה על תרופות יתום, הוא ההוצאה על תרופות בעלות התוויות יתומות והתוויות לא יתומות – להלן, תרופות יתומות חלקית. מאמר שבדק את ההוצאה על 15 התרופות היתומות חלקית, בעלות המכירות הגבוהות ביותר בארה"ב בשנת 2018, מצא שמסך ההוצאה על תרופות אלו, 21.4% מההוצאה היו על התוויות יתום, 70.7% על התוויות לא יתומות ו-7.9% אחר (למשל off-label). בתרופות שההתוויה הראשונה שנרשמה להן היתה התוויה יתומה, כ-50% מההוצאה עליהן היתה להתוויות יתום, לעומת כ-12/1 לתרופות בהן ההתוויה שנרשמה ראשונה היתה למחלה "רגילה". כיוון ששיטת התמחור בארה"ב אינה ספציפית להתוויה ושהמחיר לתרופה בהתוויה יתומה גבוה יותר בדרך כלל מהתוויה לא יתומה, נתונים אלה עלולים להוות תמריץ לחברות להשיק קודם התוויות יתומות ולאחר מכן להרחיב את השימוש בתרופה להתוויות נוספות⁽¹⁶⁾.

נדירות המחלה והעדפה בפיתוח תרופות יתום

האם הנדירות עצמה היא גורם בלתי תלוי שצריך להביא להעדפה? האם לחברה צריכה להיות מוכנות לשלם (willingness to pay) מחיר גבוה יותר עבור כל תרופות היתום או אולי רק לחלקן? מאמר שסוקר מספר טיעונים ערכיים בנושא מעלה שאלות למחשבה⁽¹⁰⁾.

בשנת 2017, ה-NICE קבע סף של 300,000 פאונד לשנת חיים מתוקנת איכות (QALY) עבור טיפולים מיוחדים מאוד (highly specialized treatments). תרופות יתום שעולות פחות ל-QALY מאושרות לשימוש על ידי ה-NICE. המוכנות לשלם נעה בין 100,000–300,000 פאונד כתלות ב-QALY gained ובסך ההשפעה על התקציב (budget impact). לפיכך, הסף או המוכנות לשלם עבור תרופת יתום, הוא עד פי עשרה מאשר עבור תרופות "למחלות רגילות". המאמר סוקר מספר טיעונים אפשריים להעדפה של תרופות יתום "רק בגלל" שהן תרופות למחלות יתומות:

יש תמיכה של הציבור לשלם יותר עבור תרופות יתום. אולם, במספר מחקרים וסקרים שבדקו טענה זו, לא נמצאה העדפה של הציבור למחלות יתום או לתשלום גבוה יותר עבור תרופות יתום.

מחלת יתום כ"כמזל רע" ושוויון במשאבים – העיקרון הוא שבחברה צודקת, כל אדם צריך לקבל משאבים שווים להגשים את שאיפותיו. במקרה של מחלה מולדת, יש צורך במנגנון מתקן כדי להשוות את המשאבים. מנגנון מתקן זה יכול להיות ביטוח למחלות יתום. הביטוח הזה כרגע הינו ביטוח בריאות ממלכתי, ובמודל ה-NICE באנגליה יש מוכנות לתשלום גבוה יותר ל-QALY עבור טיפול למחלה נדירה. המודל צריך להסביר למה אנשים רציונליים יסכימו לשלם יותר עבור QALY למחלת יתום, בשעה שמדובר באירוע נדיר מאוד ובאופן רציונלי צריך לשלם עבורו פחות. המאמר טוען שהרצון בצדק דרך מתן שוויון במשאבים אינו נתמך על ידי מודל הביטוח ואינו מאפשר תשלום יתר עבור מחלה נדירה.

גישה אחרת ל"מזל רע" במאמר היא "מזל רע של מחיר", המתאר מצב שבו אנשים רוצים או צריכים משהו שהוא יקר מדי עבורם, לא באשמתם. סביר להניח שאנשים שסובלים ממחלה נדירה סובלים מ"מזל רע של מחיר". הבעיה בטיעון זה, שהוא רחב הרבה יותר ממחלה נדירה וכולל בתוכו כל מחלה הכרוכה בטיפול יקר, ולפיכך בעצם מצדיק מודלים של עלות-תועלת באופן כללי ולא יחס שונה למחלות נדירות.

טיעון אחר מעלה את השאלה האם אלה שסובלים ממחלה נדירה "מופלים לרעה" בגלל קשיים אפיסטמיולוגיים של השגת ידע מספק ורחב על המחלה והטיפול, ובעצם, חוסר ודאות – גישה שהיא "עדיף להיות בטוח מאשר להתחרט". הטיעון נגד גישה זו אומר שאפילו אם היא נכונה, היא נכונה רק לגבי חלק מהמחלות הנדירות בהן חסר ידע והיא חלה גם לגבי חלק מהמחלות הלא נדירות.

מתן תמריץ לפיתוח תרופות למחלות נדירות – בהתבסס על הטיעון שאף אחד לא יפתח תרופות למחלות אלו ללא תמריץ, ולכן צריכה להיות מוכנות לתשלום גבוה יותר. הטיעון כאן הינו חוסר כראיות כלכלית. המוכנות שלנו לשלם יותר מבטיחה תרופות זולות יותר בעתיד. גם טיעון זה רחב יותר ממחלות נדירות, כי אם נהיה מוכנים לשלם יותר עבור תרופה בכל תחום, ניצור תמריץ לפיתוח תרופות רבות יותר וזולות בעתיד. אם נמקד טיעון זה בעובדה שהייצור בתרופות יתום מוגבל ולכן לא נהנה מ"economy of scale", ניצור בידול ממחלות רגילות. המחבר טוען שטענה זו היא "צרה"

נעשית במסגרת הדיון הכולל את כל התרופות הנשקלות לסל בכל שנה, כולל דיוני מחיר ולעיתים הסכמים שונים, כגון הסכמי חלוקת סיכון, כמו לתרופות אחרות.

מחשבות על מדיניות לתרופות יתום בעולם ובישראל

בהתבסס על ניתוח היעודים לתרופות יתום ואישורי תרופות יתום על ידי מילר עולה כי מאז שחוקק ה-ODA נמצא טיפול לכ-4%-6% מכלל מחלות היתום, ל-11%-15% מהמחלות היה או יש פיתוח המנסה למצוא תרופה למחלה. 5% ממחלות היתום מחזיקות בכ-50% מהיעודים ר-37% מהאישורים הראשוניים⁽⁵⁾. תוצאות אלו מונעות בעיקר על ידי תרופות אונקולוגיות. 70% מעשר המחלות עם המספר הגבוה ביותר של יעודים ושל אישורים ראשוניים וכ-40% מכל היעודים והאישורים הראשוניים הם סוגי סרטן נדירים⁽⁵⁾.

בהסתכלות קדימה נשאלות שאלות רבות לגבי המדיניות לעידוד פיתוח תרופות יתום בעולם ובישראל, ביניהן:

- האם התוצאות שהושגו עד היום הן הצלחה? האם מנגנון התמרוך הקיים מביא את התוצאות להן ציפו?
- האם יש להפריד את הדיון בין תרופות יתום למחלות גנטיות ולמחלות אונקולוגיות?
- האם יש לתמך באופן שונה תרופה ראשונה למחלה שעדיין אין לה טיפול מול התרופות הבאות באותו תחום?
- האם יש לתמך באופן שונה תרופה ראשונה בקבוצה, מול התרופות הבאות בקבוצה זו?
- האם יש צורך בתמחור לפי התוויה?
- האם מוצדק לשלם יותר עבור כל תרופה למחלה נדירה? כמה יותר?
- האם יש צורך להגביל או לנהל באופן כלשהוא את התקציב המוקצה לתרופות יתום?

כמובן, כולנו רוצים לתת טיפול מיטבי ולעזור לאנשים עם מחלות נדירות. בעולם ללא מגבלת תקציב, כל התרופות למחלות נדירות היו צריכות לקבל מימון ציבורי. בעולמנו, תחת מגבלות התקציב, נשאלת השאלה מהו שיווי המשקל הנכון בין תרופות לרבים מול מעטים, הפרט מול החברה. שאלות אלו ורבות נוספות נדונות בספרות ויש צורך לקיימן גם לגבי מנגנון החקיקה וקבלת ההחלטות בישראל. ●



בישראל, תרופות יתום מוגשות לרישום בהתאם לדרישות ההגשה לתרופות חדשות, ולא קיים עבורן כיום מסלול נפרד עם דרישות ייחודיות בהיבט הרגולטורי

בהיבט הרגולטורי. תמחור התרופות נעשה גם הוא על פי אותם מנגנונים, מחיר ציטוט כמחיר מקסימלי בשוק הפרטי, במידה שקיים מחיר ציטוט. הכללת תרופות יתום בסל שירותי הבריאות

מדי ונכונה רק לתרופות יתום שהן יעילות ומחירן גבוה רק בגלל הייצור המצומצם.

לסיכום, המאמר טוען שנדירות כשלעצמה אינה סיבה למוכנות גבוהה לשלם יותר עבור תוספת QALY; יש סיבות שכוללות חלק מתרופות היתום, אבל כנראה גם חלק מהתרופות למחלות נפוצות, שבהן יש סיבה למוכנות לשלם יותר אבל סיבה זו אינה הנדירות כשלעצמה⁽¹⁰⁾.

המצב בישראל

בישראל, תרופות יתום מוגשות לרישום בהתאם לדרישות ההגשה לתרופות חדשות, ולא קיים עבורן כיום מסלול נפרד עם דרישות ייחודיות

התוויה בהפתעה

הסיפורים מאחורי התרופות שהתברר
במקרה שיש להן התוויות מוצלחות נוספות

אביב יאן



עוד שפיתוח תרופה חדשה יכול לעלות מאות מיליוני דולרים לחברות התרופות, לפעמים ממצא מקרי במחקר עבור תרופה קיימת, למחלה מסוימת, יכול לחסוך שנים של פיתוח והשקעה ולעיתים אפילו לחולל מהפכה בטיפול במחלה אחרת. מליתיום שניתן במקור לגאוט והפך לתרופת הבחירה להפרעה דו קוטבית, ועד תרופות ממשפחת ה-GLP-1 שניתנו בהתחלה לסוכרת והפכו לתרופות ששינו את הטיפול כיום בהשמנת יתר (ונראה כי הן בדרך להתוויות רבות נוספות) – בשורות הבאות נסקור כמה מהתרופות שהחלו

כטיפול למחלה מסוימת והתגלה במקרה כי הן מתאימות למחלות אחרות לגמרי.

התרופה לגאוט התבררה כתרופת קסם פסיכיאטרית

בעוד ליתיום היא תרופה ייחודית בעולם הפסיכיאטריה ומשמשת כסטנדרט הטיפול בהפרעה דו קוטבית ("מאניה דיפרסיה"), ההתוויה הטיפולית הזו התגלתה לגמרי במקרה, כמעט מאה שנים לאחר שהחלה כטיפול למחלת הגאוט. גאוט (Gout), "מחלת המלכים", המכונה כך כיוון שהיתה נפוצה אצל המעמד הגבוה, ככל הנראה עקב התזונה העשירה בחומצה אורית (חומצת שתן) שנצרכה על ידי מעמד זה, היא מחלה עם היסטוריה מתועדת מרשימה וזוהתה לראשונה על ידי המצרים כבר בשנת 2640 לפנה"ס ואף נזכרה בתלמוד הבבלי בשמה "פורגרא".

הרופא הפנימאי הבריטי אלפרד בארינג גארוד (Alfred Baring Garrod) גילה לראשונה את המנגנון מאחורי המחלה כאשר הדגים רמות גבוהות של חומצה אורית בדם של חולי גאוט כבר בשנת 1847. לאחר גילוי המנגנון, גארוד חקר את הליתיום כטיפול נגד גאוט, עקב היכולת שלו להפחית רמות חומצה אורית בדם, ולאחר מכן פרסם את ממצאיו בשנת 1859. ממצאיו הובילו לשימוש נרחב בליתיום, כשעוד שנות ה-30 של המאה ה-20 עדיין שווקו מוצרים שונים המכילים ליתיום לטיפול באבנים בכליות והפחתה של חומצת שתן.

באופן מפתיע, ההתייחסות הפסיכיאטרית המוקדמת ביותר לליתיום נעשתה כבר מספר שנים מאוחר יותר, בשנת 1870, על ידי נירולוג אמריקאי שהמליץ על ליתיום ברומיד כנוגד פרכוסים ומהפנט, ומאוחר יותר קידם את הטיפול

שלו לטיפול במאניה. השימוש במטופלי ביקורת רק החל באותה תקופה להיכנס לניסויים בתרופות פסיכיאטריות, וההקצאה היתה מבוצעת באופן אקראי בהטלת מטבע. תוצאות המחקר פורסמו בכתב עת בריטי עם מסקנה כי "נראה שהטיפול בליתיום הוא חלופה שימושית לטיפול בנוזעי חשמל, וניתן בעזרתו לשמור על חולים רבים במצב תקין על ידי מתן מינון תחזוקה". לאחר פרסום המאמר החלו מספר ניסויים בינלאומיים בתרופות, כשהתקדמות נוספת במחקר אפשרה לקבוע במדויק את כמות הליתיום הקיימת בדם המטופל, מה שאפשר יישום רחב של התרופה. למרות העדויות המרשימות שהחלו להצטבר, מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) לא מיהר לאשר את התרופה. בתקופה שבה התרופה היתה בשימוש נרחב ואושרה במקומות אחרים, העניין האמריקאי בליתיום החל רק בשנות ה-60 של המאה הקודמת, כשהמאמר הראשון בצפון אמריקה על ליתיום פורסם על ידי חוקר שהיגר לארה"ב מאוניברסיטת מלבורן באוסטרליה. העדויות המשיכו להיערך, ועקב התעלמות הממסד מהתרופה התפתח מעין שוק בלתי רשמי של טיפול בליתיום על ידי פסיכיאטרים אמריקאים, כאשר רופאים רבים רשמו את התרופה מבלי אישור ה-FDA. ה-FDA אישר לבסוף את הליתיום רק בשנת 1970 ובכך הפכה ארה"ב למדינה ה-50 בעולם שמאשרת את התרופה. לאחר האישור הראשוני של ה-FDA לטיפול בליתיום, אושרה התרופה בשנת 1975 גם כטיפול מונע של מאניה. בנאום בשנת 1995 בוועדה המייעצת הפסיכופרמקולוגית של ה-FDA, דניס צ'רני מאוניברסיטת ייל ציין כי "הנס של הליתיום הוא לא בטיפול במאניה חריפה. טיפולים אחרים יעילים למדי לטיפול במאניה חריפה. היתרון שלו הוא במניעת ההישנות". למעט טיפול בנוזעי חשמל, ליתיום הפך לאחר הטיפולים היעילים ביותר בפסיכיאטריה, כשניתן לנהל היטב את תופעות הלוואי שלו וחולים רבים נשארים במינון נמוך של ליתיום במשך עשרות שנים. מעניין לציין אפוא כי למרות שיש מספר השערות מובילות, עדיין לא ברור בדיוק כיצד ליתיום עובד בדיוק במוח באופן שמאפשר לו לאזן את מצב הרוח של חולים עם הפרעה דרקוטבית.

הכורים מוולש והמיליארדים ל"פיזור"

זו היתה התגלית האולטימטיבית עבור חברת התרופות פיזור: תרופה כושלת ללחץ דם ולאנגינה (כאב בחזה הקשור למחלת לב כלילית) הפכה

לתרופה להפרעות זיקפה בשווי עשרות מיליארדי דולרים. הסיפור שובר הקופות של "ויאגרה" יכול היה להסתיים אחרת אלמלא הכנות של כמה כורים וולשים שהשתתפו בניסוי קליני, רגע לפני שהתרופה היתה אמורה להיעלם מדפי ההיסטוריה של תעשיית הפארמה. הסיפור של ויאגרה מתחיל באמצע שנות ה-80 של המאה ה-20. מדענים בריטים מ"פיזור" רוקחים תרופה בשם sildenafil citrate שלדעתם תהיה שימושית בטיפול בלחץ דם גבוה ובאנגינה. לקראת סוף העשור ובתחילת שנות ה-90, התרופה מאכזבת ובשנת 1993, חברת הפארמה כמעט מחליטה לנטוש את התרופה. "הם בעצם אמרו, 'בזכות כסף במשך שמונה שנים. אנחנו הולכים לסיים עם זה'", אמר בראיון ל-BBC ד"ר דייוויד בראון, אחד מממציאי התרופה.

הסיפור שובר הקופות של "ויאגרה" יכול היה להסתיים אחרת אלמלא הכנות של כמה כורים וולשים שהשתתפו בניסוי קליני, רגע לפני שהתרופה היתה אמורה להיעלם מדפי ההיסטוריה של תעשיית הפארמה



שער מגזין TIME ב-4 במאי 1998, זמן קצר לאחר שה-FDA אישר את השימוש בויאגרה לטיפול בהפרעות זיקפה
מקור: <https://content.time.com/time/covers/0,16641,19980504,00.html>

בניסיון אחרון ונואש להציל את התרופה, ניסו החוקרים להעלות את מינון התרופה. המחקר נערך בעיירה קטנה בדרום ויילס שנקלעה לעוני ולאבטלה לאחר סגירת מכרות פחם באזור, עם שפע של מתנדבים שהיו מוכנים להשתתף בניסוי. הגברים קיבלו תשלום של 300 פאונד כדי להשתתף בניסוי שכלל שהייה במרפאה למשך לילה, נטילת דגימות דם ומעקב. "בבוקר, הגברת הצעירה שניהלה את המחקר באתר הניסוי עברה איתם על שאלון שכלל באופן קבוע שאלה פתוחה לגבי 'תופעות אחרות ששמת לב אליהן'. תחילה אף אחד לא ענה לה לשאלה, אבל בשלב מסוים אדם אחד הרים את ידו ושייתף שהיתה לו זיקפה כל הלילה. כשנאספו עוד עדויות, היא סיפרה לי על זה והסמיקה נורא", סיפר ד"ר בראון.

לאחר מחקר נוסף התברר שלתרופה, שנועדה להרפות את כלי הדם סביב הלב כדי לשפר את זרימת הדם, היתה אותה השפעה על העורקים בפין. בראיון סיפר בראון כי הוא ועמיתיו ראו מיד את הפוטנציאל המסחרי, אבל הבוס שלו דחה תחילה את הרעיון. "הלכתי וסגרתי את דלת המשרד שלו ואמרתי, 'אני לא עוזב את החדר הזה עד שאתה נותן לי את הכסף'. יכולתי לאבד את העבודה שלי, אבל כעבור שעה הוא נתן לי את הכסף". הוא הוסיף כי כשהם בדקו את המסמכים של ניסויים קודמים הם גילו כי זיקפה דווחה מספר פעמים על ידי מתנדבים אחרים, אבל המידע לא הועבר אליהם, כנראה כי חשבו שזה לא הולם או לא רלוונטי. "כלי הכורים הכנים ומנהלת המחקר באתר היינו יכולים להחמיץ את זה בקלות. התרופה הפכה ממתה לתרופה במקום הראשון בתיק העולמי של 'פיזור' בתוך שבועיים", סיפר.

בשנת 1996 רשמה "פיזור" פטנטים על סילדנפיל ציטראט בארה"ב ובמרץ 1998 אישר ה-FDA את השימוש בתרופה לטיפול בהפרעות זיקפה. בשבועות שלאחר מכן, מעריכים מומחים, רוקחים בארה"ב ניפקו יותר מ-40 אלף מרשמי ויאגרה. התרופה הפכה לכוכבת, עם כתבת שער במגזין TIME, שכותרתה היתה "גלולת העוצמה". בתכנית Larry King Live של CNN, המועמד לשעבר לנשיאות ארה"ב, בוב דול, הודה שהשתתף בניסויים לויאגרה וכינה אותה "תרופה נהדרת" (ואף נשכר בהמשך על ידי "פיזור" לשווק את התרופה). באותה שנה, מגזין ניווויק כינה את ויאגרה כ"תרופה החדשה והחמה ביותר בהיסטוריה כמעט בכל מקום בעולם", ולמרות שבזמנו ויאגרה היתה חוקית רק בארה"ב, בברזיל, במרוקו ובמקסיקו, "ניוויק" דיווח על גידול במכירות בשוק השחור במדינות רבות אחרות.

מולקולת האנרגיה הבסיסית של התא (ה-ATP), בדרך לראשונה חומצה פולית וויטמין B12 וגילה את קבוצת האנטיביוטיקות טטרציקלין שהצילו חיים של מיליונים ברחבי העולם. עם זאת, למרות גילוי של סוברו, השם היותר מוכר כאבי התרופה הוא דווקא סידני פארבר, פתולוג יהודי מבית החולים לילדים של בוסטון.

הסיפור של המתורקסט מתחיל בתחילת שנות ה-40, כשחוקרי סרטן בבית החולים מאונט סיני בניו יורק היו מעורבים בתכנית מקיפה למציאת תרכובות שעלולות לגרום לנסיגה של גידולים סרטניים. הם חשבו באופן שגוי כי חומר שגילה סוברו הוא חומצה פולית, בעוד שלמעשה הוא היה תכשיר נוגד לחומצה פולית. כך, למרבה מכותם ובשונה מהתאוריה, כשהם ניסו את החומר על עכברים עם סרטן, הם ראו כי הגידול דווקא קטן. כיוון שחומצה פולית משמשת כאחת מאבני הבניין של התא, היא היתה אמורה כביכול לעודד את הגידול להתחלק עוד ועוד, אך כיוון שנתנו לא במודע תכשיר שנוגד לחומצה פולית, לתאי הגידול לא היה חומר גלם להתחלק והם פשוט "הורעבו", נהרסו והגידול קטן. ממצא זה גרם לחוקרים להאמין באופן שגוי כי חומצה פולית היא שגרמה לרגסיה של הגידול.

פארבר, שהתעניין במיוחד במחקר אודות לוקמיה בילדות שנחשבה ל"מחלה יתומה", מחלה ללא טיפול שהיתה קוטלת ילדים בבית החולים בו עבד, שמע על הניסוי והחל לארגן במרץ ניסוי דומה. פארבר ועמיתיו ארגנו ניסוי קליני בחולים עם סרטן מתקדם ולוקמיה בתקווה לרפא אותם. התוצאות היו הרסניות. הטיפול גרם לצמיחה מואצת של תאי הגידול ולהרעת מצבם של הנבדקים. עם זאת, פארבר לא נתן לטרגדיה לעכב אותו והפך אותה להזדמנות.

בסיועו של פארבר, סוברו ועמיתיו סנתזו את המתורקסט. פארבר לקח את המולקולה והשתמש בה לטיפול בהצלחה בלוקמיה בילדים בבית החולים שלו, ופרסם בעקבות כך מאמר שהיה לציון דרך בטיפול בסרטן בשנת 1948 וקנה לו תהילת עולם. למרבה האירוניה, באותה שנה סוברו, שתפקידו בגילוי התרופה נשכח מעט, נפטר. זו היתה למעשה אחת התרופות הראשונות שפותחו כנגד סרטן בתקופה שבה גילו כימותרפיות נוספות, והיתה לפי רבים אחד האירועים הראשונים בציר הזמן של המלחמה כנגד הסרטן. עם זאת, הסיפור של מתורקסט, הניתנת עד היום כתרופה כימותרפית, לא תם כאן.

תחילת הדרך של מתורקסט במחלות ראומטיות בשנות ה-40 וה-50. לאחר שהתגלה



ד"ר סידני פארבר, פתולוג ילדים מבית החולים לילדים של בוסטון. מוכר כאבי התרופה מתורקסט. מקור: ויקיפדיה

העבודה בנוגע למתורקסט לטיפול במחלות ראומטיות נשכחה בשנות ה-40-50 לאור עליית קרנו של הקורטיזון ולאור הרעילות של התרופה - "למה צריך להשתמש בתרופה הרעילה הזאת לסרטן במצב שפיר כמו דלקת מפרקים?", היה הטיעון המרכזי

התרופה שהתגלתה במקרה ונותרה "סטנדרט הטיפול" למחלות ראומטיות

מתורקסט, שנקרא במקור amethopterin, התגלה בשנות ה-40 על ידי הביוכימאי האמריקאי ממוצא הודי יללה פראגאדה (Yella Pragada Subbarow), שהיה בין אלה שגילו גם כן את

כיום, כשהפטנט של "ויאגרה" חלף וכבר יש לה לא מעט מתחרים, נראה שהבאזו סביבה חלף. עם זאת, גם אם התרופה כבר לא בעלת אותו כוח שוק שהיה לה פעם, אין ספק שההשפעה שלה, בין אם בכל הנוגע לשיח על מין בעידן המודרני ובין אם על גברים שסובלים מהפרעות זיקפה, ניכרת עד היום.

תפקידו של הורמון הקורטיזון כנגד דלקת, חוקרים ראו כי נוגד חומצה פולית מחקה פעילות זאת. היה זה תור הזהב של הקורטיזון, המחקר אודות הטיפול פרח והתגלו לו מספר שימושים קליניים, ביניהם מחלות ראוטיות. כחלק מאותה אווירה של התקופה, הוענק ב־1950 פרס נובל לפיזיולוגיה ולרפואה לשלושה חוקרים שגילו את הורמוני קליפת בלוטת יותרת הכליה, המבנה הכללי שלהם והפונקציות שהם מבצעים (בין היתר של הקורטיזון). העבודה בנוגע למתוטרקסט נשכחה לאור עליית קרנו של הקורטיזון ולאור הרעילות של התרופה – "למה צריך להשתמש בתרופה הרעילה הזאת לסרטן במצב שפיר כמו דלקת מפרקים?", היה הטעון המרכזי.

את פריצת הדרך קבע רקס הופמייסטר, ראומטולוג מושינגטון, שיום לראשונה את הטיפול בשנת 1967, אך לדבריו עיכב את הפרסום לאור האווירה ששררה כנגד הטיפול במחלות ראוטיות. הוא לקח את הטיפול הסרטני ונתן אותו במקום פעם אחת במיניון גבוה, במספר מנות במיניון נמוך. הוא פרסם את עבודתו לראשונה רק בשנת 1972 וגם זה רק כתקציר שכלל כלל 29 חולים עם דלקת מפרקים שגרונתית שטופלו במתוטרקסט במיניון נמוך מדי שבוע עם תוצאות יוצאות דופן. שנים מאוחר יותר, רק ב־1983, הופמייסטר סוף סוף פרסם את מאמרו שהיווה ציון דרך בנושא, על ניסיון בטיפול ב־78 חולים עם דלקת מפרקים שגרונתית, מאמר שהדגים הן בטיחות והן יעילות בטיפול. בערך באותה התקופה (תחילת שנות ה־80) פרסם ויילקנס, ראומטולוג קהילתי, גם הוא מושינגטון, את סדרת המטופלים הראשונית שלו שכללה 67 חולים שטופלו במתוטרקסט במיניון נמוך, שהראתה תוצאות מעולות.

מחקרים ראשוניים אלה גרמו לחוקרים רבים לנסות את התרופה במחקרים מבוקרים אקראיים שהדגימו יעילות משמעותית ובטיחות וסללו את דרכה של התרופה להפוך, עד היום, לסטנדרט הטיפול במחלות ראוטיות. במבט לאחור, נראה כי התגלית שיש "פשוט" לנסות את התרופה במיניון נמוך יותר חסכה למטופלים רבים סבל רב ותופעות לוואי של טיפול ממושך בסטרואידים.

התרופה לסוכרת - התרופה הפופולרית נגד השמנה

הטיפול של התרופות ממשפחת ה־GLP-1, או בשמן המדויק, תרופות ממשפחת האגוניסטים לרצפטורים ל־GLP-1, או בקיצור GLP-1RA, מסתמן כאחד הטיפולים הגדולים והמרגשים של

הרפואה המודרנית. בעוד שהן החלו כתרופות לסוכרת, גילוי מקרי הוביל להבנה כי תרופות אלו עשויות להיות מה שישנה את כללי המשחק בטיפול במגיפה של העולם המודרני, מחלת ההשמנה.

הטיפול של ממשפחת התרופות מתחיל בתחילת שנות ה־80, כשחוקרים מאחד מבתי החולים הטובים בעולם, בית החולים הכללי מסצ'וסטס, גילו את הורמון ה־GLP-1, הורמון המופק על ידי רקמת המעי. לאחר שנים של מחקר הובן כי להורמון יש השפעה משמעותית על רמות הסוכר בדם במספר מנגנונים המשלבים את הגוף ואת המוח. חברות התרופות אצו לחקור את ההורמון כטיפול בסוכרת, כשתרופת ה־GLP-1 הראשונה היתה exenatide (Byetta), שאושרה בשנת 2005 לסוכרת מסוג 2. מעניין ציין כי במקום על ההורמון האנושי, התרופה הראשונית הזו התבססה בכלל על פפטיד דומה בארס של לטאה ענקית בשם "מפלצת גילה". כמעט חמש שנים מאוחר יותר שחררה חברת נובו נורדיסק את התרופה שלה liraglutide (Victoza), הפעם ממודל אנושי שהיתה גם כן תרופה לסוכרת. למרות שזו היתה רק הסנונית הראשונה למהפכה, התרופה שניתנה באופן

יומי בהזרקה הראתה גם יכולת הורדה צנועה אך משמעותית במשקל ואושרה על ידי FDA בשנת 2014 גם כטיפול להשמנת יתר. עקב הצורך היומי בזריקה וכיוון שהתרופה סייעה להורדה במשקל רק ברמה מתונה, היא לא הפכה לפופולרית בקהל הרחב (שאינו סוכרתי) בהיקף משמעותי ונותרה תרופה שניתנת בעיקר בסוכרת, אך עם יתרון מוסף בקרב חולי סוכרת שסובלים מעודף משקל – תחלואה נלווית נפוצה מאוד לסוכרת. הדור הבא של התרופה היה כבר סיפור אחר לגמרי. השמנת יתר, "המגיפה של המאה ה־21", שאכן הוכרזה כמגיפה על ידי ארגון הבריאות העולמי, היא אחת הבעיות המשמעותיות ביותר של העולם המערבי והרפואה המודרנית. בארה"ב, כ־70% מהמבוגרים בעלי משקל עודף (overweight), ובאירופה מספר זה עומד על יותר ממחצית מהאוכלוסייה. חשוב להבין, מעבר לסטיגמה ולעניין האסתטי, השמנת יתר היא מחלה של ממש, שבין סיבוכיה ניתן למנות אינספור תחלואות, מסוכרת מסוג 2, מחלות לב, דלקות פרקים, מחלת כבד שומני, עד אפילו סוגי סרטן מסוימים. ההיסטוריה של הטיפול

1.7% מהאנשים בארה"ב קיבלו מרשם לתרופה Semaglutide בשנת 2023 וערך השוק של "נובו נורדיסק" עולה כעת על התוצר המקומי הגולמי של כל דנמרק, מדינת המקור שלה



אילוסטרציה: שאטרסטוק

את המהפכה שלה, יכול להיות שזהו רק קצה הקרחון. מחקרים רבים מצאו יתרונות נוספים לתרופה, משיפור משמעותי באי ספיקת לב, מניעת שבץ ומחלות לב וכלי דם, מניעת הידרדרות של חולי כליות, וקיימים מחקרים ראשוניים שהראו יתרונות פוטנציאליים בכיוונים מפתיעים כמו מניעת התמכרויות, פרקינסון וירידה קוגניטיבית. העידן הנוכחי של המחקרים לגבי התרופה נותן את התחושה כאילו בקרוב היא תינתן כתוספת למי השתייה.

מנגד, מומחים שמצננים את הרוחות מציינים גם את החסרונות שלה, כמו שימוש לרעה בתרופה, תופעות הלוואי של מערכת העיכול להן התרופה גורמת – שרובן מתרחשות בתחילת תהליך לקיחת התרופה, או הירידה במסת השריר לה גורמת התרופה – מצב בעייתי במיוחד כשמדובר באנשים מבוגרים.

בינתיים, חברות התרופות לא עוצרות ותרופה חדשה שעובדת במנגנון דומה (אגוניסט לרצפטור GLP-1 ו-GIP) שאושרה על ידי ה-FDA בנובמבר 2023, tirzepatide, הראתה שיעורי הורדה במשקל של מעל 20%, שיעורי ירידה במשקל שמתחילים להזכיר כבר את אלה שנצפים בנייתוחים בריאטריים. תרופות נוספות, שנמצאות נכון לכתבת כתבה זו במחקרי פאזה 3, הרגימו שיעורים גבוהים אף יותר מ-tirzepatide ולמרות שמוקדם עדיין לדעת, ייתכן שאנו עדים לתחילת הסוף של המגיפה של המאה ה-21.

לסיכום, על כל תרופה וטיפול רפואי חדש לעבור תהליך ארוך לבדיקת יעילותם ובטיחותם בשימוש בעולם האמיתי. מחקרים וניסויים לבדיקת היעילות והבטיחות אורכים לעתים שנים ארוכות עד לקבלת האישור הרגולטורי לשימוש בתרופה. עם זאת, אישורים שכבר ניתנו בעבר לתרופות בהתוויה מסוימת עשויים לקצר את התהליך לקבלת האישור עבור טיפול במחלות אחרות, להוזיל את התהליך כולו ולהגיע מהר יותר לחולים שמצפים למענה הרפואי. ●

ספרות:

1. 2023 Breakthrough of the Year. Obesity meets its match - Blockbuster weight loss drugs show promise for a wider range of health benefits. Science, Jennifer Couzin-Frankel. <https://www.science.org/content/article/breakthrough-of-the-year-2023>
2. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F., & STEP 1 Study Group (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. The New England journal of medicine, 384(11), 989–1002



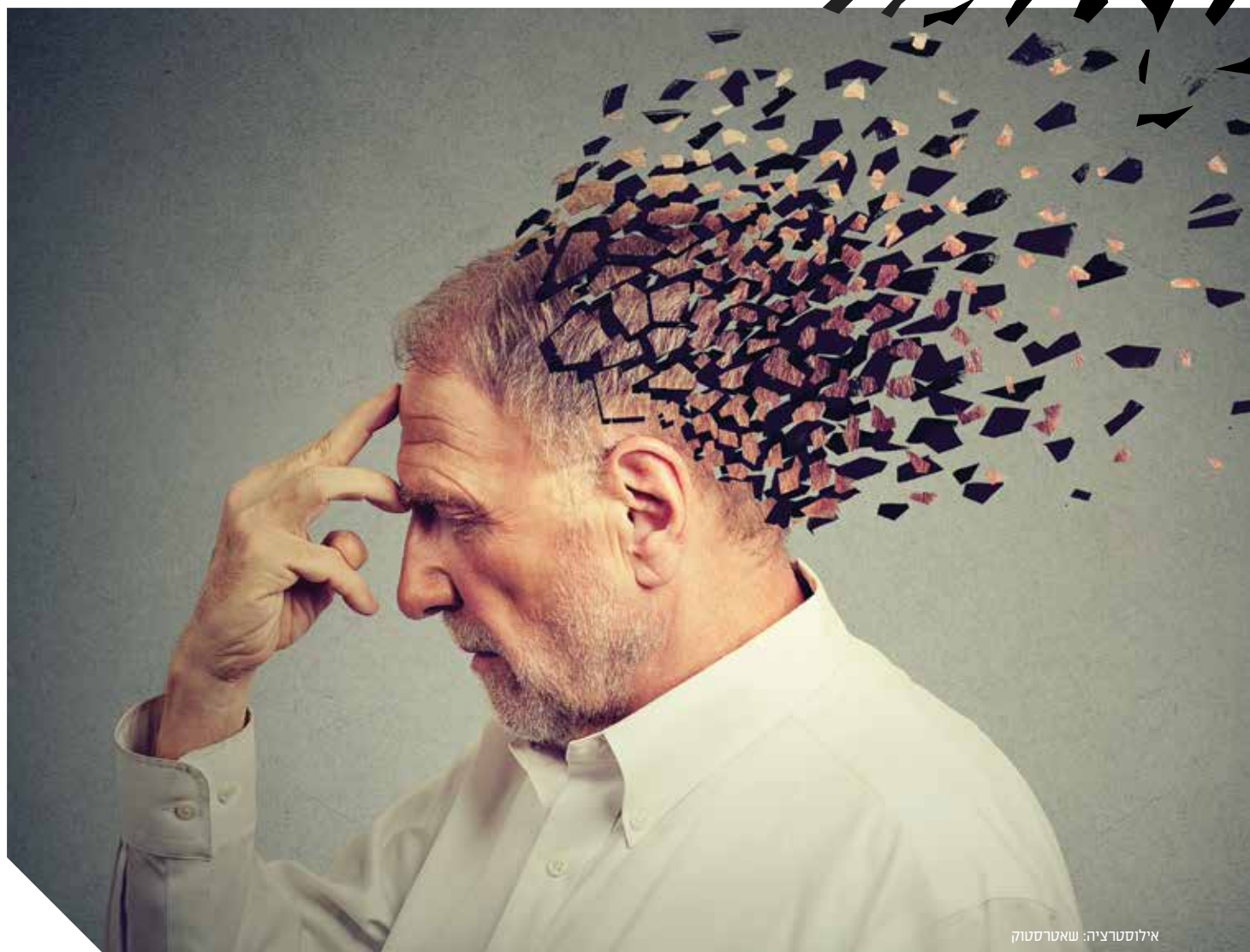
אילוסטרציה: שאטרסטוק

נראה שהתרופה לסוכרת ממשפחת ה-GLP-1 עשתה את המהפכה שלה בטיפול במגיפת ההשמנה, אך ייתכן שזהו קצה הקרחון. מחקרים רבים מצאו יתרונות נוספים לתרופה, משיפור משמעותי באי ספיקת לב, מניעת שבץ ומחלות לב וכלי דם, מניעת הידרדרות של חולי כליות, ואף יתרונות פוטנציאליים בכיוונים מפתיעים כמו מניעת התמכרויות, פרקינסון וירידה קוגניטיבית



בהשמנת יתר רצופה בהבטחות שווא ובכשלונות קטסטרופליים, תרופות עם יעילות מוגבלת, כאשר אנשים רבים במאבק שנמשך חיים שלמים יורדים ועולים במשקל כמו ברכבת הרים, ללא טיפול מספק לרוב⁽¹⁾. בשנת 2017 אישר ה-FDA דור חדש של התרופה הקודמת של "נובו נורדיסק" לסוכרת בשם Semaglutide. בעוד שרבים ראו בתרופה בשורה בכך שהיא יכולה להינתן פעם בשבוע במקום באופן יומי, התברר במחקרים הקליניים שבוצעו בתרופה לטיפול בסוכרת כי ישנם שיעורי ירידה במשקל מרשימים בקרב הנבדקים. "נובו נורדיסק" הבינה את הפוטנציאל, ובמחקר⁽²⁾ היסטורי שבדק את התרופה כטיפול להשמנה ותוצאותיו פורסמו ב-New England Journal of

Medicine, המטופלים שנטלו את התרופה ירדו כ-15% ממשקל גופם בתקופה של כ-16 חודשים. זו היתה מהפכה של ממש והתרופה אושרה לטיפול בהשמנה בשנת 2021. מאז היא נחטפת מבתי המרקחת ואפילו נוצר שוק שחור לתרופה במדינות רבות עקב המחסור/היעדר ההתוויה למטופלים מסוימים. היתרון המשמעותי בתרופה הוא ככל הנראה האפקט שלה שפוגע בתיאבון וברצון הבלתי פוסק להמשיך לאכול. מאז, הטירוף רק התגבר. כך למשל, על פי רשמי בריאות אלקטרוניים, 1.7% מהאנשים בארה"ב קיבלו מרשם לתרופה בשנת 2023, וערך השוק של "נובו נורדיסק" עולה כעת על התוצר המקומי הגולמי של כל דנמרק, מדינת המקור שלה. למרות שנראה שהתרופה לסוכרת עשתה



אילוסטרציה: שאטרסטוק

התקווה הגדולה שמעלה סימני שאלה רבים – לאן מועדות פנינו בטיפול באלצהיימר?

בתוך ארבע שנים ולראשונה מזה כמעט 20 שנה אושרו על ידי ה־FDA שלוש תרופות חדשות לטיפול באלצהיימר, אך נראה שבמקום לקבל את התרופות בשמחה, הקהילה הרפואית ומערכות הבריאות ברחבי העולם מעלות ספקות וחששות רבים ❖ האם התרופות החדשות יהיו הפתרון המיוחל לאוכלוסיית האנשים שהולכים ומאבדים את זהותם?

יהונתן ניס



נת 2021 סימנה מהפכה בכל הקשור לטיפול באלצהיימר, כשלראשונה מאז 2003 אושרה על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (ה־FDA) תרופה חדשה למחלה חשובה מרפא זו. אדוקנומאב (Aducanumab), או בשמה המסחרי "אדוהלם" (Aduhelm), שאושרה באותה השנה באישור מואץ (ושנוי מאוד במחלוקת), היתה רק הסמן הראשון לקראת אישור שתי תרופות נוספות לאלצהיימר, בי-2023 וב-2024, שעוברות במנגנון דומה. כך למעשה, לאחר כמעט 20 שנה של "שממה" בכל הנוגע לטיפול באלצהיימר, אושרו בפרק זמן קצר שלוש תרופות חדשות למחלה שכיחה זו.

השינוי שחל בטיפול באלצהיימר הביא תקווה רבה לחולי המחלה הקשה, שכמעט ואין לה טיפול תרופתי, גורמת לנכות משמעותית, ובאופן לא מפתיע גם שכיחה ביותר. כך למשל, לפי נתוני משרד הבריאות, נכון לשנת 2018, חיו בישראל כ־120,000 איש עם דמנציה, כשמספר החולים בדמנציה צפוי לשלש את עצמו עד לשנת 2050, עם העלייה בתוחלת החיים. מתוך מקרי הדמנציה, מחלת אלצהיימר גורמת ל־60%–70% מהמקרים⁽¹⁾. למעשה, מחלת האלצהיימר משפיעה על אחד מכל שלושה מבוגרים מעל גיל 85.

למרות התוספת לסל הטיפולים הקיים באלצהיימר, שנראית משמעותית, בקרב הקהילה הרפואית והמדעית נרשמה ספקנות רבה והתרופות עוררו ויכוח סוער בקרב מומחים רבים ברחבי העולם. מעבר לחששות של הקהילה הרפואית באשר לייעילות המוגבלת של התרופות, הפרופיל הבטיחותי שלהן נראה בעייתי, וחששות רבים הועלו גם באשר ליכולת של מערכות הבריאות לעמוד בדרישות התקציביות שהטיפול דורש,

ביניהן ביצוע בדיקות הרמיה חוזרות ובריקות מעבדה למספר גבוה של אנשים.

לכתבה זו התראיין ד"ר זוריאן רדומיסלסקי, מנהל גריאטריה ארצי במכבי שירותי בריאות, שעוסק, בין היתר, שנים רבות בטיפול במחלת האלצהיימר.

אנטי־עמילואיד – המנגנון שבבסיס התרופות החדשות

עוד לפני שעוסקים בייעילות, בבטיחות ובעלות הטיפולים החדשים, חשוב להבין את המנגנון בבסיס המחלה עליו מבוססות אותן תרופות חדשות. ראוי לציין כי מעבר לוויכוח אודות התרופות החדשות עצמן, קיים ויכוח מדעי ער בכלל באשר למשמעות של המנגנון העומד בבסיס התרופות – הצטברות הצברים העמילואידים במוח.

אם לפשט את הנושא, אחד מהתהליכים שנחשד כגורם בבסיס המחלה, או כגורם להחמרה של המחלה, הוא הצטברות צברים במוח של חלבון

החולים שהולכים ומאבדים את זהותם – מהי מחלת אלצהיימר?

מחלת אלצהיימר היא מחלה ניוונית של המוח והגורם העיקרי לדמנציה. המחלה מתאפיינת בירידה הדרגתית ופרוגרסיבית בתפקודים הקוגניטיביים. מליקוי קל כמו פגיעה בזיכרון קצר הטווח או באפשרות ללמוד דברים חדשים, חולי האלצהיימר מידרדרים עד לכדי פגיעה ממשית בתפקוד היומיומי, ובשלב הסופי של המחלה, הם אינם יכולים לבצע כל פעילות עצמאית. המחלה הופכת במהירות לאחת המחלות היקרות, הקטלניות והמכבידות ביותר על האוכלוסייה של המאה הזו, כשהנתונים העדכניים ביותר מצביעים על כך שעד שנת 2050, שכיחות הדמנציה תכפיל את עצמה באירופה ותשלוש את עצמה ברחבי העולם⁽²⁾.

בשם "בטא־עמילואיד". בעוד שיש שגורסים כי מנגנון זה הוא המנגנון בבסיס המחלה, או לפחות חלקו, יש הטוענים כי העמילואיד הוא רק תופעת לוואי לא מזיקה ואולי אף מועילה שמלווה את תהליך הנזק העיקרי באלצהיימר.

הכשלונות החוזרים ונשנים של ניסויים קליניים ממוקדי עמילואיד הטילו ספק רב בהשערה כי לעמילואיד תפקיד בהתפתחות המחלה, והחמירו את הספקות לגבי המשך ההימור של חברות תרופות וחוקרים בניסיון לפתח תרופות כנגד העמילואיד. עם זאת, ההצלחות האחרונות של התרופות החדשות ממוקדות העמילואיד מתחילות לסדוק בספקות אלה⁽³⁾.

התרופות החדשות הן למעשה נוגדנים כנגד אותו עמילואיד. נוגדנים הם כלי של מערכת החיסון לאיתור חומרים מזיקים שאותם על מערכת החיסון לתקוף. במתן תרופות אלו, מערכת החיסון מזהה את העמילואיד, שנחשב לגורם למחלה, ומסירה אותו.

התקווה הגדולה התנפצה בעקבות העדויות

הטיפול באלצהיימר טרם התרופות החדשות הללו היה כמעט חסר משמעות למהלך המחלה, ואלו למעשה התרופות הראשונות שנחשבות לתרופות "משנות מהלך מחלה" (disease-modifying therapies).

נסיונות לטפל בצברי העמילואיד במוח החלו כבר בתחילת שנות ה־2000, עם הנוגדן האנטי־עמילואיד הראשון שנחקר בשלב 3 של ניסויים קליניים. הטיפול אמנם הראה הבטחה בניסויים קליניים מוקדמים, אך ניסויים מאוחרים יותר לא הצליחו להראות יתרונות קליניים משמעותיים, אולי בגלל מינון לא הולם או בחירת חולים לא טובה. בהמשך היו נסיונות נוספים שלא צלחו לפתח תרופה יעילה במנגנון זה, עד הגעתה של aducanumab, התרופה הראשונה כנגד עמילואיד שקיבלה אישור של ה־FDA בשנת 2021⁽⁴⁾.

בשלב 1b ו-2 של הניסויים קליניים, aducanumab הפחיתה את צברי העמילואיד במוח והראתה השפעה תלויית-מינון על האטה בירידה הקוגניטיבית בחולי אלצהיימר בשלב מתקדם. בהתבסס על תוצאות אלו, Biogen, החברה היוזמת, החלה בשני ניסויים קליניים שלב 3 שהופסקו מאוחר יותר עקב יעילות נמוכה. עם זאת, לאחר הערכה מחודשת של נתוני הניסוי שלב 3, התרופה קיבלה אישור מואץ על ידי ה-FDA, בהתבסס על תוצאות השיפור בסמנים הביולוגיים, אך עם אי ודאות לגבי היתרונות הקליניים של הטיפול. בעוד שהראיות של הסמנים הביולוגיים היו מספיקות לאישור ה-FDA, כיוון שחברת התרופות העריכה כי סוכנות התרופות האירופאית לא תפעל בדומה ל-FDA, היום משך את בקשת אישור השיווק באירופה⁽⁴⁾. ועדת ה-FDA נתנה לתרופה אישור מואץ, למרות היעדר ראיות משמעותיות, בעיקר בגלל שאלצהיימר היא מחלה קשה מאוד וחשוכת מרפא. האישור עורר סערה רבה ושלוש מחברי הוועדה של ה-FDA התפטרו, ובהמשך, ה-FDA עצמו קרא לערוך חקירה פרדלית של תהליך קבלת ההחלטות⁽⁵⁾. "עם אישור התרופה היתה לכולנו תקווה גדולה שסוף-סוף נוכל אולי לטפל במחלה הזאת. עם זאת, כשהתחילו לתת את הטיפול, נחשפו לתופעות הלוואי הרבות של התרופה וליעילות המוגבלת שלה", אומר ד"ר רדומיסלסקי, "ובהמשך כבר נראה היה שזה בבירור לא הטיפול האידאלי, עד שהתרופה פשוט הורדה מהמרפאים".

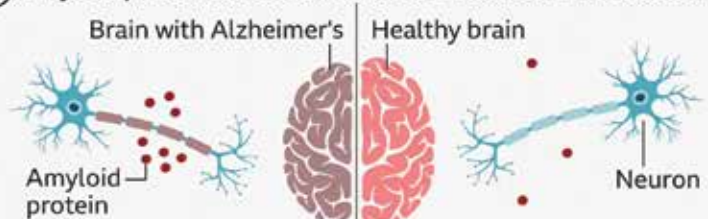
ואכן, התרופה לא סיפקה את הסחורה, עם מחיר גבוה, יעילות נמוכה ובטיחות מוטלת בספק. בעוד שהחברה ניסתה להוריד את מחיר התרופה ללא הועיל, פחות משנה לאחר האישור הכריזה החברה במאי 2022 כי תפסיק לשווק את התרופה.

תרופות חדשות - תקווה חדשה

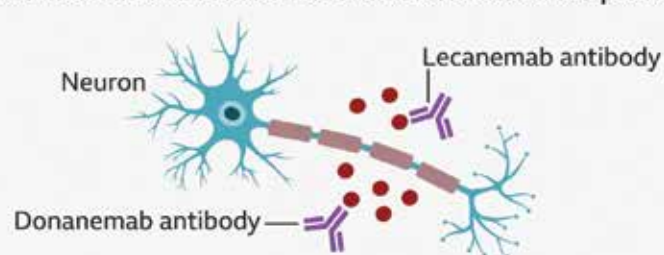
חברות התרופות לא אמרו נואש והמשיכו בפיתוח תרופות מבוססות נוגדן כנגד עמילואיד. ואכן, בינואר 2023 אושרה התרופה Lecanemab (Leqembi) במסלול מואץ, לטיפול באלצהיימר בשלב המוקדם של המחלה. אישור ה-FDA בא לאחר פרסום תוצאות מחקר שלב 3 של התרופה בספטמבר 2022, בו הודגמה האטה בהתקדמות המחלה, לצד האטה בהידרדרות במדרים קליניים נוספים ושיפור בסמנים הביולוגיים. מעבר לכך, הטיפול הראה יעילות גם במדרים של איכות החיים ועומס על המטפל בחולה (כולומר, בן/ בת זוג, ילדיו וכדומה), בהשוואה לפלצבו.

What lecanemab and donanemab do

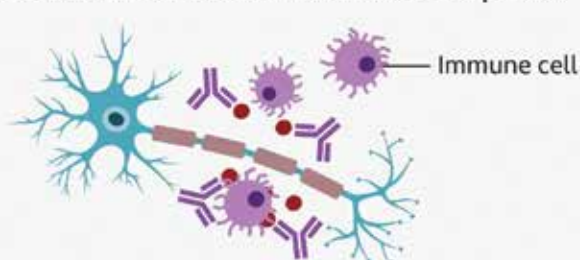
① Amyloid protein collects around brain neurons in Alzheimer's



② Lecanemab and donanemab antibodies stick to the protein



③ Antibodies attract immune cells to break down the protein



④ Less protein around the neuron



Source: BBC research

BBC

מנגנון הטיפולים החדשים לאלצהיימר

- © עמילואיד מצטבר סביב תאי העצב של חולי אלצהיימר. © הנוגדנים נקשרים לעמילואיד.
- © הנוגדנים מושכים אליהם את תאי מערכת החיסון שבתגובה שוברים את העמילואיד.
- © נגרמת ירידה בכמות העמילואיד סביב תאי העצב. מקור: BBC



סריקת MRI
לחולה אלצהיימר
אילוסטרציה: שאטרסטוק

המחלה". הוא מציין כי לפני שמגיעים למסקנות חייב להתבצע מחקר מעמיק לגבי האוכלוסיות הרלוונטיות שיכולות להרוויח מהטיפולים הללו ולייצר את פרופיל המטופל האופטימלי. "בשלב זה העניין שמטריד אותי בתרופות אלו הוא עניין הבטיחות. היעילות של התרופות אינה יוצאת דופן, ולטעמי לא לכל מטופל יהיה כדאי לספוג את תופעות הלוואי שמתלוות עם מתן התרופה", הוא מסביר.

האם מערכת הבריאות מוכנה?

מעבר לענייני היעילות והבטיחות ואף מעבר לעלות הישירה הפוטנציאלית של התרופה, שעלותה עשרות אלפי דולרים, חשוב לרדת לקרקע ולהבין את ההשלכות הכלכליות העקיפות של התרופות. כך למשל, הנחיות היצרן כוללות אבחון ודאי של אלצהיימר טרם הטיפול בעזרת בדיקת הדמיה מסוג PET או בדיקה בנוזל השדרה של המטופל, וביצוע בדיקה גנטית לשלילת נשאות של הגן השכיח שהוזכר לעיל, APOE4. בנוסף, על המטופלים להיות במעקב במהלך הטיפול שכולל ביצוע ארבע בדיקות MRI על מנת לעקוב אחרי תופעות הלוואי של התרופות.

עלות עקיפה זו, על כמות כה רבה של מטופלים, מעלה תהיות רבות במערכות בריאות רבות ברחבי העולם. כך למשל, בכתבה שפורסמה ב־2023 ב־CBS דווח כי לפי חישובי המכון לסקירה קלינית וכלכלית (ICER), הוערך כי בנוסף למחיר השנתי של Lecanemab, שנעמד בכ־26,500 דולר עבור התרופה, הטיפול עשוי לעלות למשלמי המיסים האמריקאים כ־82,500 דולר למטופל בשנה, בממוצע, עבור בדיקות גנטיות וסריקות מוח תכופות, ניטור בטיחות וטיפולים נוספים⁽⁷⁾. "גם אם התרופות ידגימו יעילות ובטיחות באוכלוסיות מסוימות, לא בטוח שהמערכת מוכנה לתוספת העלויות הללו. זוהי מחלה שכיחה ביותר, ותיאורטית אם נבצע MRI לחלק נכבד מחולי הדמנציה בארץ זה עלול לתפוס כמעט את כל מכשירי ה־MRI שיש לנו", אומר ד"ר רדומיסלסקי.

דוגמה נוספת מובאת במחקר שפורסם בכתב העת Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, על ידי צוות חוקרים בריטי מ־Queen Mary and University College London (UCL)⁽⁸⁾. לפי המחקר, הטיפולים החדשים הללו ידרשו בנייה מחדש משמעותית של שירותי הדמנציה הקיימים כיום – החל מקביעת הזכאות לטיפול ועד למעקב אחרי הטיפול. בבריטניה, הטיפול בדמנציה מתרכז בעיקר סביב מרפאות זיכרון המתופעלות על ידי הפסיכיאטרים בקהילה. מצבן הנוכחי, לפי

ד"ר רדומיסלסקי: "גם אם התרופות ידגימו יעילות ובטיחות באוכלוסיות מסוימות, לא בטוח שהמערכת מוכנה לתוספת העלויות הללו. זוהי מחלה שכיחה ביותר, ותיאורטית אם נבצע MRI לחלק נכבד מחולי הדמנציה בארץ זה עלול לתפוס כמעט את כל מכשירי ה־MRI שיש לנו"

כשנה לאחר אישור Lecanemab, ביולי 2024, אושרה התרופה השלישית ברצף הטיפולים מבוססי הנוגדנים לעמילואיד, Donanemab (Kisunla). מינהל המזון והתרופות האמריקאי אישר את התרופה של Eli Lilly פה אחד, למרות שדימומים מוחיים הופיעו לעתים מעט קרובות יותר בניסוי ב־Donanemab מאשר בניסוי ב־Lecanemab. מנגד, Lecanemab ניתנת פעם בשבועיים ואילו Donanemab ניתנת פעם בחודש, ונראה כי היעילות שלה מעט יותר גבוהה. ראוי לציון כי גם Donanemab אושרה בהתוויה של אלצהיימר בשלב מוקדם של המחלה.

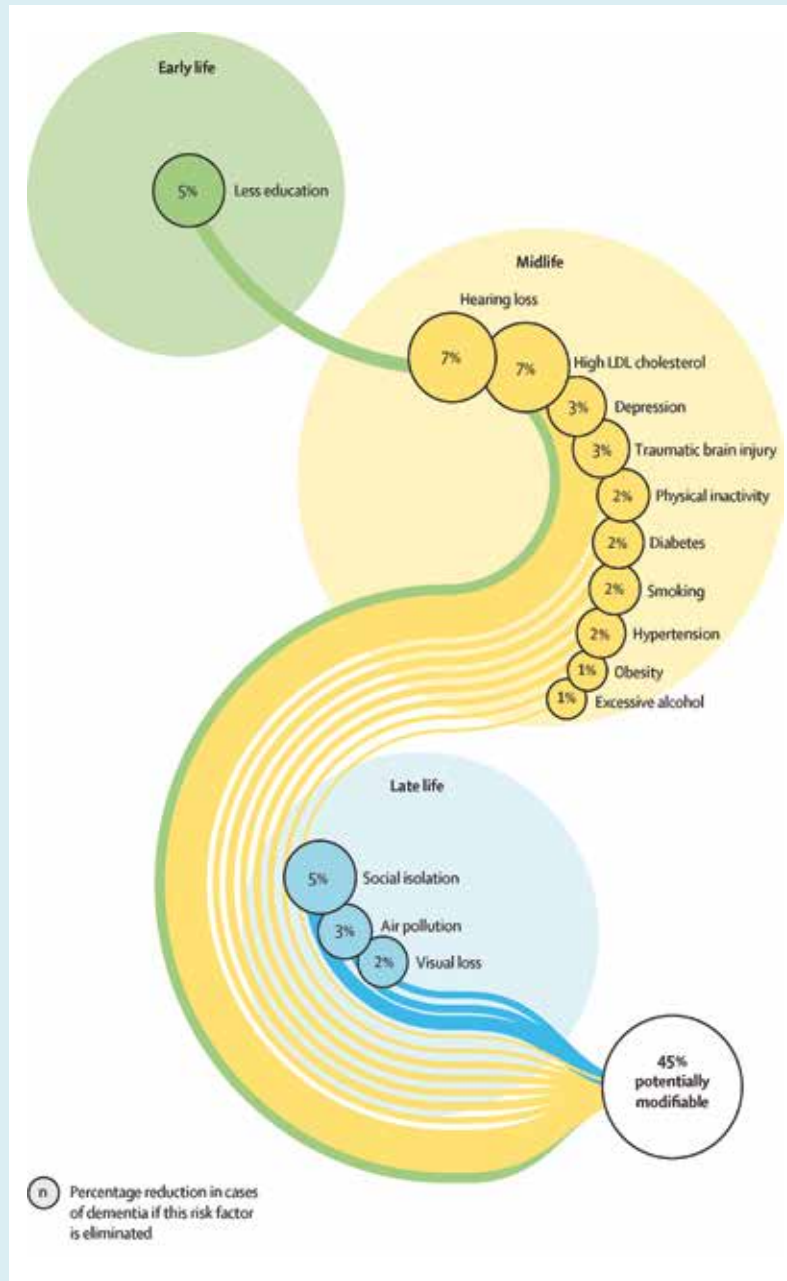
"לתרופות הללו אכן יש פוטנציאל, אבל רק לפני שנוצרים פלאקים (צברים) גדולים של עמילואיד. כלומר, ממש בשלבים הראשוניים של המחלה עם הזיהוי הראשוני", אומר ד"ר רדומיסלסקי. לדבריו, "כשאנחנו מתרחקים מהסימפטומים הראשוניים והתסמינים מחמירים, הפלאקים מצטברים והופכים לגדולים יותר ויותר, וזה ככל הנראה עלול לגרום ליותר תופעות לוואי". ד"ר רדומיסלסקי מוסיף כי "גם בטיפול בתרופה הראשונה aducanumab היו מטופלים שהספרות הרפואית הראתה כי התרופה עוזרת להם, אבל אלה היו לרוב אותם אנשים צעירים, ממש בתחילת

עם זאת, באשר לבטיחות הטיפול, שלושה מקרי מוות כתוצאה מדרימום מוחי רווחו, שניים מתוכם היו בקרב מטופלים שטופלו במדללי דם. בנוסף, דימום מוחי גדול מ־1 ס"מ הודגם ב־0.6% מהמטופלים בקבוצת הטיפול וב־0.1% מהמטופלים בקבוצת הפלצבו, כשעבור אלה עם נוגדי קרישה, שיעור הדימומים תחת הטיפול עלה ל־2.4%. עוד עלה מהמחקר כי באנשים עם שינוי גנטי שכיח יחסית באוכלוסיה (המכונה "APOE4") מעלה התרופה משמעותית את הסיכון לתופעות לוואי. לכן, ציינו החוקרים, "יש צורך בבחירה קפדנית של המטופל המתאים לטיפול וניטור של הטיפול כדי להבטיח את הבטיחות ולמקסם את תועלות הטיפול".

מעבר לאישור המואץ שקיבלה התרופה ביוני 2023, פאנל מייעץ של ה־FDA הצביע פה אחד כי Lecanemab אכן מראה תועלת קלינית לטיפול במחלת אלצהיימר מוקדמת, מה שסולל את הדרך לאישור מלא של הטיפול⁽⁴⁾. עם זאת, ראוי לציון כי ביולי 2024 סוכנות התרופות האירופאית דחתה בקשה לאישור השיווק של Lecanemab, וקבעה כי ההשפעה הקטנה של התרופה בעיכוב הירידה הקוגניטיבית "אינה מאזנת את הסיכון לתופעות לוואי חמורות"⁽⁶⁾.

ואולי דווקא יש להפנות את המשאבים למניעה?

דו"ח⁽⁹⁾ של ועדת Lancet שפורסם בסוף יולי 2024 הציע כי כמעט מחצית ממקרי הדמנציה ניתנים למניעה או לעיכוב על ידי טיפול ב-14 גורמי סיכון ניתנים לשינוי. לפי הדו"ח, העדויות מצטברות, וכעת הראיות בנושא משמעותיות יותר מבעבר. גורמי הסיכון שנמנו בדו"ח כללו את גורמי הסיכון הידועים שהעדויות לגביהם התחזקו - פחות השכלה, אובדן שמיעה, יתר לחץ דם, עישון, השמנת יתר, דיכאון, חוסר פעילות גופנית, סוכרת, צריכת אלכוהול מופרזת, פגיעה מוחית טראומטית (TBI), זיהום אוויר ובידוד חברתי, ונוספו גורמי סיכון נוספים - אובדן ראייה וכולסטרול LDL גבוה ("הכולסטרול הרע").



המחקר, אינו מצב שסביר שיעמוד בדרישות יצרני התרופות במידה שיאשרו, ויידרש צוות נוסף והכשרה בתחומים כמו הרמיה, אבחון ופתולוגיה ושירותים קליניים נוספים. בנוסף, תרופות אלו ידרשו גם גישה משמעותית למעבדות שיכולות לבצע בדיקת סמנים ביולוגיים כדי לאשר אם מטופל כשיר לטיפול.

לפי עורכי אותו המחקר, "תרופות אלו הן אתגר משמעותי עבור שירותי הבריאות ויש להן פוטנציאל אמיתי להגביר את אי השוויון הקיים בגישה לשירותי בריאות". עורכי המחקר העריכו כמה חולים צפויים להיות זכאים לתרופות אלו ולפי הערכותיהם, ככל הנראה כ-32% מהטופלים בשירותי הזיכרון ו-14% מהאנשים מהמטופלים שמתמשים במרפאות הקוגניטיביות יופנו לבחינת הטיפולים החדשים. עם זאת, החוקרים מצאו כי רק פחות מ-1% מהאנשים שטופלו במרפאות זיכרון בקהילה עברו בדיקות ביולוגיות אלו כיום. בהתאם, החוקרים הדגישו את הצורך המיידי במציאת סמנים ביולוגיים כדי להבטיח שניתן לזהות את החולים הנכונים לטיפולים המוצעים.

"אני לא רואה לנכון להכניס את זה כעת לסל התרופות בארץ", אומר ד"ר רדומיסלסקי, "אבל במידה שיוחלט בהמשך שכן, הרגולטור יצטרך לחשוב איך הוא מוצא את התקציבים לכל הבריקות הללו. כשיחליטו שזה הזמן המתאים, יכול להיות שיהיה חשוב להתמקד באוכלוסיות מתאימות ספציפיות. למשל, אנשים צעירים, עם דמנציה קלה בלבד ובלי רקע קרדיווסקולרי, אך דרוש מחקר נוסף כדי לקבוע זאת בוודאות.

"מעבר לכך, חשוב יהיה לבצע תכניות לאומיות לסקר ואיתור מוקדם של חולי אלצהיימר", מוסיף ד"ר רדומיסלסקי, "כדי לאתר חולים בשלב כה מוקדם של המחלה צריך שינוי במדיניות. איתור הירידה הקוגניטיבית חייב להיות כמו שמבוצעת כיום בבדיקת סקר לנפילות. כלומר, לכל בן אדם מעל גיל מסוים צריך להיות איזשהו כלי שיבחן את הסיכון שלו לפתח אלצהיימר. זה יכול להיות שאלוני קוגניציה אותם ניתן להכניס בבדיקת סקר פוטנציאליות לטיפול בתרופות אלו".

באשר לעלויות הנלוות למערכת הבריאות, הוא טוען כי "אנחנו עדיין לא שם לדעתי. אני חושב שיש שאלות קריטיות לגבי בטיחות התרופות שחייבים לענות עליהן קודם. אם בעתיד ייצרו את הפרופיל של המטופל המתאים לטיפול ויעשו מחקר כמו שצריך בנושא, יהיה אפשר להתחיל לדון על הצעות כספיות של הקופות לבריקות גנטיות ומעקב הדמיית".

נוגדנים חדשים ויעילים יותר וגישות אחרות של מניעה, נמצאים כבר בעיצומם של תהליכי פיתוח⁹. בהתחשב בעלויות הגבוהות ומשך הזמן הארוך של תכניות הפיתוח הנוכחיות לטיפול באלצהיימר, מתנהלים דיונים לגבי אילו גישות טיפול לתיעודך כדאי לחקור וכיצד לקבוע בצורה יעילה יותר אילו יפיקו יתרונות משמעותיים מבחינה קלינית. כך למשל, חלבון אחר שנמצא כקשור במחלה, חלבון טאו, הוא ללא ספק אחד היעדים הבאים המבטיחים ביותר עליו ממוקדים מאמצי הניסויים הקליניים. חלבון טאו מוערך כחלבון קריטי במהלך המחלה, שכן מעבר לכך שהוא נמצא בעורף בקרב חולי אלצהיימר, מחקרים הראו כי רמות של טאו בלתי מסיס עולות בקנה אחד עם הופעת התסמינים הקליניים של אלצהיימר ומנבאות היטב דפוסים של הידרדרות קלינית. ניסויים קליניים של טיפולים כנגד טאו לא הצליחו להוכיח יתרונות קליניים, אך טיפולים נוספים מתקדמים יותר, שפועלים כנגד אזורים אחרים בחלבון, נמצאים כעת במחקר קליני¹⁰.

עברה כבר יותר ממאה מאז שאלוים אלצהיימר דיווח ב־1906 על "תהליך מחלה קשה ומוזר של קליפת המוח", בכנס ה־37 של איגור הפסיכיאטרים בדרום־מערב גרמניה, באישה בת 50 שעקב אחריה וסבלה מפרנויה, מהפרעות שינה וזיכרון מתקדמות, תוקפנות ובלבול, עד למותה חמש שנים מאוחר יותר. לאחר עשורים רבים של מחקר, נראה שנמצאו לראשונה תרופות שעשויות לעכב מעט את המחלה השכיחה הזו, שפוגעת באחד מכל שלושה אנשים מעל גיל 85. תרופות אלו אמנם לא הבשורה לה כולנו חיכנו, אך הן עשויות להיות הסנונית הראשונה לקראת פיתוח תרופות נוספות שיצליחו למנוע דור שלם של אנשים שהולכים ונעלמים ליקיריהם אט־אט. ●



אילוסטרציה: שאטרסטוק

בהתחשב בעלויות הגבוהות ומשך הזמן הארוך של תכניות הפיתוח הנוכחיות לטיפול באלצהיימר, מתנהלים דיונים לגבי אילו גישות טיפול לתיעודך כדאי לחקור וכיצד לקבוע בצורה יעילה יותר אילו יפיקו יתרונות משמעותיים מבחינה קלינית



מה צופן העתיד

בעוד שהטיפול נוגד עמילואיד נראה כבעל פוטנציאל, נראה כי המשך פיתוח תרופות הוא הכרחי. בשלב זה יש טיפולים רבים שנמצאים בשלבים שונים של פיתוח עם גישות חדשות

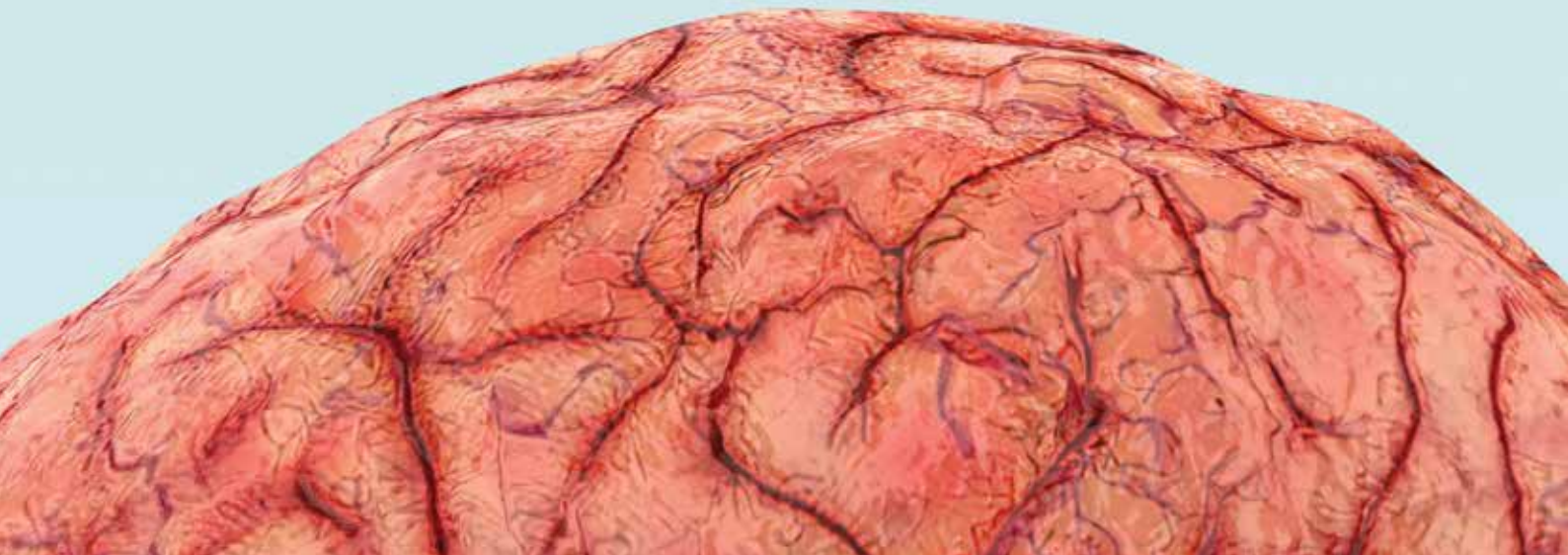
1. <https://me.health.gov.il/older-adult/keep-me-healthy/common-conditions/dementia-and-alzheimer/did-you-know/dementia-overview/>. נתוני משרד הבריאות
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590.
3. Zhang, Y., Chen, H., Li, R., Sterling, K., & Song, W. (2023). Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 248.
4. Perneczky, R., Dom, G., Chan, A., Falkai, P., & Bassetti, C. (2024). Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 31(2), e16049.
5. Biogen stock falls after FDA calls for federal investigation

- into Alzheimer's drug approval. Published Fri, Jul 9 2021 12:12 PM EDT. <https://www.cnbc.com/2021/07/09/biogen-alzheimers-drug-fda-calls-for-federal-investigation-into-approval.html>
6. Mahase E. (2024). Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. *BMJ (Clinical research ed.)*, 386, q1692.
7. The real costs of the new Alzheimer's drug, Leqembi - and why taxpayers will foot much of the bill. *Healthwatch*, By Arthur Allen. Updated on: August 1, 2023. <https://www.cbsnews.com/news/alzheimers-drug-leqembi-cost-patients-taxpayers/>
8. <https://www.qmul.ac.uk/media/news/2024/fmd/preparing-for-a-world-where-alzheimers-disease-is-treatable-.html>. Dobson, R., Patterson, K., Malik, R., Mandal, U., Asif, H., Humphreys, R., Payne, M., O-Chaorenrat, E., Huzzey, L., Clare, A., Green, K., Morton, M., Sohrabi,

- C., Singh, N., Pasupathy, A., Patel, M., Whiteman, S., Maxmin, K., Bass, N., Gupta, B., ... Mummery, C. J. (2024). Eligibility for anti-amyloid treatment: preparing for disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 95(9), 796-803.
9. Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbaek, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet (London, England)*, 404(10452), 572-628.
10. Boxer, A. L., & Sperling, R. (2023). Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. *Cell*, 186(22), 4757-4772

ספרות

כשהמוח מתחבר למחשב



"I'll be back" היה הציטוט האייקוני של ארנולד שוורצנגר בסרטו "The Terminator", בו שיחק סייבורג, ישות שמכילה מרכיבים הן



ביולוגיים והן מלאכותיים, ונראה שהציטוט המפורסם הופך לנבואה. הרעיון לשלב אדם עם מכונה הוא רעיון שהתחיל בספרות המדע הבדיוני כבר לפני מלחמת העולם השנייה ונראה שבעתיד הקרוב העולם שבו הגוף שלנו ומחשבים הם בהכרח ישויות נפרדות הולך ונעלם.

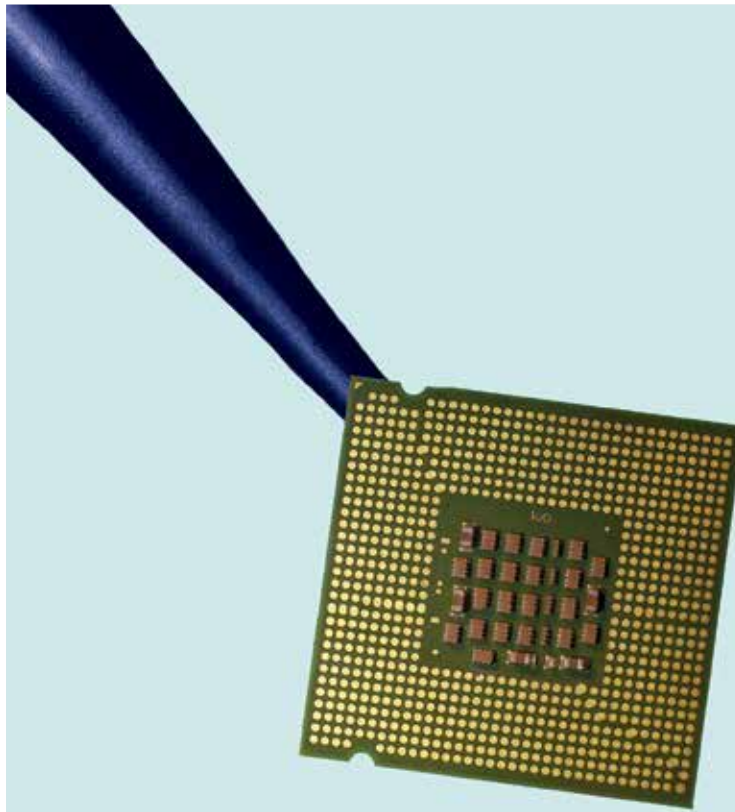
עם ההבנה ההולכת וגוברת של המוח והשיפורים הטכנולוגיים, קבוצות מחקר וחברות רבות ברחבי העולם מנסות להפוך את המחשב שבתוכנו, המוח, לחלק אינטגרלי מהמחשב האמיתי, והולך להן לא רע. ככל שהתחום הולך ומתפתח, כך השימושים הרפואיים שלו מתחילים לצבור תאוצה, ונראה שבמחלות ניוירולוגיות רבות אחד הטיפולים בעתיד יהיה ממשק מוח-מחשב.

השבוללים

למרות שההגדרה של ממשק מוח-מחשב אינה אחידה בכל מקום, יש שיצינו כי אחד היישומים הראשונים של ממשק מוח-מחשב הוא השתלים השבולליים. שתל השבולל הוא שתל המושתל בראש ומתחבר לעצב השמיעה היוצא ישירות מהמוח. השתל ממיר את הקולות בסכיבה לאותות חשמליים ומעביר אותם לעצב השמיעה, ובכך מאפשר לכבדי שמיעה ולחירשים לשמוע.

בעוד הטכנולוגיה של השבוללים "פשוטה" יחסית, היא היתה פריצת דרך של ממש בסוף שנות ה־70 ותחילת שנות ה־80 של המאה הקודמת, אושרה לראשונה על ידי ה־FDA ב־1984, הושתלה לראשונה בישראל ב־1989, ונכנסה לסל שירותי הבריאות הישראלי בשנות ה־90. היכולת של האנושות להמציא מכשיר שמתחבר למוח ובעזרת אותות חשמליים להפוך אדם חירש לאדם שמסוגל לשמוע היתה בגדר מדע בדיוני עד להמצאת המכשירים הללו.

מאז המצאת השבוללים נכנסו לסל הטיפולים באופן שגרתי יותר ויותר טכנולוגיות הקשורות בממשק מוח-מחשב, ביניהן: שתל לרשתית שאפשר לעיוורים במחלות מסוימות לראות, שתלים שהתחברו למערכת העצבים ואפשרו לקטועי גפיים לשלוט בגפיים סינתטיות, שתלים במוחם של חולי אפילפסיה שמונעים התקפי פרקוסים ושתלים במוחותיהם של חולי פרקינסון שמסייעים בהקלה על התסמינים.



מדע בדיוני שמתגשם
לנגד עינינו – על מהפכת
ממשק מוח-מחשב ואיך
היא משנה ותשנה את
חיהם של חולים רבים

יהונתן ניסן

תרומתו של הגאון המטורף

קשה לדבר על ממשק מוח-מחשב בימים אלה מבלי להזכיר את אילון מאסק. מאסק, יום קנדי-אמריקאי שנולד בדרום אפריקה, היה לאיש העשיר בעולם וכולט בהופעותיו השנויות במחלוקת. לאחר שעשה כמה אקזיטים, ביניהם PayPal שהיה אחד ממייסדיה, הקים ונכנס לשותפויות בכמה מהעסקים החדשניים ביותר בעולם. בין החברות ניתן למנות את חברת החלל SpaceX, שהספיקה כבר להוציא טיסות חלל פרטיות רבות, כולל את שני האסטרונאוטים ה"פרטיים" הראשונים שביצעו הליכת חלל בחדש ספטמבר האחרון, חברת לווייני התקשורת Starlink, שרק לאחרונה השיגה אישור ממשרד התקשורת והחלה את פעילותה גם בארץ, חברת הרכב ססלה, חברת התקשורת X, ואפילו היה ממייסדיה של OpenAI (החברה שאחראית על ChatGPT).

"ניורולינק" (Neuralink), חברה שיוזם מאסק עם קבוצה של שבעה מדענים בשנת 2016, הביאה את מדורי הטכנולוגיה ברחבי העולם לעסוק באופן קבוע בממשק מוח-מחשב, בין היתר בגלל המייסד ה"כוכב" שלה ולמרות שלא היתה החברה הראשונה או החדשנית ביותר בתחום. מאז הקמתה, "ניורולינק" העסיקה כמה מדמויות המפתח בעולם האקדמיה בתחום מדעי המוח מהאוניברסיטאות הנחשבות בעולם, עשתה ניסויים רבים על בעלי חיים (בהם גרמה בין היתר לקוף לשחק במשחק "פונג" בעזרת המחשבה בלבד) וביצעה כבר שתי השתלות של שבבים במוחם של אנשים. "ניורולינק" מתמקדת בסיוע לאנשים לתקשר עם מערכות כמו מחשב בעזרת המחשבה, כמו למשל בעזרת סמן המחשב. בבסיס הרעיון עומד תהליך הדיגיטציה המואץ שאותו אנו חווים בשנים האחרונות, וכך, ככל שהעולם הופך לדיגיטלי יותר,

אנשים ללא יכולת לנוע ולתקשר בעולם האנלוגי ייהנו מתקשורת ותנועה במרחב הדיגיטלי.

"ניורולינק" היא לא הראשונה שעוסקת בתחום, אלא רק מנסה להפוך את הטכנולוגיה לנגישה, זולה וטובה יותר. כבר ב-1988 חוקרים מאוניברסיטת רוצ'סטר הצליחו לראשונה להמיר אותות מוח כדי להזיז סמן מחשב על פני מסך. בשנות ה-80 זוהו ובודדו הנוירונים ששלטו בתפקודים מוטוריים (של תנועה) בקופים, ובמהלך שנות ה-90 המאוחרות ניתן היה לשחזר תמונות על מסך מחשב שראו חתולים על ידי פיענוח דפוסים בתאי עצב במוחם. במהלך השנים התפתחו שיטות כירורגיות עד לנקודה שבה השתלת שבבים בתוך הגולגולת היתה מספיק לא מסוכנת על מנת להיות אפשרית מבחינה אתית. כך ניתן היה לפענח את אותות המוח בצורה מדויקת יותר על ידי שבבים בתוך הגולגולת ולעתים בתוך המוח עצמו. זה הוביל במהירות להתקדמות גדולה בהבנה כיצד ניתן לפרש אותות מוחיים ולהשתמש בהם כדי לשלוט במכונות או במחשבים.

הניסויים בבני אדם של "ניורולינק" החלו לאחר שהחברה קיבלה אישור FDA במאי 2023. הניסוי הראשון של החברה היה בנולנד ארבע, צעיר אמריקאי שהפך למשותק בארבע גפיו עקב תאונה. החברה השתילה במוחו שבב במטרה לאפשר לו להזיז בעזרת המחשבה את סמן העכבר במסך מחשב, מה שאפשר לו לבצע משימות דיגיטליות

הניסויים בבני אדם של "ניורולינק" החלו לאחר שהחברה קיבלה אישור FDA במאי 2023. הניסוי הראשון היה בצעיר אמריקאי, משותק בארבע גפיו עקב תאונה. החברה השתילה במוחו שבב במטרה לאפשר לו להזיז בעזרת המחשבה את סמן העכבר במסך מחשב, מה שאפשר לו לבצע משימות דיגיטליות



נולנד ארבע, המטופל הראשון שעבר השתלת שבב של ניורולינק, משחק שחמט בעזרת המחשבה. מקור: youtube

סטיבן הוקינג - חולה ה־ALS המפורסם בעולם

אחד המקרים המפורסמים והיוצאים מן הכלל של חולים במחלת ה־ALS הוא סטיבן הוקינג, שחלה במחלה בשנת 1963, כשהיה בן 21, ושדד בניגוד לכל סטטיסטיקה עד שנת 2018 בגיל 76 (כאמור, מרבית החולים לא שורדים תקופה של עשר שנים מאז גילוי המחלה). בזמן שהתמודד עם המחלה, כיוון שתפקוד המוח שלו לא נפגע, הספיק לסיים דוקטורט, פרסם מחקרים רבים שהשפיעו על הפיזיקה המודרנית (כמו למשל גילוי "קרינת הוקינג"), הפך לפרופ' בקיימברידג' ופרסם ספרי מדע פופולריים רבים, ביניהם "קיצוד תולדות הזמן" ו"היקום בקליפת אגוז".



איור: שאטרסטוק

מחלה כרונית, פרוגרסיבית וחשוכת מרפא. המחלה פוגעת בתאי העצב המוטוריים הרצוניים ומונעת מהחולים להזיז את שרירי גופם באופן הדרגתי, כשתחילה הם נחלשים עד שהם הופכים למשותקים לחלוטין. עם זאת, המוח, תאי העצב התחושתניים וגם השרירים הלא־רצוניים, כמו שריר הלב ושרירי מערכת העיכול, לא נפגעים במחלה. זוהי מחלה עם שיעורי הישרדות נמוכים, כאשר מרבית החולים לא שורדים יותר מעשר שנים – החולים דועכים ומאבדים עוד ועוד יכולות גופניות עד למותם.

אחד הקשיים המשמעותיים של הסובלים מ־ALS הוא הקושי בתקשורת עקב פגיעה בשרירים המאפשרים דיבור. הפגיעה בדיבור מעלה את הסיכון לתחושת בדידות, לדיכאון ולירידה באיכות החיים. לעתים, אובדן היכולת לתקשר יכול לקבוע אם החולה ימשיך או יפסיק טיפול מציל חיים ב־ALS מתקדם. למרות שקיימות טכנולוגיות המסייעות לקיים תקשורת באמצעות מעקב אחרי תנועת עיניים או ראש, עם הידרדרות המחלה נפגעת יכולת זו של המטופלים וקשה להשתמש בהן יותר ויותר.

אחד היישומים האפשריים והמדהימים ביותר של טכנולוגיות ממשק מוח־מחשב הוא החזרת היכולת של אותם חולים לתקשר באופן שוטף.

הם משותקים. מחלה נוספת עליה מבוצעים ניסויים רבים היא תסמונת בשם "תסמונת הנעילה", או Locked-in syndrome, תסמונת בה המטופל בהכרה וערני לגמרי, אך חסר יכולת להזיז באופן מוחלט את גופו וכך הוא למעשה "נעול" בגוף של עצמו, מצב המתרחש לרוב לאחר שבץ בגזע המוח. ראויה לציון היא אחת המחלות הכי נחקרות, אם לא הכי נחקרת בתחום הממשק מוח־מחשב – מחלת ה־ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis).



השלב של נירולינק מקור: youtube

מחשב, מה שאפשר לו לבצע משימות דיגיטליות, כמו לשחק שחמט. עם זאת, כחודש לאחר הניתוח מרבית יכולות השבב הפסיקו לעבוד, ולאחר תיקון שבוצע בשבב, חלק מהתפקודים חזרו.

המטופל השני, גם כן משותק בארבע גפיים, עבר את הניתוח בחודש אוגוסט 2024, כשהושלם במוחו שבב דומה. מהרגע הראשון שהשבב התחבר למחשב, לקח לו פחות מחמש דקות להתחיל לשלוט בסמן בעזרת המחשבה. בתוך מספר שעות, הוא הצליח לעלות על המהירות והדיוק המקסימליים שהושגו אי פעם ושבר את שיא העולם הקודם לשליטה בסמן ביום הראשון. לאחר סיום מפגש המחקר הראשון, הוא המשיך לבדוק את היכולות שלו באופן עצמאי, והשתמש בו כדי לשחק במשחק היריות Counter-Strike במחשבו האישי.

המטופל השני, ששמו אלכס, אמר בראיון לגבי הרמות שלו במשחקי המחשב ששיחק על המסך – "פשוט להתרוצץ היה כל כך מהנה. אני יכול לחשוב לאן אני רוצה להסתכל, והרמות הולכת לאן שאני רוצה. זה מטורף".

"נירולינק" איננה לבר. חברה חדשנית בשם "סינכרון" (Synchron), שבין בעליה ניתן למנות את ביל גייטס וג'ף בזוס, הבעלים של "אמזון", כבר השתילה שבבים במוחם של עשרה אנשים ובספטמבר השנה הכריזה כי הצליחה לחבר את אלכסה, "העוזרת האישית" של "אמזון", למוחו של חולה ALS.

לרוב החברות שעובדות בתחום הזה יש אותה מטרה: להשיג מספיק מידע מהמוח כדי לפענח את כוונת המשתמש, במטרה לסייע לו לתקשר עם הסביבה. חברה "קוראת מחשבות" נוספת בתחום היא NextMind, שנרכשה לאחרונה על ידי חברת האם של Snapchat ופיתחה מכשיר שמתרגם אותות מקליפת המוח החזותית לפקודות דיגיטליות. כלומר, מטרתה של החברה היא לייצר תמונה על מסך המחשב מאותות חשמליים של מחשבה.

לגרום למשותקים לדבר

מעבר ליכולת להזיז סמן מחשב, חברות וצוותי מחקר רבים מנסים לסייע למטופלים לתקשר גם בדרכים אחרות. המטופלים שלרוב מועמדים לטיפולים אלה, עקב הסיכון הרב שבהשתלת שבב למוח בניתוח, הם מטופלים עם מחלה קשה הגורמת לפגיעה בתפקוד. מחלות אלו אמנם נדירות יחסית, אך ניתן למנות לא מעט כאלו. כך למשל, ניסויים מבוצעים על חולים שעברו תאונה וחוט השדרה שלהם ניזוק, וכתוצאה מכך



אילוסטרציה: Firefly

בעזרת בינה מלאכותית. EEG הוא מכשיר המשמש לרישום אותות חשמליים במוח. ביצוע בדיקת EEG מתבצע במכון מיוחד וכולל חיבור אלקטרודות רבות מאוד לראש, תהליך מורכב ומסורבל ביותר. היוזמות שהוזכרו קודם גם כן משתמשות באותות EEG, אך האותות נמדדים בעזרת שבב תוך מוחי, מה שמאפשר ניטור רצוף וקבוע. Bitbrain מבקשת לנטר את האותות החשמליים המוחיים בעזרת מכשיר לביש פשוט, שבעזרת AI מצליח להתגבר על אי השימוש באותן אלקטרודות מורכבות.

גם באקדמיה ניכר לא מעט מחקר בנושא, משימוש בלמידת מכונה כדי לחלץ נתונים מאותות EEG לסיווג מצבים נפשיים ועד שימוש ביישומי AI כולל DALL-E ו-Midjourney – לשחזור תמונות שאנשים ראו בהתבסס על פעילות ה-EEG שלהם, כמו גם מוזיקה שמיושה הקשיב לה. נראה, אם כן, שהעתיד של ממשק מוח-מחשב קשור לא מעט בדרך בה הוא מיושם. עד כה התמקדה תשומת הלב בעיקר בחיישנים שהושתלו במוח ומחוברים למחשבים – שתלים מסוכנים מבחינה רפואית ויקרים מאוד. משמעות הדבר היא ששתלים מוחיים עולים להיות מושתלים בעיקר באוכלוסיות נישא, כמו למשל בקרב חולים עשירים בלבד, או אלה שמחלתם כה משמעותית שניתן "לקחת את הסיכון" ולהכניס למוחם שתל. לכן, המחקר כיום מתמקד בין היתר

היחידה לניוירוכירורגיה תפקודית במרכז הרפואי איכילוב. במסגרת המחקר שלהם, הצוות חוקר חולי אפילפסיה שעוברים השתלה של אלקטרודות תוך-מוחיות עקב מחלתם, ובזמן ההמתנה, מנסה לפענח את האותות החשמליים של מוחם. כך למשל, החוקרים פרסמו בחודש יולי 2024 מחקר שבו הם הצליחו לגרום למטופל משותק להוציא הברות בעזרת המחשבה בלבד.

"כרגע מדובר בשתי אבני בניין של הדיבור, שתי הברות. השאיפה שלנו כמובן היא להגיע לדיבור שלם, אבל גם שתי הברות שונות יכולות לאפשר לאדם משותק לחלוטין לאותת על 'כן' ו'לא'. המחקר מהווה צעד גדול בדרך לממשק מוח-מחשב, שיחליף את מסלולי הבקרה המוחית על תהליך יצירת הדיבור ויאפשר לאנשים משותקים לחלוטין לתקשר שוב עם סביבתם בצורה רצונית", אמר ד"ר טנקוס בראיון.

מה צופן העתיד ואיך הוא קשור ל-AI

אם בטכנולוגיות מתקדמות עסקינן, אי אפשר שלא להזכיר את הטרנד החם של השנים האחרונות – הבינה המלאכותית. הבינה המלאכותית מאפשרת ותאפשר לנו להבין את המוח ואת אותותיו טוב יותר, ובכך לשדרג את הממשק בין המחשב לגוף. כך למשל, חברת ההונק Bitbrain פיתחה מכשירים לבישים על הראש המנטרים אותות EEG

כיוון שהמוח של אדם עם ALS יכול "להורות" לשרירי הדיבור לעבוד, אך הם "לא מקשיבים לו", בעזרת שתלים מוחיים ניתן לאסוף את האותות ששולח המוח לשרירים ואז להמיר אותם למילים ולגרום למטופל "לדבר".

כך למשל, מחקר פורץ דרך שבוצע על ידי צוות חוקרים אמריקאי ופורסם באוגוסט 2024 ב-New England Journal of Medicine, כלל השתלה כירורגית של מיקרואלקטרודות לתוך מוחו של גבר בן 45 עם ALS, עם שיתוק בארבע גפיים וחוסר יכולת לדבר, כחמש שנים לאחר הופעת המחלה. השתל הצליח לפענח בריוק של 97.5% את דבריו של המטופל מתוך אוצר מילים של כ-125 אלף מילים. לשם השוואה, למודלים החדשניים ביותר של זיהוי דיבור והמרתו לטקסט באנגלית יש שיעור שגיאות של 5% (פי שניים מהטעויות שהדגים השתל) ולא לה שכוללים המרה גם בעזרת תנועת השפתיים יש שיעור שגיאות של 1%-2%⁽¹⁾.

הזווית הישראלית

בישראל יש מספר מצומצם של חוקרים בתחום ממשק מוח-מחשב ומעט חברות הונק קטנות גם כן. אחד הצוותים שעוסק במחקר בתחום הוא הצוות של ד"ר אריאל טנקוס מבית הספר לרפואה באוניברסיטת תל אביב וד"ר עידו שטראוס, מנהל

מוח־מחשב, בעיקר בשל המימון המשמעותי במחקר
ופיתוח ואקו־סיסטם עסקי חדשני וחזק⁽³⁾.

השוק דוהר קדימה – אבל מה לגבי הסכנות?

למרות האופטימיות הרבה, תחום ממשק מוח־
מחשב טומן בחובו גם לא מעט סכנות וסוגיות
אתיות מורכבות. כך למשל, כיוון שהתחום עוסק
בעומק נפשו של האדם, שנמצא למעשה במוח,
התקפת סייבר יכולה תיאורטית לספק לגורם זדוני
גישה לכל הרגשות, ההעדפות, האמונות הדתיות
והפוליטיות של האדם. נתונים כאלה יכולים להיות
מנוצלים על ידי פושעים, טרוריסטים, גורמים
מסחריים, סוכנויות ריגול וגופים צבאיים. בנוסף,
קיימת אפשרות תיאורטית לנסות ולהשפיע על
מוחו של האדם בעזרת עוררות של אזורים שונים
במוח ולמעשה לגרום ל"חטיפה" של אותו אדם
ולאלץ אותו לפעול בניגוד לרצונו.

בעוד שניצול האותות הנפלאים ממוחו של האדם
או שליטה על המוח נשמעים כמו מדע בדיוני,
בהתחשב בהתפתחויות האחרונות בתחום, לא בטוח
שאנחנו רחוקים שנות אור מכך. כיוון שאחת הדרכים
למנוע סכנות מסוג זה היא רגולציה, יכול להיות
שרווקא קצת זה הזמן של המחקר להתערב.

מעבר להתקפות סייבר, סוגיות אתיות רבות
עולות מהתחום המתפתח הזה, כמו מהו המקום
של פרטיות בעולם כאשר כל המוח שלנו נמצא
על מסך המחשב, או האם יש מקום להתערבויות
שישפיעו על האופי של האדם.

מעבר לסוגיות האתיות עולות גם שאלות
מעט פילוסופיות ומעט דיסטופיות, כמו מה יהיה
המקום של בני האדם בעולם שבו כל ה"אני" שלנו
מיוצג בקוד של 0 ו-1 על גבי כונן המחשב, כל
זאת במיוחד כשהמחשב, בעזרת בינה מלאכותית,
יהפוך להיות חכם כמו האדם ואף יותר? נראה
שמדע בדיוני הופך עם הזמן למציאות בת זמננו,
ועדיין לא ברור אם העתיד שעומד לפנינו מרגש
ואופטימי או דווקא מפחיד יותר. ●

ספרות

1. Card, N. S., Wairagkar, M., Iacobacci, C., Hou, X., Singer-Clark, T., Willett, F. R., Kunz, E. M., Fan, C., Vahdati Nia, M., Deo, D. R., Srinivasan, A., Choi, E. Y., Glasser, M. F., Hochberg, L. R., Henderson, J. M., Shahlaie, K., Stavisky, S. D., & Brandman, D. M. (2024). An Accurate and Rapidly Calibrating Speech Neuroprosthesis. The New England Journal of Medicine, 391(7), 609–618.
2. <https://www.nature.com/articles/d41591-024-00031-3>. The future of brain-computer interfaces in medicine. Paul Webster. 07 May 2024.
3. The brain computer interface market is growing – but what are the risks. Jun 14, 2024. World economic forum.



חיצוניים, כגון גפיים תותבות או סימולטורים של
דיבור, להסיק מה המטופל חושב בצורה דו כיוונית
יציבה ומתמשכת. אני חושב שבהינתן זמן ומימון,
אנחנו יכולים לפתח מערכות חזקות מאוד ולשם
אני מאמין שהתחום צריך ללכת".

קונטאי גואן, מנהל המרכז לחקר ממשק
מוח־מחשב באוניברסיטה הטכנולוגית נאנאינג
בסינגפור, שהתראיין לאותה כתבה, מסכים עם
מילאן שחיישי מוח לא פולשניים הם הבטחה
משמעותית בתחום, במיוחד בסיוע לחולים
להתאושש מנזק מוחי או מחלות. לדבריו, "התחום
המבטיח ביותר הוא לעזור למטופלים לשחזר את
תנועת פלג הגוף העליון שלהם". במאמר משנת
2021, גואן תיאר גישת ממשק מוח־מחשב שבה
נעשה שימוש ברשת עצבית של למידה עמוקה
(Deep learning) כדי לפענח את האותות המוחיים
של התנועה ביד. "זו היתה פריצה גדולה והיא
התאפשרה בזכות יכולות הלמידה העמוקה".

ככל שהטכנולוגיה מתקדמת וכפי שניתן
לראות בלא מעט פתרונות טכנולוגיים, ממשק מוח־
מחשב שהתחיל באקדמיה וזלג אט אט לתעשייה.
כך למשל, דו"ח עדכני מעריך ששוק ממשקי
מוח־מחשב העולמי היה שווה 1.74 מיליארד דולר
בשנת 2022 וצפוי לעלות ל-6.2 מיליארד דולר עד
2030. כלומר, קצב צמיחה שנתי מורכב (CAGR)
של 17.5%. ארה"ב שולטת במיוחד בשוק הממשק

דו"ח עדכני מעריך
ששוק ממשקי
מוח־מחשב העולמי



היה שווה 1.74 מיליארד דולר
בשנת 2022 וצפוי לעלות ל-6.2
מיליארד דולר עד 2030

בהמצאת התקני ממשק מוח־מחשב לא פולשניים.
כך למשל, בראיון ל-Nature⁽²⁾ אמר פרופ'
חוסה דל ר. מילאן, מנהל שותף של התכנית
למחקר והנדסה שיקומית באוניברסיטת טקסס
באוסטין, כי "בסופו של דבר, אנחנו יכולים לעזור
לאוכלוסיות חולים גדולות בהרבה עם מכשירים
לא פולשניים ממה שאנחנו יכולים עם מכשירים
פולשניים. תאר לעצמך שהמשקפיים שעלי היו
מכילים מיקרו־חיישנים המסוגלים לקרוא ולשדר
את אותות המוח שלי למחשב – ברור שזה היה
הרבה יותר פשוט מהשתלת חיישנים כירורגית
במוח שלי". לדבריו, היכולת לפענח את אותם גלי
EEG מחוץ לגולגולת ובפשטות עשויה לגרום
לכך שיהיה צורך לבחון "טכנולוגיות חיישנים
אחרות שטרם נבדקו, כגון אולטרסאונד ואינפרה
אדום, יחד עם ניתוחי אותות מוח מבוססי בינה
מלאכותית, שיכולים לאפשר למכשירים רובוטיים

רפואת הנפש בישראל זקוקה להחייאה



גרפיטי של The MisSk בתל אביב
צילום: מרים אליסטר, פלאש 90

המגמות העולמיות בבריאות הנפש התמזגו יחד בסערה מושלמת עם מגיפת הקורונה והשבעה באוקטובר וגרמו לקריסה של מערך בריאות הנפש הישראלי ◀ מה מצב רפואת הנפש בישראל והאם תכנית החירום של משרד הבריאות תצליח להציל את המצב?

ההוצאה השנתית על מחלות הנפש לחברה בישראל נאמדת ב־13 מיליארד דולר, וההפסד לתוצר המקומי הגולמי של מדינת ישראל בגין אי העסקתם של הסובלים מבעיות נפשיות נאמד ב־2.5 מיליארד דולר לשנה.

הטיפול בהפרעות ובמחלות הנפשיות נעשה לרוב באמצעות טיפול פסיכיאטרי שבעיקרו מבוסס על תרופות, באמצעות טיפול פסיכותרפי או באמצעות שילוב ביניהם. קיימים סוגים שונים של טיפולים פסיכותרפיים, חלקם יכול להימשך חודשים ואף שנים ואחרים בנויים כטיפולים קצרי מועד. הטיפולים הפסיכיאטריים ניתנים על ידי רופאים מומחים בפסיכיאטריה ורופאים מומחים בפסיכיאטריה של הילד והמתבגר. טיפולי הפסיכותרפיה ניתנים בעיקר על ידי פסיכולוגים קליניים ועובדים סוציאליים וגם באמצעות גורמי מקצוע אחרים שהוסמכו לכך.

נקודות ציון בבריאות הנפש בישראל

ההיסטוריה של מערך בריאות הנפש בישראל ארוכה ומפותלת, וכוללת מגמות עולמיות בבריאות הנפש, כמו היחס לבריאות הנפש כרפואה בכלל, עם טיפול לכל דבר. יש מספר אירועים על ציר הזמן שחשוב להתייחס אליהם בקצרה כדי שיהיו את נקודת הייחוס.

חוק ביטוח בריאות ממלכתי, שנחקק ב־1994, קבע כי כל תושב במדינת ישראל זכאי לקבל, באמצעות קופות החולים, שירותי בריאות בהתאם לסל השירותים הקבוע בחוק, כמו גם הגדיר את בריאות הנפש כתחום שבתום תקופת ביניים בת שלוש שנים יועבר מאחריות המדינה (באמצעות משרד הבריאות) לאחריות הקופות. עם זאת, המועד להעברת האחריות בתחום בריאות הנפש מהמדינה אל הקופות נדחה מספר פעמים, ורק במאי 2012, לאחר כשני עשורים, התקבלה החלטת ממשלה להעביר בצו ממשלתי את האחריות אל הקופות כחלק מסל שירותי הבריאות ובמסגרת הרפורמה להעברת האחריות הביטוחית בבריאות הנפש. <

אביב יאן



אנחנו מדינה בטראומה גדולה. ישראל נמצאת באחד ממשברי בריאות הנפש הקשים ביותר שחווה העולם כולו בכלל והעולם המערבי בפרט, מאז מלחמת העולם השנייה. את הדברים אמר לאחרונה בראיון ל"ישראל היום" ד"ר גלעד בורנהיימר, ראש שירותי בריאות הנפש במשרד הבריאות. איך הגענו למצב הזה והאם יהיה מזור למערכת הבריאות הנפשית החולה שלנו?

קצת סדר

על פי ארגון הבריאות העולמי, 18% מהאוכלוסיה בעולם סובלים מדיכאון או מחרדה במהלך החיים, ויש מקורות המצביעים על שיעורי הימצאות גבוהים אף יותר, בעיקר בקרב אוכלוסיית מתבגרים, מבוגרים צעירים ומבוגרים מעל גיל 65. מקורות שונים מצביעים על כך ש־2%–5% מהאוכלוסיה סובלים ממחלות נפש קשות או ממושכות הגורמות לירידה ניכרת בתפקוד ולמוגבלות קשה; כ־3%–5% מהאוכלוסיה נזקקים מדי שנה לטיפולים נפשיים וכ־25%–33% מהאוכלוסיה יודקו במהלך חייהם לשירותי בריאות הנפש⁽¹⁾.

לפי דו"ח שפרסם משרד הבריאות ב־2011, מדינת ישראל, על אף נסיבותיה והרכבה הייחודי באותה עת, אינה שונה ממדינות מפותחות אחרות בשיעור ההפרעות של דיכאון וחרדה ובשיעורי הפנייה לטיפול. על פי נתוני העשור הקודם, שיעורי הסובלים מדיכאון או חרדה במהלך החיים בישראל דומה לממוצע העולמי ועומד על 17.6% (אחד מכל שישה בוגרים)⁽¹⁾.

מחלות והפרעות נפשיות פוגעות בבריאותם הפיזית של המטופלים, בתפקודם, בפרנסתם, ברווחתם ובאיכות חייהם של המטופלים ובני משפחותיהם. הדבר גם מסב נזק כלכלי למשק.



ואולי התרופות יבואו לעזרתנו?

נראה שבשנים האחרונות, למעט מקרים בודדים כמו אסקטמין לטיפול בדיכאון עמיד, אין חידושים מרגשים במיוחד בתחום הטיפולים התרופתיים בפסיכיאטריה ולא אושר בזמן האחרון טיפול תרופתי פורץ דרך ששינה את התמונה בכל הנוגע להפרעות פסיכיאטריות שכיחות. עם זאת, יש לא מעט תרופות בפיתוח, שבתקווה יסייעו להביא מזור לחולי הפרעות נפשיות ואולי יצליחו לסייע גם במעט במערך בריאות הנפש המפורק שלנו.

בין הטיפולים מעוררי התקווה אך השנויים במחלוקת ניתן למנות את הטיפול בחומרים משני תודעה. כך למשל, אירוע שתפס כותרות בתקופה האחרונה ועורר סערה ציבורית בקרב עולם הפסיכיאטריה היה החלטת ה-FDA באוגוסט 2024 לדחות את הטיפול ב-MDMA, הידוע גם בשם אקסטזי, כטיפול לחולי PTSD, מה שעורר ביקורת וגרם לייאוש רק בקרב אלה שפיללו למזור למחלה כרונית וקשה זו. הטיפול ב-MDMA הוא לא תרופה "קלאסית" למחלה, אלא ניתן לחולי PTSD במהלך טיפול פסיכותרפי במטרה לסייע למטופל לחזור לאירועים טראומטיים. מפח הנפש היה משמעותי במיוחד, שכן PTSD היא מחלה קשה לטיפול, וכ-40%-60% מהמטופלים לא מגיבים לטיפול קו ראשון של המחלה (SSRI). ה-FDA שלח את החברה שבבעלותה התרופה לבצע ניסויים נוספים, ולפי החברה "ביצעו מחקר נוסף כדי שהתבקשו ייקח כמה שנים". הסירוב לאשר את התרופה גרם לחוקרים רבים לתהות מה תהיה משמעות הפסיקה לגבי טיפולים פסיכדליים פוטנציאליים אחרים.

עוד תרופה העשויה מחומר משנה תודעה, פסילוציבין, חומר שניתן למצוא אותו במאות זנים של פטריות, הפכה לשם החם כטיפול שעשוי להיות התרופה הבאה בתור לאישור ה-FDA. כך למשל, ניסוי פאזה 2 הגדול ביותר עד כה כלל טיפול ב-25 מ"ג פסילוציבין עם פסיכותרפיה והראה השפעה נוגדת דיכאון מהירה ומתמשכת, שנמדדה על ידי שינוי בצינון סימפטומים דכאוניים. עם זאת, נראה שיש עוד כברת דרך לטיפול זה ולטיפולים משני תודעה אחרים לפני שיקבלו אישור מה-FDA.



פטריות פסילוציבין
צילום: שאטרסטוק

הצו הוצא כאמור בחודש מאי 2012 ונקבע כי ייכנס לתוקף כעבור שלוש שנים. תקופת הביניים נועדה לאפשר לקופות לפתח תשתיות ושירותים ולמשרד הבריאות להיערך לתפקידו כמתווה מדיניות ומפקח. בחודש יולי 2015 אכן נכנסה הרפורמה לתוקף.

הרפורמה בבריאות הנפש - דו"ח המבקר

הרפורמה בבריאות הנפש שהחלה בשנת 2015 ביקשה לעשות שינוי משמעותי מעבר ליישום העברת האחריות על בריאות הנפש לקופות. מטרת הרפורמה כללה איחוד רפואת הגוף והנפש בקופות החולים; הרחבת הנגישות לשירותי בריאות הנפש; הגדלת זמינות השירותים; שיפור איכות הטיפול הניתן בבריאות הנפש, לרבות מניעת אשפוזים; הפחתת התווית השלילית המוצמדת למטופלים; שיפור רצף הטיפול בין האשפוז לקהילה; התייעלות מערך בריאות הנפש והגברת מודעות הציבור לזכויותיו לקבלת שירותים.

כארבע שנים לאחר יישומה, עמדה הרפורמה למבחן מבקר המדינה שפרסם דו"ח בנושא, המספק הצצה על כלל היכולות של מערך בריאות הנפש בישראל באותה תקופה (כאמור בשנת 2019, לפני הקורונה ולפני שבועה באוקטובר).

מבקר המדינה מצא שורה של ליקויים במערך בריאות הנפש וביניהם ניכר מחסור חמור בפסיכיאטרים בכלל ובקרב המגזר הערבי בפרט, ועל אף תכניות המענקים שפעלו לסירוגין כבר משנת 2011, המחסור בפסיכיאטרים לפי המבקר לא צפוי להיפתר גם בשנים הקרובות. עקב כך, קיימים במערכת זמני המתנה שעלולים להיות ארוכים ביותר, עד כדי המתנה של 12-16 חודשים לבריקה ראשונית, מצב חמור מאוד, שכן הדבר עלול לפגוע במטופלים, להחמיר את מצבם הנפשי, לגרום לנזקים למשפחתם ולסביבתם הקרובה ולהפחית את השפעת הטיפול. כמו כן, על פי הדו"ח, ניכר מחסור בפסיכותרפיסטים בשירות הציבורי, קופות החולים אינן מעסיקות פסיכותרפיסטים בהיקף מספק, דבר הגורם לזמני המתנה ארוכים במרפאות במרבית האזורים בארץ, ולכן המטופלים פונים למטפלים עצמאיים עם תשלום דמי השתתפות עצמית בסך של כ-570 שקל לחודש.

עוד עלה מהדו"ח כי למשרד הבריאות אין נתונים איכותיים על הטיפולים האמבולטוריים שמעניקות קופות החולים ועל ניצול תקציב הרפורמה, ולכן הוא מתקשה להעריכה. כמו כן, אין באפשרותו לוודא כי הקופות השקיעו את

התקציב שניתן להן לייעודו – לטובת הרפורמה, וכי מסגרת התקציב אכן מספקת מענה הולם לצורכי הציבור בתחום זה. במצב זה, של מערכת בריאות נפש עמוסה ושחוקה, נכנסנו לתקופת מגפת הקורונה.

המגיפה האמיתית של הקורונה

שנת 2019, הבורסות היו ירוקות במשך שנים, מספר החללים היה הנמוך בתולדות צה"ל ונראה היה שהעולם הולך קדימה. עם זאת, תחלואת הנפש לא נהנתה מהפריחה העולמית. מגמות כמו הרשתות החברתיות והתרבות המערבית האינדיבידואליסטית גרמו לכך ששיעור ההפרעות הנפשיות בעולם רק הלך וגבר. כך למשל, מחקר שפורסם ב-Lancet Psychiatry הראה שהעומס העולמי של הפרעות נפש במונחים של שנות אדם (כלומר ללא השפעה על כמות בני האדם) עלה ברחבי העולם ב-20 שנה ביותר מ-50%⁽²⁾.

למרות הרפורמה בבריאות הנפש בשנת 2015, מערכת בריאות הנפש הציבורית בישראל נכנסה למגיפת הקורונה במצב אי-ספיקה, עם מחסור במטפלים בקהילה ובכתי החולים, עומסים ואורכי תורים לא סבירים, תשתיות ישנות, תקצוב חסר וסטיגמה חברתית.

מגיפת הקורונה התאפיינה בכמעט כל דבר בספר שעלול לגרום להחמרה במצב הנפשי – בדירות, פחד מהמגיפה, היסטריה ציבורית, תקשורת בינאישית מתוחכת מסכים ורשתות חברתיות ששגשו. המגיפה אתגרה את המערכת בעומסים חריגים והגדלת מספר הנזקקים לסיוע. הביקושים הגבוהים בסקטור הציבורי והפרטי ועלייה בשחיקה הביאו חלק מהמטפלים בשירות הציבורי "לחשב מסלול מחדש" ורבים פנו לסקטור הפרטי⁽³⁾.

כך למשל, על פי דו"ח מבקר המדינה משנת 2021, ריווחים שהתקבלו בארץ ובעולם הצביעו על עלייה ברמות החרדה והדיכאון באוכלוסיה בעת מגיפת הקורונה, שהשתקפה בגידול של 72%-130 בפניות לקווי הסיוע השונים. ריווחים אלה מאששים מחקרים שנעשו על השפעת אסונות כמו מגיפות על בריאות הנפשית של הציבור. המחקרים מצאו קשר ישיר בין הקשיים שנחווים בזמן המשבר לבין התפתחות תסמיני חרדה, דיכאון והפרעת דחק הן באוכלוסיה הבריאה והן בסובלים ממחלות או הפרעות נפשיות. אוכלוסיה פגיעה נוספת, אוכלוסיית הילדים ובני הנוער, הדגימה גם כן החמרה של תחלואה נפשית. לפי מחקר של מכבי שירותי בריאות ומכון KI משנת 2022,

הפגנה למען שחרור החטופים
בעזה, תל אביב 2024
צילום: יהונתן סינדלר, פלאש 90



בסקר של מכבי שירותי בריאות שבוצע בסוף שנת 2023 נמצא כי כמחצית מהישראלים דיווחו על שינוי לרעה במצבם הנפשי על רקע המלחמה



השבת השחורה

כולנו חשנו את זה ושמענו על זה מהסוככים אותנו, אבל היום כבר אפשר לראות זאת בנתונים. אירועי שבעה באוקטובר השפיעו עלינו לרעה בהרבה מובנים, וללא ספק תחום בריאות הנפש הוא אחד הגורמים שהושפעו בצורה משמעותית. כולנו חשנו את זה, החרדה והדיכאון "כייב" וכמובן חיילים ואזרחים רבים לקו בפוסט־טראומה, PTSD. כך למשל, בסקר של מכבי שירותי בריאות שבוצע בסוף שנת 2023 נמצא כי כמחצית מהישראלים דיווחו על שינוי לרעה במצבם הנפשי על רקע המלחמה. 62% מהישראלים לפני שבעה באוקטובר הגדירו את מצבם הנפשי כטוב מאוד/

נרשמה באותה תקופה עלייה של 55% באבחנות של הפרעות אכילה, עלייה של 38% באבחנות של דיכאון ועלייה של 33% באבחנות חרדה. כמו כן נצפתה עלייה של 28% במתן תרופות נוגדות פסיכוזה לבני ולבנות הנוער. הקורונה מצאה את מערך בריאות הנפש במצב עגום, החמירה את מצבו ואת הצורך במשאבים ובכוח אדם. ואז, כשהשפעתה החלה לפוג וחשבנו שהרע מאחורינו, המדינה נכנסה למשבר פנימי עמוק של מהפכה/ רפורמה משפטית, ואם כל זה לא מספיק, בסופה של התקופה הקשה הזאת הגיעה השבת בה כמעט כל ישראלי התעורר ב־6:29 בבוקר למשמע האזעקה ולא האמין למראה עיניו.

מצוין ורק 34% מהנשאלים הרגישו כך גם בזמן ביצוע הסקר. בנוסף, שיעור הישראלים שתופשים את מצבם הנפשי כבינוני או גרוע עלה מ־13% ל־32%. 18% מהמשיבים לסקר העידו כי הרגישו צורך בקבלת סיוע נפשי מאנשי מקצוע על רקע המלחמה.

באשר לפוסט־טראומה, מחקר שטרם עבר ביקורת עמיתים בעת כתיבת הכתבה והיה משותף לבית החולים לבריאות הנפש שלוותה, האוניברסיטה העברית ואוניברסיטת קולומביה, העריך על פי מודל חדשני לניבוי הסיכון להפרעה פוסט־טראומטית באוכלוסיה בישראל, כי מעל 520 אלף בני אדם נמצאים בסיכון מוגבר לפוסט־טראומה. ביניהם, מתוך כמעט 40 אלף איש שנחשפו ישירות לאירועי שבעה באוקטובר, כמו משתתפי פסטיבלי נובה ותושבי הנגב המערבי ביישובים אליהם חדרו המחבלים, הצפי הוא כי 31% ילקו בפוסט טראומה⁽⁴⁾. מעבר לכך, בסקר



ישראלים במקלט בעת
התקפת טילים, 2024
צילום: דור פזואלו, פלאש 90



תכנית משרד הבריאות להרחבת שירותי בריאות הנפש כוללת גבייה של השתתפות עצמית על כל מפגש עם מטפל - השתתפות חריגה במערכת הבריאות, שבה מקובל תשלום רבעוני חד-פעמי בעבור מפגשים עם מומחה. מדובר בחסם כלכלי משמעותי שיקשה עוד יותר על העשירונים התחתונים, ובעיקר בפריפריה, לקבל טיפול חיוני ואף מציל חיים

האחרים בישראל. ישראל מוציאה רק 5.8% מתוך סך ההוצאה הציבורית לבריאות (באופן כללי), בהשוואה לטווח ההוצאה במדינות ה-OECD שעומד על כ-11% בממוצע, כלומר, כמעט פי שניים מההוצאה בישראל.

נכון לסוף שנת 2023, המערכת בישראל עדיין סבלה ממחסור ניכר בכוח אדם מקצועי של פסיכיאטרים ופסיכולוגים. על פי נתוני אגף המידע של משרד הבריאות, באותה עת היו בישראל 978 רופאים מומחים בפסיכיאטריה עד גיל 67 ו-299 רופאים מומחים בפסיכיאטריה של הילד והמתבגר עד גיל 67. שיעור זה הוא כמחצית מהשיעור הנחשב לשיעור ה-best practice, וזה מבלי להזכיר את התנאים הייחודיים לישראל. בנוסף, שיעור הפסיכיאטרים לנפש נמצא בירידה משנת 2010⁶.

בדיון שנערך בנושא בכנסת במאי 2024, ד"ר מרינה קופצ'ק, פסיכיאטרית ונציגת ההסתדרות

הבריאות, ניכר היה כי המדינה לא משקיעה די בבריאות הנפש בהשוואה בינלאומית. כך למשל, לפי דו"ח של הצוות הכלכלי של קואליציית הארגונים בבריאות הנפש, לא רק שההוצאה הציבורית לבריאות (באופן כללי) בישראל מלכתחילה נמוכה מזאת הנהוגה במדינות ה-OECD, תחום בריאות הנפש בישראל כשלעצמו נמצא הרבה מאחור בהשוואה לתחומי הבריאות

שנערך בנובמבר 2023 על ידי חוקרים משלוותה, אוניברסיטת חיפה ובית חולים רמב"ם, עולה כי 15% מהאוכלוסיה היהודית וכ-12% מהאוכלוסיה הערבית סבלו מסימפטומים של הפרעה פוסט-טראומטית⁶ (שכמובן, רק חלקם יפתח תסמונת פוסט-טראומטית, PTSD).

בעוד שהתחלואה הנפשית בישראל נמצאת בעלייה תלולה עקב המצב, טרם התכנית של משרד

ביקורת לתכנית

התכנית של משרד הבריאות לא חפה מביקורת. כך למשל, התכנית כוללת גם גבייה של השתתפות עצמית על כל מפגש עם מטפל – השתתפות שנחשבת חריגה במערכת הבריאות, שבה מקובל תשלום השתתפות עצמית רבעוני חריגה בטרם ביתר המפגשים עם מומחים או מטפלים. עקב כך, כמו מספר ארגונים בדרישה לבטל השתתפות עצמית זו. לדבריהם, "העלות החודשית יכולה להגיע ל-140 שקל ליחיד ואף יותר במקרים אקטיביים המזיינים כמה טיפולים בשבוע, או במשפחות שבהן יותר ממבוגר אחד נזקק לטיפול. מדובר בחסם כלכלי משמעותי שיקשה עוד יותר על העשירונים התחתונים לקבל טיפול חיוני ואף מציל חיים. חסם זה משמעותי במיוחד בפריפריה, שם הנגישות לטיפול גם כך נמוכה יותר. כך מתנערת הממשלה מאחריותה ומחובתה על פי חוק להעניק שירותי בריאות נפש ראויים באופן שוויוני". בנוסף, במסגרת התכנית, משרד הבריאות הצהיר שהוא יאפשר לאנשים ללא רישוי לעסוק כמטפלים, במשרה בשם "תומכי בריאות הנפש" שיורשו לטפל במטופלים שסוגו כבעלי קשיים "קלים" יחסית. גישה זו זכתה לביקורת לפיה מטפלים לא מיומנים עלולים להסב נזק למטופלים בטווח הרחוק, לפספס גורמי סיכון חשובים ולהחמיר את מצבם הנפשי. בכל מקרה, עלותה של התכנית היא 1.4 מיליארד שקל לשנתיים, 700 מיליון שקל לשנה, בעוד שסך ההוצאה הציבורית על בריאות הנפש בישראל בשנת 2022 היה 4.1 מיליארד שקל לשנה. לא ברור אם התכנית של משרד הבריאות היא רק טיפה בים, או שנדרש להשקיע תקציב רב יותר במערך בריאות הנפש. ראוי להזכיר שמחלות נפשיות שלא מטופלות בזמן עלולות להידרדר ולהוסיף לא מעט לעלויות מערכת הבריאות. ניכר כי המערכת זקוקה להתייאה, ולנו נותר רק לקוות שהתכנית של משרד הבריאות תצליח להחזיר את הבריאות הנפשית של המדינה לחיים. ●

מאזנים" – שירות למניעת אשפוז שהולך ותופס תאוצה בשנים האחרונות.

עוד צוינה בתכנית משרד הבריאות הרחבה של "מרכזי חוסן" – מרכזים שפרוסים בדרום הארץ, בצפונה וביהודה ושומרון, מעניקים מענה טיפולי לנפגעי אירועים בטחוניים ובמקביל מענים קהילתיים בתחום החוסן והמוכנות לחירום. לפי משרד הבריאות, החל משבועה לאוקטובר הוכיחו מרכזי החוסן יכולת מהירה למתן מענים לתושבים, הן ביישומים שנפגעו והן באתרים המפונים השונים אליהם התפנות התושבים ברחבי הארץ. זאת, תוך פתיחת שלווחות חדשות ואתרים חדשים וגיוס כוח אדם טיפולי בהיקפים גדולים. פעילותם המורחבת של מרכזי החוסן תימשך, לפי משרד הבריאות, בהיקפים נרחבים, לאור ההבנה שהטיפול והשיקום הנפשי של נפגעי המלחמה עתיד להיות תהליך ממושך.

בגזרת כוח האדם, משרד הבריאות מבקש להעלות את שכר הפסיכולוגים שבורחים למגזר הפרטי עקב השכר המושך. בנוסף, מבקש לעודד רופאים להתמחות בפסיכיאטריה, כמו בעזרת תכנית "כוכבים לפסיכיאטריה", שמעודדת רופאים מצטיינים להתמחות בפסיכיאטריה, לקחת חלק בקבוצת מנהיגות ולשלב מחקר במסגרת ההתמחות. נושא נוסף הוא מבחני תמיכה לבתי החולים ולקופות החולים עבור מתמחים בפסיכיאטריה, שנועדו להגדיל במימון ישיר ובאמצעות תקינה עודפת את סך המתמחים החדשים בכל שנה. לצד עידוד כניסת מתמחים חדשים למקצוע, מתקיים עם משרד האוצר מו"מ על שיפור תנאי השכר של הרופאים הפסיכיאטרים. הסכמי השכר החדשים שנחתמו לאחרונה עשויים לסייע בשימור מומחים במערך הציבורי ובעידוד רופאים לפנות לתחום הפסיכיאטריה ולתקן עיוותי שכר היסטוריים דוגמת פער בין רופאים בבתי חולים ובין רופאים במרפאות.

הרפואית, אמרה כי "בעוד עשר שנים לא יישארו פה פסיכיאטרים. אני מזמינה אתכם לראות איך נראית מחלקה פסיכיאטרית – צפיפות, אלימות ותשתיות לא ראויות. מדוע סטודנטים ירצו להתמחות בפסיכיאטריה, לנוכח המראות והתנאים שהם רואים אצל עמיתיהם למקצוע?".

באותו דיון עלה כי גם המערך הנפשי לילדים ומתבגרים נמצא בקריסה, כשלפי פרוץ דורון גוטלהף, יו"ר האיגוד לפסיכיאטריה של הילד והמתבגר, "בשנים האחרונות יש בעולם עלייה של 50% בתחלואה פסיכיאטרית לילדים. זו פשוט מגיפה בפסיכיאטריה של הילד. שאלו פה בדיון כמה פסיכיאטרים חסרים? בישראל יש 8.4 פסיכיאטרים של הילד והמתבגר ל-100 אלף. בארה"ב 14.9 ל-100 אלף. אנחנו הרבה מאחורה וזה במונחים עולמיים מוגדר כמחסור חמור". עוד הוסיף כי "46% מהפסיכיאטרים לילדים עזבו את השירות הציבורי בארבע השנים האחרונות. 13 עזבו לחו"ל. בכנס האחרון שלנו, שיש ער היה אם כראי לעבור לנו זילנר או לאנגליה".

האם יהיה מזור לרפואת הנפש?

עם קריסת מערך בריאות הנפש, שאליה רק התווספו אירועי שבועה באוקטובר, משרד הבריאות החל לגבש תכנית לטיפול במערך בריאות הנפש החולה. התכנית, שאושרה השנה ועלותה 1.4 מיליארד שקל לשנתיים, שמה דגש על קיצור תורים לטיפול בקהילה, מתן טיפולים בקהילה, חלופות אשפוז (למשל אשפוז בית פסיכיאטרי, בתים מאזנים ועוד), שיפור השירות והתשתיות במערך האשפוז הפסיכיאטרי, מענקים לפסיכולוגים במערכת הציבורית, תקצוב מרכזי החוסן בנגב המערבי, שימוש בטריאז' – מיון פסיכיאטרי לתייעדוף הפניות, מיסוד תפקיד חדש "מגיש עזרה נפשית" ועוד.

לפי משרד הבריאות, ליבת התכנית היא הרחבה של שירותי בריאות הנפש בקופות החולים, בעיקר באמצעות הרחבת מרפאות קיימות ופתיחת מרפאות חדשות לטיפול נפשי. לפי משרד הבריאות, היקפי ההרחבה הם במונחים של מאות תקני מטפלים שיתווספו למערכת. הרחבת השירותים תכלול בין היתר כאלה שיינתנו מענים לטראומה ולמצוקות הנלוות אליה דוגמת דיכאון, חרדות והפרעות אכילה, ותתייחס גם לפיתוח מענים לילדים ונוער כמקובל בעולם בריאות הנפש. עוד כוללת התכנית הרחבה של שירותים שנותנות הקופות כמו מוקדי חירום פיזיים וטלפונים, טיפולי יום בקהילה, צוותי משבר למענה בבית המטופל במקרי קיצון ו"בתים

ספרות:

1. כנס המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות ומדיניות הבריאות, בריאות הנפש: המגפה שאחרי המגפה. 2024
2. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Psychiatry, Volume 9, Issue 2, 137-150
3. כנס המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות ומדיניות הבריאות, בריאות הנפש: המגפה שאחרי המגפה. 2024
4. A Prediction Model of PTSD in the Israeli Population in the Aftermath of October 7th, 2023, Terrorist Attack and the Israel-Hamas War. Dana Katsoty, Michal Greidinger, Yuval Neria, Aviv Segev, Ido Lurie.
5. Mayer, Y., Shiffman, N., Bergmann, E., Nator, M., Khazen, S., Lurie, I., & Enav, Y. (2024). Mental Health Outcomes of Arab and Jewish Populations in Israel a Month after the Mass Trauma Events of October 7, 2023: A Cross-Sectional Survey of a Representative Sample. Psychiatry research, 339, 116042.
6. כנס המכון הלאומי לחקר שירותי הבריאות ומדיניות הבריאות, בריאות הנפש: המגפה שאחרי המגפה. 2024
7. מיטל יסעור בית-אור. "33 ארגונים מזהירים: 'התוכנית לחיזוק בריאות הנפש תמוע מרבית גישה לטיפול נפשי חיוני', ישראל היום <https://www.israelhayom.co.il/health/article/15304614>
8. זוהרה סילמן. "התוכנית החדשה למערך בריאות הנפש רק תעמיק את המחדל". ישראל היום <https://www.israelhayom.co.il/health/article/15116293>

מגיפת הקורונה מאחורינו זמן להפקת לקחים



צילום: תומר נויברג, פלאש 90

מבקר המדינה פרסם במאי האחרון דו"ח בנוגע להתנהלות המדינה במהלך מגיפת הקורונה, שרבים כבר הספיקו לשכוח » מה למדנו מהאירוע ששינה את העולם והאם המדינה ערוכה למגיפה הבאה?

אביהו דוד



ה היה ה"ברבור השחור" המושלם למערכת הבריאות הישראלית שגם סבלה משנים של הזנחה ומחסור. אחרי כל מה שעברנו במדינה, לעתים מרגיש כאילו מגיפת הקורונה, המגיפה שגרמה לכולנו להרגיש שהגיע "סוף העולם", היא כבר "פרה-היסטוריה" של ממש. בעוד המגיפה כבשה את חיינו בסערה בראשית 2020, העיסוק בקורונה דעך עם הזמן, ובסוף 2024 אפשר כבר להגיד כי כמעט ואינו מורגש.

עם זאת, לא מעט מהמנהיגים של אותה תקופה הם עדיין אותם המנהיגים, נושאי המשרות הציבוריות של אז עדיין נושאים משרות ציבוריות, וגם המערכת היא עדיין אותה מערכת עם שינויים קלים, ולכן נראה שהפקת הלקחים מהקורונה רלוונטית מתמיד. לאור זאת, במאי 2024 פרסם מבקר המדינה את הדו"ח השנתי שלו, שכלל התייחסות מקיפה להתנהלות בזמן המגיפה ששינתה את חיינו.

אחד מסימני ההיכר של התקופה היה הפיכתם של רופאים בין רגע לכוכבים, כשאחת מהבולטות שהגיחה אל המסכים שלנו היתה פרופ' גליה רהב, יו"ר האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות, ובזמן המגיפה, מנהלת היחידה למחלות זיהומיות במרכז הרפואי שיבא בתל השומר, שהתראיינה לכתבה

זו. פרופ' רהב היתה הקו הראשון כנגד מתנגדי החיסונים ו"מכחישי המגיפה", ונראה במבט לאחור כי היה לה חלק מרכזי בחינוך הציבור בתקופה בה דבר לא היה ברור.

נראה כי משרדו של מתניהו אנגלמן הקדיש לא מעט משאבים וזמן לחקור את התנהלות המדינה בזמן המגיפה ופורסמו בנושא מספר דו"חות מקיפים. "בראש ובראשונה, חשוב לי להגיד, שאמנם אין ספק כי הפקת לקחים היא הליך מבוזר, אך חייבים לציין כי היינו בתקופה בה אף אחד לא ידע מה המשמעות של מגיפה עולמית. למדנו את הקורונה תוך כדי הליכה, תוך כדי טיפול, ולכן התנהלנו בחוסר ודאות משמעותית", מרגישה פרופ' רהב, שהיתה שייכת גם לצוות הצט"מ (הצוות לטיפול במגיפות) של משרד הבריאות. גם דו"ח המבקר מצביע על נקודה

חשובה זו – "התפרצות מגיפת הקורונה היתה אירוע נדיר וחריג בעל מאפיינים ייחודיים שהתרחש בתנאי אי ודאות וחייב ניהול דינמי ושימוש בשיטות עבודה לא שגרתיות המתאימות למצבי חירום ומאפשרות לתת מענים מהירים למציאות המשתנה", מצוין בתחילת הדו"ח.

החיסון שהוציא אותנו מהסגרים

כשהשמועות לגבי "מגיפת מסתורית" התחילו בסוף 2019, מומחים רבים פקפקו ביכולת של הוירוס לעשות השפעה של ממש על חיי היומיום שלנו. עם התפשטות המגיפה, מפלס החרדה והמתח עלה, ובסוף פברואר 2020 אומת המקרה הראשון של נשא קורונה בישראל, אורח שחזר מאיטליה מספר ימים קודם לכן. במקביל לחשש ולפחד שהתפשט ברחבי העולם, מספר חברות תרופות החלו במסע שיתברר בהמשך כאחד מהישגי האנושות של המאה ה-21 – המסע לעבר החיסון.

עם סיום הפיתוח של החיסונים של החברות הראשונות, ישראל ניצבה ברשימה אקסקלוסיבית של מדינות שהיו מהמדינות הראשונות בעולם שחיסנו נגד הנגיף. מבצע ההתחסנות הישראלי נגד הנגיף היה חסר תקדים והחל עוד בדצמבר 2020, ראשית בקרב אוכלוסיות בסיכון, שבעיקרם היו מבוגרים מעל גיל 60. לאחר מכן, עם קבלת האישורים המתאימים ממשרד הבריאות, ניתן החיסון גם לגילאים נמוכים יותר – בינואר 2021 החל מתן חיסון לגיל 16 ומעלה, ביוני 2021 לגילי 12-15, ולבסוף, בנובמבר 2021 לגילי 5-11. עם התמשכות המגיפה נמצא כי לאחר כחצי שנה ממתן החיסון השני פחתה יעילותו, וישראל היתה המדינה הראשונה בעולם שחיסנה במנת חיסון שלישית, מנת ה"בוסטר", מסוף יולי 2021.

הנקודה הראשונה אליה מתייחס המבקר בדו"ח היא שיעור המתחסנים מכלל האוכלוסייה. לפי הדו"ח, בתחילת מבצע החיסונים עלה שיעור המתחסנים בישראל בשתי מנות חיסון בחדות עד לסוף מרץ 2021, וישראל היתה המדינה השנייה בשיעור המתחסנים בעולם (לאחר גיברלטר). עם זאת, מאותו מועד החלה התמתנות בקצב המתחסנים בישראל. כך למשל, שיעור המתחסנים בישראל בשתי מנות חיסון היה נמוך יחסית בהשוואה לאיחוד האירופאי עד סוף נובמבר 2022, ומגמה דומה זו השתקפה גם בנתוני החיסון השלישי, למרות שישראל היתה הראשונה שחיסנה בחיסון זה.

"התופעה של הירידה בשיעור ההתחסנות היא תופעה מוכרת בכל העולם, והיא מוכרת בשם vaccine fatigue (עייפות חיסונים)", מציינת



צילום: אוליביה פיטוסי, פלאש 90

עם סיום הפיתוח של החיסונים של החברות הראשונות, ישראל ניצבה ברשימה אקסקלוסיבית של מדינות שהיו מהמדינות הראשונות בעולם שחיסנו נגד הנגיף. מבצע ההתחסנות הישראלי נגד הנגיף היה חסר תקדים



הערבית והחרדית על כ־9 ו־13 נקודות האחוז, בהתאמה, ופער זה גדל עד לכדי 34 ו־26 נקודות האחוז בהתאמה בחיסון הרביעי".

פרופ' רהב מציינת כי גם זו תופעה מוכרת: "המצב דומה בכל החיסונים. לאמא עם הרבה ילדים, אין אותו הזמן והפניות לעסוק ברפואת השגרה. אין לה זמן לגשת למרפאה ולחסן כל אחד מהם, הם עסוקים בחיי היומיום והם לא פנויים לרפואה מונעת". לרב רהב, "יש פה גם בעיה של הסברה, של חינוך רפואי. אמנם אף אחד כבר לא מעוניין לשמוע על הקורונה, אבל זאת עדיין מחלה שהורגת".

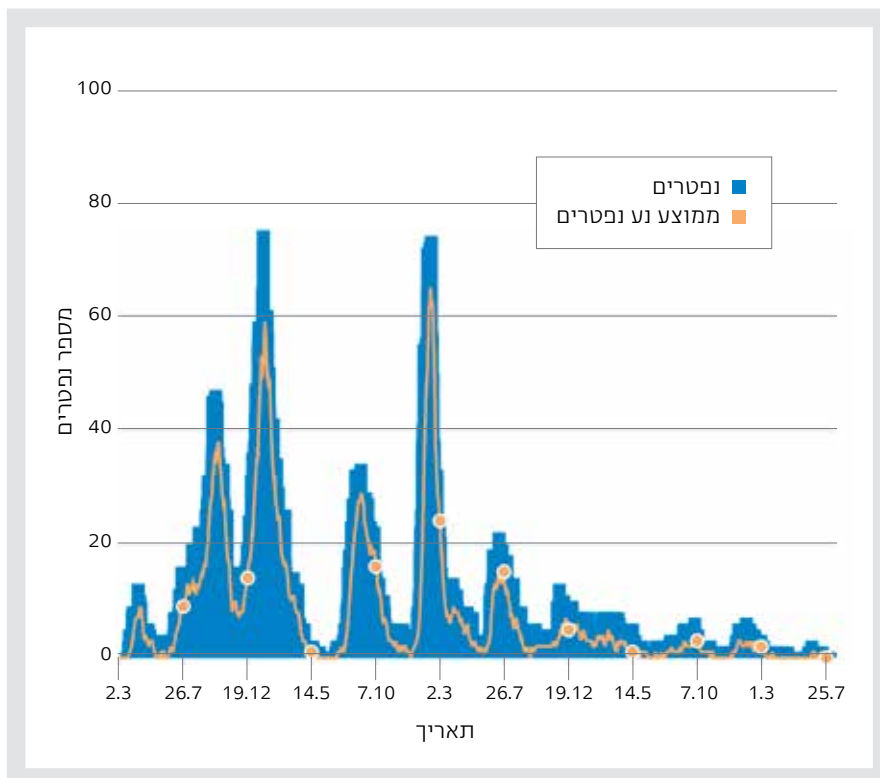
ליקויים באיסוף נתונים על תופעות הלוואי

דו"ח המבקר מתייחס בהרחבה לליקויים שהיו באיסוף תופעות הלוואי של החיסונים, וגם התקשורת הישראלית בחרה לעסוק בחלק זה של דו"ח המבקר בהרחבה. המבקר ציין לרעה את איסוף הנתונים והעברת הנתונים מקופות החולים למשרד הבריאות, את התפקוד הלא תקין של משרד הבריאות באיסוף דיווחים ישירים אליו ואת התפקוד הלקוי בניהול הנתונים באגף לאפידמיולוגיה במשרד הבריאות. חוסר כוח האדם צוין כאחד הגורמים המרכזיים לבעיות אלו במשרד הבריאות. מעבר לביקורת באשר לאיסוף הנתונים אודות תופעות הלוואי, המבקר ציין לרעה את ניתוח הנתונים וכי תופעות לוואי רבות לא הוערכו כמו שצריך.

עם זאת, צוין לחיוב תחקור תופעת דלקת שריר הלב (מיוקרדיטיס). לפי המבקר, משרד הבריאות יזם פעולות איסוף ותחקור של דיווחים על מיוקרדיטיס, וישראל היתה למעשה המדינה הראשונה בעולם שאבחנה את הקשר בין מיוקרדיטיס לבין חיסוני הקורונה. נקודה זו צוינה גם במכתב התגובה שהוציא משרד הבריאות לדו"ח המבקר. עוד ציין משרד הבריאות בתגובתו כי "המשרד עובד גם כיום על שיפור המערכת הממוחשבת על מנת להקל על דיווחי תופעות לוואי בשגרה, אולם חשוב להדגיש שגם בזמן אמת עקב המשרד אחרי דיווחי תופעות לוואי בעולם בהשוואה למה שעלה במערכת הניטור בישראל, והיתה הלימה מוחלטת בממצאים".

"זה נכון שאיסוף תופעות הלוואי בארץ היה לא שלם, אך קשה להאשים את המערכת", אומרת פרופ' רהב, "התקינה כל כך נמוכה, הרופאים נמצאים בעומס עצום והם צריכים להתמודד עם הרבה מעבר למטופלים בזמן הקצר שמוקדש

תרשים 1. מספר מקרי התמותה מקורונה מראשית המגיפה ועד היום, מתוך דשבורד משרד הבריאות



לפי המבקר, יש ירידה באמון האוכלוסיה בכלל בחיסונים, ללא קשר לחיסוני הקורונה. ירידה זו מתמשכת ובתקופת המלחמה, בה רבים מפונים, במילואים, או חרדים לגורל המדינה, לא נראה שהקשב שלהם צפוי לשוב לעיסוק בחיסוני השגרה



מחלה אחרת לגמרי, קלה יותר עם תמותה הרבה יותר נמוכה, אבל עדיין המחלה יכולה להיות משמעותית, בעיקר במדוכאי חיסון, אנשים עם מחלות רקע וקשישים, שהם עדיין בסיכון למחלה קשה ולתמותה. עדיין צריך להתחסן ולעודד התחסנות, בין היתר בגלל אוכלוסיה זו".

הפער בין שיעור המתחסנים באוכלוסיות השונות הלך וגדל

דו"ח המבקר מציין במיוחד את הפער בין שיעורי המתחסנים באוכלוסיה החרדית והערבית. לפי הדו"ח, "הפער בין שיעור המתחסנים באוכלוסיות השונות הלך וגדל בין מנת החיסון הראשונה למנת החיסון הרביעית – בחיסון הראשון עמד הפער בין כלל האוכלוסיה לבין היישובים שנבדקו בחברה

פרופ' רהב. לרב רהב, "זה נובע בין היתר כיוון שהמחלה השתנתה באופן משמעותי והיום היא כבר מחלה קלה בהרבה. אנשים לרוב מפספסים שהסיבה לכך נובעת באופן משמעותי מאותם חיסונים, להם היה תפקיד מכריע בשינוי שהמחלה עברה. חלק מהאנשים חלו וחלק התחסנו, וכשמערכת החיסון כבר מכירה את הנגיף היטב, המחלה הופכת לקלה הרבה יותר. זה מהלך טבעי של מחלה".

פרופ' רהב מציינת כי גם לרופאים בקהילה יש מקום בירידה בשיעורי ההתחסנות. "אחת הבעיות הגדולות שיש לנו היא הרופאים עצמם. ברגע שרופא משפחה מעביר מסר לחולה שלו ש'לא צריך לקבל את החיסון', זה גורם לפגיעה במסר שאנו מעבירים למטופלים שלנו. יש כאן חוסר הבנה של מה קרה פה עם הקורונה. נכון, היום זו



לפי המבקר, משרד הבריאות ומטה ההסברה למאבק בקורונה לא פעלו כדי להסביר לציבור מה הן הדרכים להתמודדות עם מידע כוזב בנושא הקורונה, בייחוד בכל הנוגע לחיסונים נגד קורונה. מלבד מסע הסברה אחד שעסק בצריכת מידע אחראית, הם לא עשו מסעות הסברה בנושא זיהוי מידע כוזב והדרכים האפשריות להתמודדות עימו, לא הפיצו קווים מנחים לציבור בנושא ולא פרסמו את כלי הדיווח האפשריים על מידע כוזב. כמו כן, מטה ההסברה ומשרד הבריאות לא גיבשו אסטרטגיה לטיפול במידע כוזב ולא הפעילו מנגנון מסודר ושיטתי לטיפול בו.

הממצא המדאיג ביותר שבחר להדגיש המבקר הוא הירידה בשיעור המחסונים בחיסוני השגרה. לפי המבקר, ישנה ירידה באמון של האוכלוסיה בכלל בחיסונים, ללא קשר לחיסוני הקורונה. ירידה זו מתמשכת ובתקופת המלחמה, בה רבים מפונים, במילואים, או חרדים לגורל המדינה, לא נראה שהקשב שלהם צפוי לשוב לעיסוק בחיסוני השגרה. דו"ח של משרד הבריאות שפורסם לאחרונה על החיסונים הניתנים בבתי הספר בארץ מאשש את הממצא ומציין כי חלה ירידה מדאיגה ומתמשכת בהיענות ההורים למתן החיסונים, כולל נגד מחלות קשות כמו חצבת, חזרת, ארמת, שיתוק ילדים, שעלת, טטנוס, דיפטריה, אבעבועות רוח, שפעת ונגיף הפפילומה.

"התופעה של מתנגדי החיסונים היתה תופעה עולמית שהורגשה היטב גם בישראל, ולקורונה אכן היה תפקיד משמעותי בנושא. התופעה הזאת, שבאה לצד תופעת עייפות החיסונים, גרמה לירידה רחבת היקף בשיעור המחסונים בכל חיסוני השגרה, כמו למשל ירידה משמעותית בהתחסנות לשעלת ולפפילומה, חיסונים שאינם קשורים כלל לקורונה", אומרת פרופ' רהב.

פרופ' רהב מוסיפה כי "זאת בעיה קשה מאוד ומשרד הבריאות היה צריך לצאת יותר בחריפות נגד אותם אנשים ולהיות אקטיבי יותר. אני חייבת לספר כי אני ורופאים נוספים, שעמדנו בחזית המאבק, קיבלנו איומים, באו אלינו הביתה וניסו להפחיד אותנו, ולא קיבלנו את התמיכה המלאה ממשרד הבריאות".

הצט"מ - הצוות לטיפול במגיפות

הצט"מ, הצוות לטיפול במגיפות, הוא גוף מקצועי המייצג למנכ"ל משרד הבריאות, שראשיתו היה בחיל הרפואה ומטרתו היתה לדרון באיומי טרור ביולוגי. עם הזמן, הגוף הצבאי נהג להיפגש מספר פעמים בשנה לתרגילים ולדיון בטיפול איומי

פרופ' גליה רהב: "הירידה בשיעור ההתחסנות היא תופעה מוכרת בכל העולם, והיא מוכרת בשם vaccine fatigue (עייפות חיסונים). זה נובע בין היתר כיוון שהמחלה השתנתה באופן משמעותי והיום היא כבר מחלה קלה בהרבה. אנשים לרוב מפספסים שהסיבה לכך נובעת באופן משמעותי מאותם חיסונים"



הוא מומחי משרד הבריאות, רק כחמישית עד שליש מהמשתתפים ציינו כי מומחי משרד הבריאות הם גוף אמין להעברת הנחיות במהלך הקורונה.

עוד עלה בקרב 25% מכלל המשתתפים בסקר כי אף אחד מהגופים שלגביהם הם נשאלו בסקר לא נתפס כגוף אמין להעברת הנחיות. חלוקה לפי אוכלוסיות העלתה כי באוכלוסיה הכללית שיעור זה עמד על 24%, בחברה החרדית שיעור זה היה גבוה במיוחד ועמד על 37% ובחברה הערבית על 21%. כמו כן, 5% בלבד מכלל המשתתפים בסקר ציינו כי הממשלה נתפסת בעיניהם כגוף אמין להעברת הנחיות.

עוד ציין המבקר את ההתמודדות הלקויה לדבריו בטיפול ב-fake news בנושא הקורונה.

לכל מטופל". עוד מציינת פרופ' רהב כי "חשוב להגיד, אנחנו נמצאים בעולם הגדול ואיסוף תופעות הלוואי מבוצע ברחבי העולם, במיוחד בטיפול חדשני כמו זה. אמנם זה נושא חשוב, אבל בעולם הגלובלי שבו אנו מקבלים דיווחים מכל רחבי העולם בכל רגע נתון, לא בטוח שלזה הייתי מקדישה את תשומת הלב הציבורית בצורה המשמעותית ביותר".

אמון הציבור נפגע - וגם שיעורי ההתחסנות בחיסוני השגרה

לפי דו"ח המבקר, אמון הציבור במשרד הבריאות נפגע. למרות שמסקר שנערך ביולי 2022 עלה כי הגוף שנתפס בתור האמין ביותר בעיני המשתתפים



צילום: יהונתן סינדלר, פלאש 90



הרכב הצט"מ כלל 101 חברים, כולם בעלי זכות הצבעה, מספר רב של חברים שזכה לביקורת על ידי המבקר. בוועדה מייעצת דומה בארה"ב ישנם 57 חברים, ל-20 מהם יש זכות הצבעה. באוסטרליה 23 חברים, ל-15 מהם זכות הצבעה. כמעט כל החברים בוועדות המייעצות בארה"ב ובאוסטרליה שהם בעלי זכות הצבעה הם מומחים בתחום הבריאות, ובצט"מ בישראל כשליש מבעלי זכות ההצבעה אינם מומחים בתחום הבריאות

חברים שזכה לביקורת על ידי המבקר. לפי הדו"ח, בוועדה מייעצת דומה בארה"ב ישנם 57 חברים, ל-20 מהם יש זכות הצבעה. באוסטרליה ישנם 23 חברים, ל-15 מהם יש זכות הצבעה. כמעט כל החברים בוועדות המייעצות בארה"ב ובאוסטרליה שהם בעלי זכות הצבעה הם מומחים בתחום הבריאות, ובצט"מ בישראל, לפי המבקר, כשליש מבעלי זכות ההצבעה אינם מומחים בתחום הבריאות.

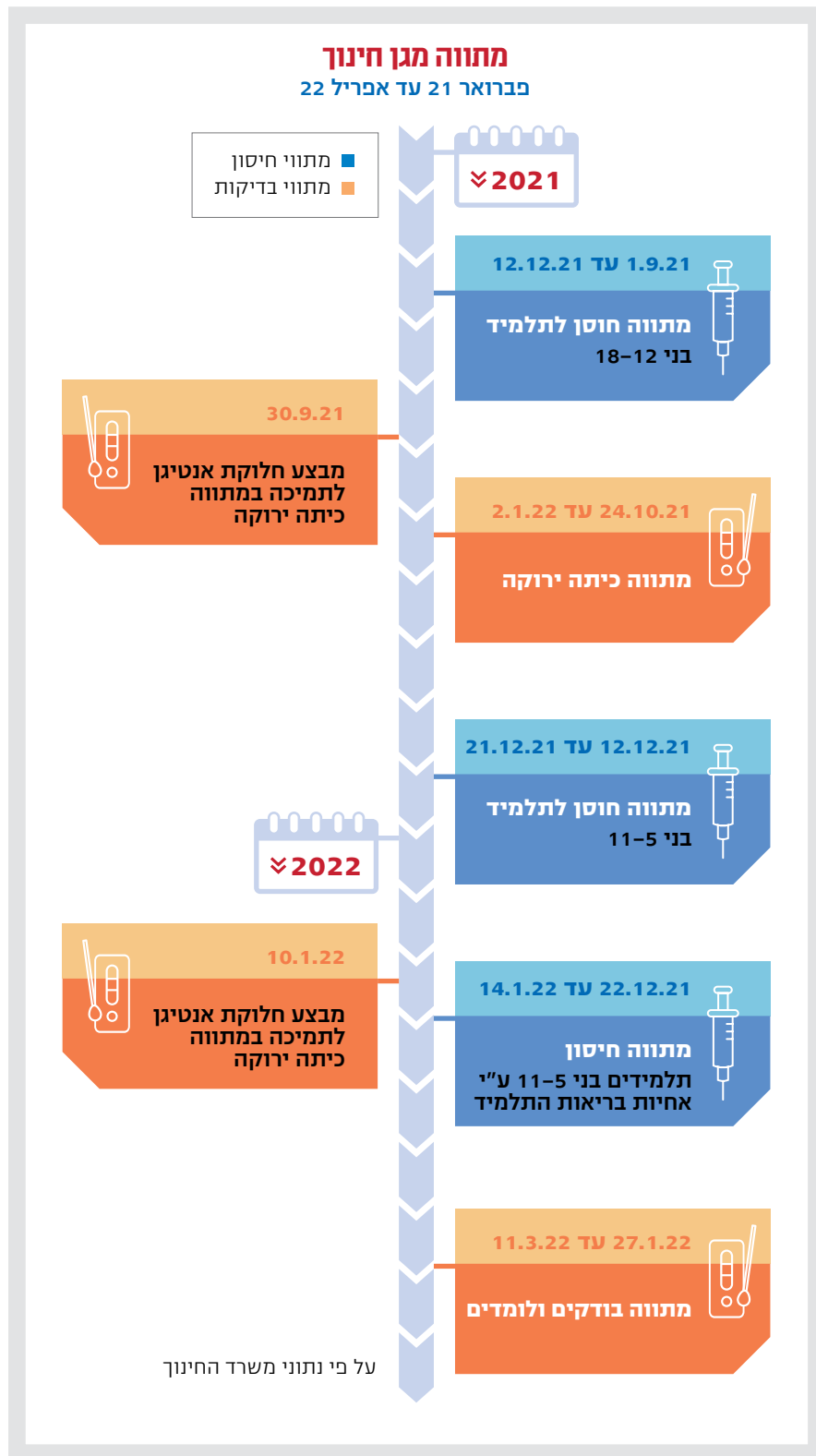
בנוסף, המבקר התייחס לכך שבישיבות הצט"מ השתתפו מרבית החברים, כלומר עשרות רבות של משתתפים, וכשמשך הזמן של דיונים אלה נע

טרור ביולוגי, ובאירועים מגיפתיים כמו שפעת החזירים, סארס (SARS) ואחרים. עם פרוץ מגיפת הקורונה, בתחילת 2020, השתנו לחלוטין מאפייני הצוות ופעילותו – הדיונים הפכו לתכופים הרבה יותר וההרכב המקצועי השתנה לחלוטין – מפורום קטן וסגור המחייב סיווג בטחוני, הצוות הפך לגוף רחב שרבים מצטרפים לשורותיו ותורמים מנסיונם ומחידע הייחודי להם על מנת לגבש המלצות חיוניות בלוחות הזמנים המהירים שהמגיפה הכתיבה. הצט"מ קיבל התייחסות נרחבת בדו"חות המבקר, כשלפי אחד הדו"חות, הרכב הצט"מ כלל 101 חברים, כולם בעלי זכות הצבעה, מספר רב של

בין 154 דקות ל-200 דקות, זמן השיחה האפשרי לכל משתתף בדיונים נע בממוצע בין דקה וחצי לשתי דקות וחצי לכל משתתף. לפי המבקר, מספר כה גדול של משתתפים בדיוני הצט"מ היה עלול להקשות על קיום דיונים מעמיקים בין כל המשתתפים בהם.

"הייתי גאה להיות חלק מהצט"מ, הוא תרם בצורה יוצאת מן הכלל בתקופה זו", אומרת פרופ' רהב. "מספר החברים לא באמת היה כה רלוונטי – לא כל המשתתפים היו פעילים בכל דיון בצוות, וזה לא הורגש כבעיה משמעותית. בנוסף, הוא כלל חברים מהרבה תחומים, מה שהפך את הדיון למקיף ורחב – זה היה קריטי. אי אפשר להסתמך רק על רופאים בטיפול במגיפה, היו שם אפידמיולוגים, אנשי מעבדה, אנשי משפט, אנשי משרד הבריאות ועוד מומחים מתחומים רבים. זאת היתה מגיפה מורכבת והיה לה אספקטים רבים. אני הרגשתי שזה היה הכרחי ותרם רבות".

עוד צוין בדו"ח כי מלבד דיון בודד, יתר 113 דיוני הצט"מ לא שודרו בשידור חי. כך למשל, לשם השוואה, בארה"ב מקיימת הוועדה המייעצת ל-CDC (המרכז האמריקאי למניעה ולבקרת מחלות) את דיוניה בפומבי, בשידור חי. "היו



אנשים שלא היו מעוניינים שידעו את דעתם האישית, ואני מבינה מדוע זה לא שודר בשידור חי", אומרת פרופ' רהב. "מעבר לכך, גם ככה הכל יצא לתקשורת והדיונים לא היו חסויים, כך שזו לטעמי לא נקודה מהותית".

מערכת החינוך - התכנית שלא הופעלה

בתי הספר ומערכת החינוך היו מוקד לדיון ציבורי רב בתקופת מגיפת הקורונה, ונראה שהמבקר לא חסך בביקורת על התנהלות המדינה בנושא. לפי הדו"ח, עקב התפרצות מגיפת הקורונה, כ-186 מדינות בעולם, ובהן כ-1.5 מיליארד תלמידים, סגרו את בתי הספר בגבולותיהן באופן חלקי או מלא בהתאם למצב התחלואה ולהחלטות מקומיות שהתקבלו. גם בישראל נסגרו מוסדות חינוך, וממרץ 2020, יותר מ-1.8 מיליון תלמידי מדינת ישראל, נכון לאותה עת, נדרשו ללמוד מרחוק זמן ממושך. בנוסף, כשבינוי 2021 התפשט גל ה"דלתא", עלה חשש ממשי ששנת הלימודים תיפתח באופן חלקי ומוגבל. עם זאת, לקראת שנת הלימודים התקבלה ההחלטה על פתיחת תחת חתירה לתפקוד רציף של המערכת לצד הקפדה על שגרת פעילות מותאמת לקורונה, ובמרץ 2022, לאחר ירידה ניכרת בתחלואה, הוסרו המגבלות על פעילות מוסדות החינוך במדינת ישראל.

המבקר בחר לציין לרעה, בראש ובראשונה, את תפקיד משרד החינוך בהתפרצות מגיפה בכלל ובקורונה בפרט. לפי המבקר, בעת התמודדות עם משבר הקורונה לא הופעלה התכנית הלאומית להערכות לתרחיש פנרמיה - תכנית "נחשול בריא". לפיכך, המשימות שהוטלו בפועל על משרד החינוך עם התפרצות המגיפה כללו לא רק משימות שנקבעו אלא גם פעולות שהמשרד לא הכירן, כדוגמת הפעלת מתווי החיסונים והבדיקות וניהול כולל של האירוע במערכת החינוך. בפועל, משרד החינוך לא היה ערוך ומוכן למשימות אלו - לא היתה לו תכנית פעולה שבה פורטו הפעולות שיש לבצע והוא גם לא תורגל בהפעלתן. בנוסף, המשרד לא קבע את בעלי התפקידים במשרד האחראים לביצוע המשימות, ואף לא הסדיר לפני פרוץ המגיפה בתכנית נחשול בריא את ממשקי העבודה בינו לשותפים המרכזיים לטיפול במגיפה - משרד הבריאות ומשרד הביטחון.

כשל נוסף שמציין המבקר הוא מתווי החיסונים בבתי הספר. לפי המבקר, נכון למועדי סיום הפעלת מתווי החיסונים בבתי הספר חוסנו במסגרתם כ-99,000 תלמידים בכל הגילים, שיעור נמוך יחסית



תלמידי בית ספר במהלך מגפת הקורונה צילום: חן לאפולד, כלאש 90

גם היום בטיפול במחלה, ובאופן ספציפי באימוץ של התרופה לקורונה – פקסלוביד (Paxlovid). "פקסלוביד היא תרופה מעולה למניעת הידרדרות המחלה בחולים בסיכון, למשל אנשים עם מחלות רקע קשות או בגיל מבוגר. נותנים את התרופה במשך חמישה ימים והתוצאות מצוינות, אבל מסיבה לא ברורה המערכת מתעלמת מהתרופה לחלוטין", אומרת פרופ' רהב. "בשנה שעברה, משרד הבריאות העביר את האחריות לספק את התרופה לקופות, הקופות לא מימנו את התרופה והתרופה לא היתה בסל שירותי הבריאות ופשוט אי אפשר היה להשיג אותה, לא בקהילה ולא בבתי החולים. זאת היתה שערורייה".

איך ממשיכים מכאן

המבקר מציינ כי חייבת להיות הסדרה ברמה הלאומית של הגורמים המעורבים בתהליך. בין אם זה הסדרה של תפקידי משרד החינוך, הצט"מ או משרד הבריאות, נראה כי המערכת צריכה להיות ערוכה יותר לתרחיש הקיצון של התפרצות של מגיפה עולמית. למזלנו, ניכר שהקורונה לא היתה "השפעת הספרדית" או מגיפת "המוות השחור" שפשטה בעולם במאות שעברו, אך היא לחלוטין השאירה את חותמה והדליקה נורות אזהרה רבות. נותר לנו אפוא רק לקוות שהמגיפה ה"קלה" יחסית שעברנו תכין אותה למגיפה הבאה, בתקווה שלא תהיה חמורה ממנה. ●

בדו"ח המבקר צוין לחיוב תחקור תופעת דלקת שריר הלב (מיוקרדיטיס): משרד הבריאות יזם פעולות איסוף ותחקור של דיווחים על מיוקרדיטיס, וישראל היתה למעשה המדינה הראשונה בעולם שאבחנה את הקשר בין מיוקרדיטיס לבין חיסוני הקורונה



המבקר ציין כי משרד הבריאות, שנדרש לנהל את משבר הקורונה המורכב בזמן אמת, פעל בצורה מאומצת ומתוך מחויבות מלאה ומסירות לשם מציאת פתרונות מגוינים לצרכים המשתנים. בנוסף, ציין כי מערכת הבריאות פעלה כדי לטפל באלפי חולי קורונה ולעודד את התחסנות האוכלוסייה.

עוד ציין לחיוב המבקר את התחקור של תופעת דלקת שריר הלב שאותרה בישראל, ואת פעילות הצט"מ ועובדי משרד הבריאות שהיו מעורבים בהליך איסוף הדיווחים על תופעות הלוואי ותחקורם. לדבריו, פעילותם של גורמים אלה באירוע בעל השפעות לאומיות נעשתה בזמן אמת ותוך ייחוד זמן ומאמץ, וכל זאת נוסף על מילוי תפקידם בעת שגרה.

התרופה שהיתה יכולה לעזור אך לא ניתנת בפועל

פרופ' רהב מציינת כי מעבר לממצאי המבקר, ראוי לציין לדעתה כי המדינה לא פועלת כנדרש

של התחסנות בקרב התלמידים בבתי הספר, לעומת התלמידים שהתחסנו בקהילה. כמו כן, רק 429 בתי ספר מתוך יעד של 1,500 בתי ספר השתתפו במתווי החיסונים של בני 5-11, ורק 1,314 בתי ספר מתוך 2,636 בתי ספר שהוגדרו כיעד התחסנו באמצעות מתווה אחיד שירותי בריאות התלמיד בבתי הספר. השיעור הנמוך של התחסנות התלמידים במסגרת מתווי החיסונים שהופעלו בבתי הספר משקף כי המתווים לא השיגו את יעדיהם, לדברי המבקר. "הדיון הער בנושא מערכת החינוך יצר פעילות לא טובה ולא סדירה של מתווה החיסונים. היה ויכוח לא נגמר האם להכניס את החיסונים לבתי הספר, שבסוף גרם לכך שבפועל לא התחסנו מספיק בבתי הספר. זאת היתה שגיאה לטעמי. אין ספק שאחד המקומות הטובים ביותר לחסן ילדים הוא בבתי הספר", אומרת פרופ' רהב.

נקודות אור

למרות הביקורת, מבקר המדינה ראה לנכון לציין מספר נקודות אור בהתנהלות המדינה.



תרופות וטכנולוגיות

מועמדות לסל
שירותי הבריאות

2025

סטנדרט טיפולי חדש ומבטיח בטיפול בסרטן כיס שתן גרורתי

ד"ר אביבית פאר, מנהלת מרפאת גידולי דרכי השתן, מנהלת יחידת המחקרים הקליניים באונקולוגיה ואחראית המחקרים הקליניים, המרכז הרפואי רמב"ם



מדי שנה מאובחנים בישראל כ-1,800 חולים בסרטן כיס השתן. זהו הסרטן הרביעי בשכיחותו בקרב גברים ונפוץ פי שלושה בגברים לעומת נשים. גידול זה מתפתח לרוב בעשור השישי או השביעי לחיים, כאשר עישון ממושך הוא גורם הסיכון המוביל. סרטן כיס שתן מתקדם לא נתיח/גרורתי (כולל גם גידולים גרורתיים ממקור אגן הכליה, שופכן ושופכה) מהווה אחד מסוגי הסרטן האלימים במערכת השתן. ברוב המקרים, הגידול מאובחן בשלב מקומי, אך בחלק מהחולים מתגלה כבר בשלב גרורתי, או מתקדם לאחר כשלון טיפול במחלה מקומית. מדי שנה בישראל מאות חולים מטופלים במחלה גרורתית. הגישה הטיפולית הקונבנציונלית לסרטן כיס שתן גרורתי היתה במשך שנים כימותרפיה

מבוססת ציספלטין בקו ראשון ואימונותרפיה בקו שני, אך התועלת של טיפול זה מוגבלת במחלה קשה זאת עם אתגר טיפולי משמעותי ופרוגנוזה עגומה.

גישות עדכניות לטיפול בקו ראשון במחלה גרורתית

הטיפול המקובל לאחרונה בקו ראשון במחלה גרורתית, כולל כימותרפיה מבוססת פלטינום (ציספלטין/קרבופלטין), במשלב גמזור (Gemcitabine), או במשלב מורכב יותר שמכונה MVAC.

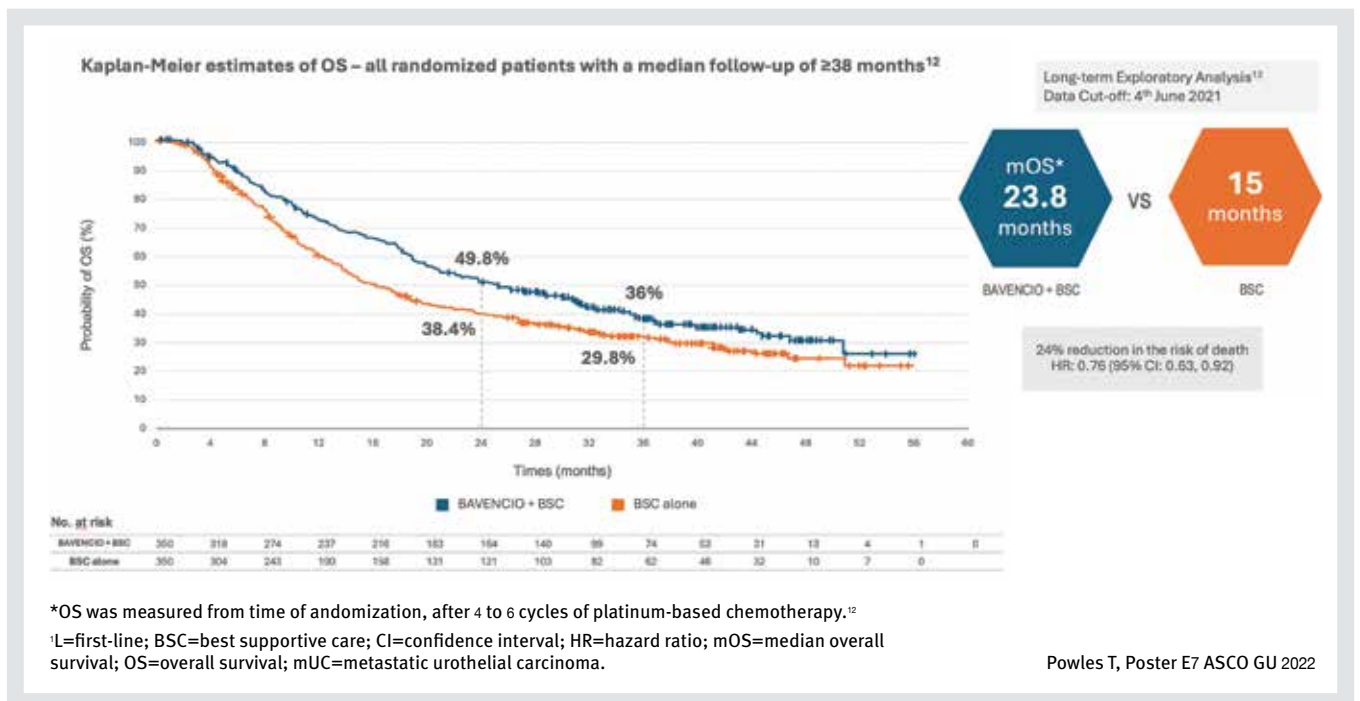
כימותרפיה מבוססת פלטינום ניתנת לרוב למשך ארבעה עד שישה מחזורי טיפול. עם השלמת הטיפול הכימותרפי, במידה שאין עדות להחמרת המחלה, ניתן טיפול אחזקתי באימונותרפיה מסוג אבולומאב (Avelumab – Bavencio). גישה זאת

מבוססת על מחקר JAVELIN Bladder 100, אשר ביסס את הטיפול המשמר באימונותרפיה לאור שיפור משמעותי בהישרדות המטופלים בזרוע המחקרית בהשוואה למעקב בלבד בסיום הכימותרפיה, וטיפול בקו שני רק עם התקדמות המחלה כפי שהיה מקובל בעבר.

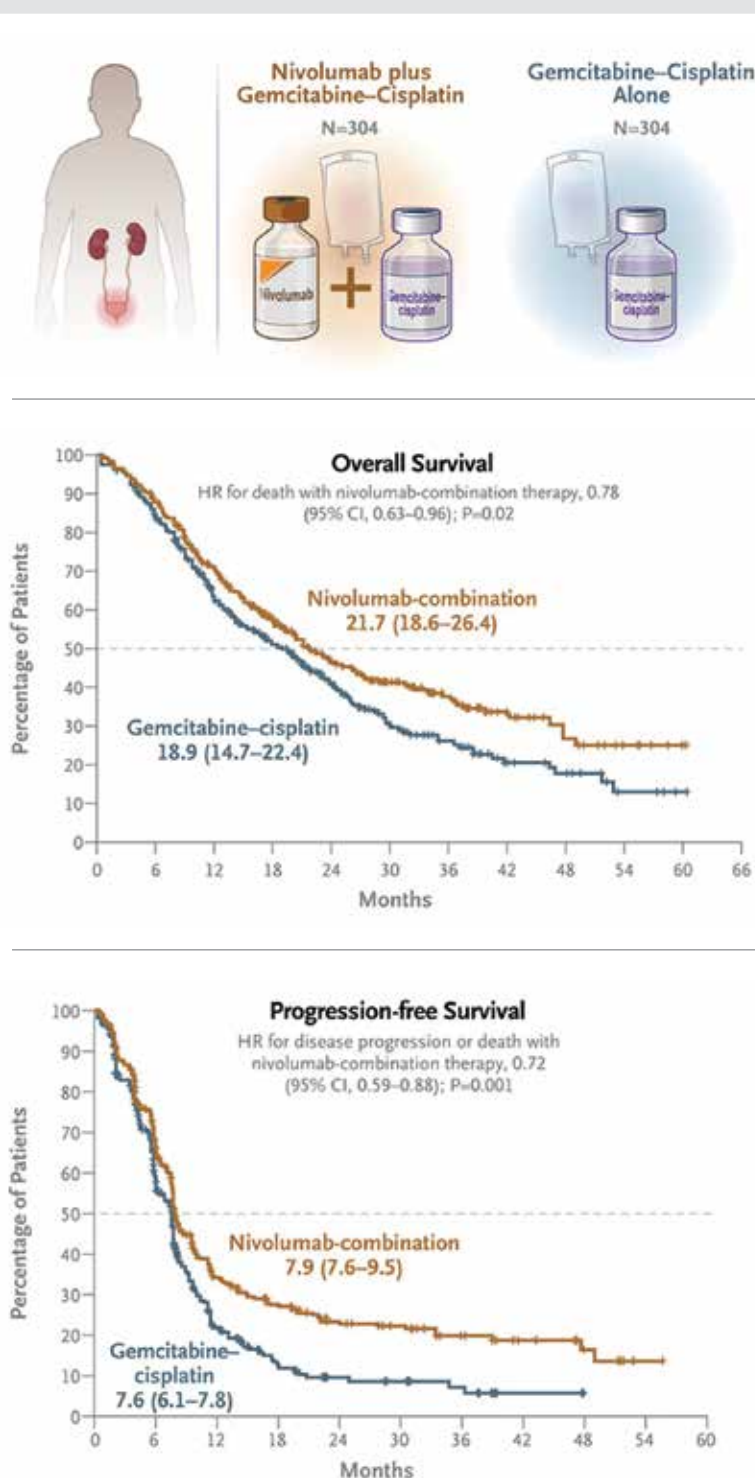
גם במעקב ארוך טווח מעל שנתיים, התועלת בטיפול אחזקה באבולומאב נשמרת לכלל החולים ללא קשר לביטוי PDL-1, ותורגמה לשיפור בכל המדרגים והארכת תוחלת החיים של מטופלים בקבוצה זאת באופן משמעותי, 23.8 חודשים לעומת 15 חודשים (HR: 0.76 (95% CI: 0.63, 0.92)). בקבוצת החולים עם ביטוי חיובי של PDL-1, היתרון בולט אף יותר (תמונה מס' 1).

גישה חדשה היא שילוב של אימונותרפיה כבר בשלב הראשון של הטיפול במקביל

תמונה 1. Long-term follow-up data continue to show extended OS with BAVENCIO as 1L maintenance treatment in mUC



תמונה 2. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma



Michiel S. van der Heijden et al. NEJM November 9, 2023

טיפול בכימותרפיה. במחקר CheckMate 901 שפורסם לאחרונה, נבחנה התועלת של תוספת טיפול בניבולומאב (Nivolumab – Opdivo) לפלטינום וגמזר כבר מהמחזור הראשון של הטיפול. להבדיל ממחקרים דומים בעבר שכשלו, במחקר זה, באנליזה מתוכננת מראש לקבוצה שקיבלה טיפול בציספלטין וגמזר, נמצא יתרון מהותי בתגובה לטיפול, משך התגובה וכן משך ההישרדות החציונית של המטופלים (21.7 חודשים, לעומת 18.9 חודשים, HR: 0.78 (95% CI: 0.63, 0.96) $P=0.02$). בקבוצת מטופלים עם בלוטות לימפה בלבד כאתר פיזור, ניכר היתרון הגבוה ביותר למשלב זה לעומת טיפול בציספלטין וגמזר בלבד (תמונה מס' 2).

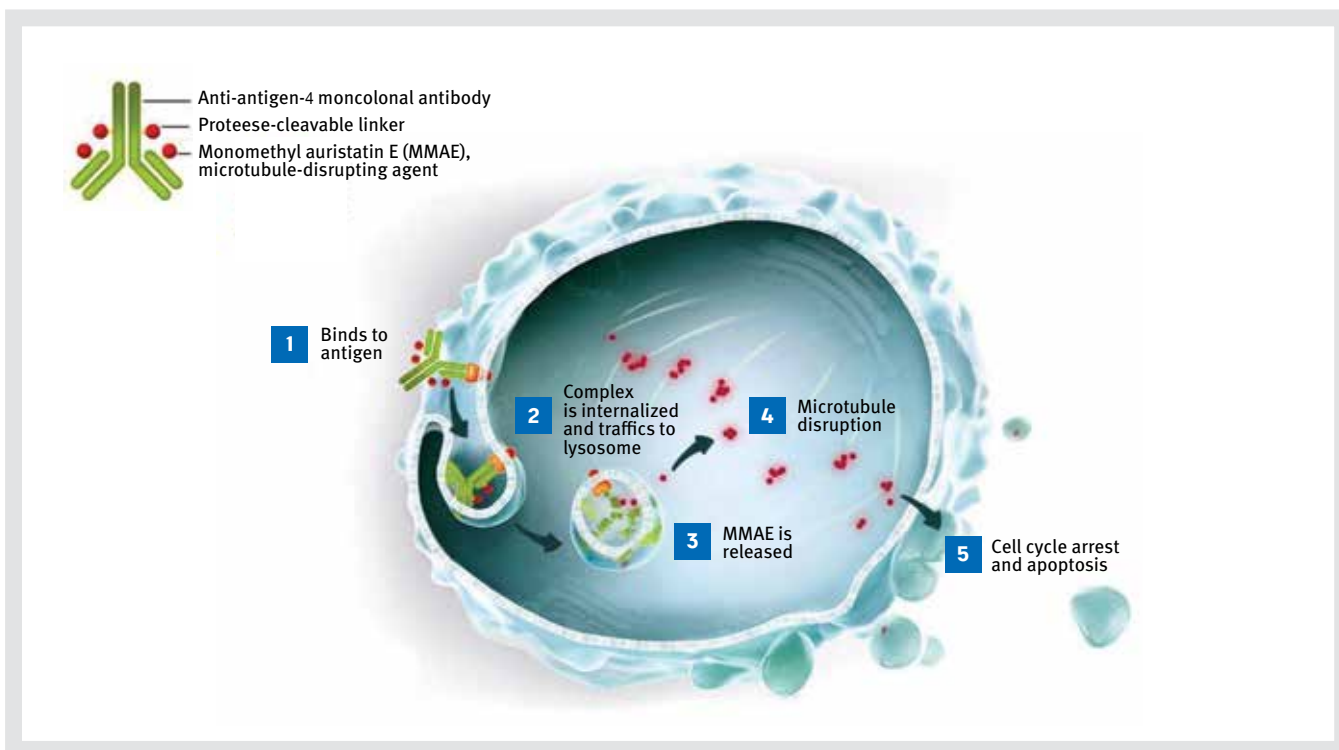
טיפול מוכוון מטרה בסרטן כיס שתן גרורתי

אפשרות מובילה כיום בטיפול בקו ראשון במחלה גרורתית ניתנת במשלב תרופה חדשנית מסוג ADC – Antibody–drug conjugates, EV (Enfortumab vedotin = PADCEV), תרופה פורצת דרך בתחום סרטן כיס השתן המשלבת כבר בקו ראשון אימונותרפיה, (P) Pembrolizumab. EV היא כימותרפיה מצומדת נוגדן המורכבת מנוגדנים כנגד נקטין-4 (nectin-4), אשר מצומדים לכימותרפיה ממשפחת הטקסנים, MMAE (monomethyl aurostatin E), המעכבת בתורה את המיקרוטובולים ובכך פוגעת בחלוקת התא הבלתי מבוקרת בתהליך הממאיר. הנוגדן מתחבר לתאים המבטאים את הנקטין-4, חלבון טרנסממברנלי המבוטא ביתר על פני תאי סרטן אורוליאלי באופן דומיננטי. עם ההתחברות אל נקטין-4, הנוגדן המצומד עובר אינטרנליזציה אל תוך התא וכך מגביר את ריכוז הכימותרפיה בתוך התא הסרטני לעומת שאר תאי הגוף. בתהליך זה נוצרים אנטיגנים רבים המעוררים את התגובה האימונית ללא קשר לביטוי PDL-1 בתאים ומכאן שילוב EV עם אימונותרפיה (תמונה מס' 3).

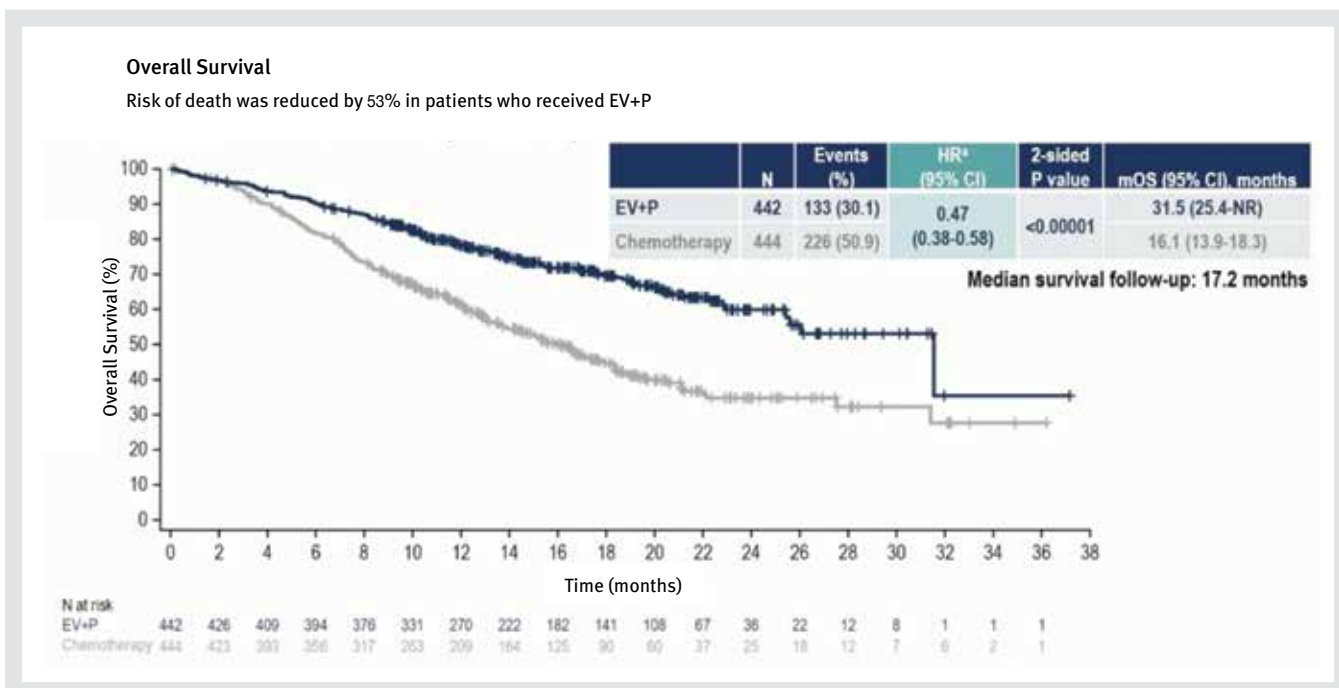
EV ניתן בעירוי שבועי ואחת לשלושה שבועות משולב גם (P) Pembrolizumab. תופעות הלוואי לרוב ניתנות לניהול וכוללות פריחה, חולשה, נזירות, חולשה, עלייה בערכי סוכר נשירת סוכרת ובחילות. תופעות אלו משתפרות לרוב עם הפחתת מינון או הפסקות הטיפול. תופעות הלוואי של אימונותרפיה מוכרות ומטופלות בהתאם.

עד כה מס' מחקרים ביססו את הטיפול ב-EV כטיפול בודד בקווי טיפול מתקדמים במחלה גרורתית, והובילו לאישור הרשויות של טיפול

תמונה 3. מנגנון הפעולה של EV: **1.** היקשרות לאנטיגן נקטין-4 על פני שטח התא הסרטני **2.** הקומפלקס של הנוגדן והאנטיגן עובר אינטרליזציה אל התא ומועבר לליזוזום **3.** פירוק הקומפלקס גורם לשחרור הכימותרפיה MMAE **4.** MMAE מפריע לתנועות המיקרוטובולים **5.** מחזור התא נעצר ומתרחש אפופטוזיס



תמונה 4. EV + P 302 study OS data. Powels MK3475 ESMO 2023



IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER

SET A COURSE FOR LONGER SURVIVAL

WITH PADCEV™ VS INVESTIGATOR-CHOICE CHEMOTHERAPY

An innovative Nectin-4–targeted treatment, **PADCEV extended mOS to 12.9 months** in patients who previously received platinum-containing chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor vs investigator-choice chemotherapy (mOS, 12.9 vs 9 months; HR for death=0.70, 95% CI: 0.56–0.89; P=0.001).^{1,2}



INDICATION

Padcev™ is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who:

- have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting, or
- are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and have previously received a PD-1/PD-L1 inhibitor.*¹

PADCEV™ (enfortumab vedotin) Prescribing Information

CI – confidence interval; HR – hazard ratio; LA – locally advanced; mOS – median overall survival; mUC – metastatic urothelial carcinoma; PD-1 – programmed death-1; PD-L1 – programmed death-ligand 1

References: 1. PADCEV™ Summary of Product Characteristics 2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125–1135.

For Padcev full prescribing information please refer to the approved physician leaflet

Padcev 20mg

<https://israelidrug.health.gov.il/#!/medDetails/167%2037%2036604%2000>

Padcev 30mg

<https://israelidrug.health.gov.il/#!/medDetails/167%2038%2036605%2000>

Padcev™ (Enfortumab Vedotin) 20mg and 30mg mg powder for concentrate for solution for infusion is available on medical prescription only.

Any suspected adverse event should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form: <https://sideeffects.health.gov.il/>

Adverse events may also be reported to Astellas Pharma International B.V: Pharmacovigilance.IL@astellas.com

Further information available upon request from: Astellas Pharma International B.V., Israel

Date of issue aPI: November 2021

 **PADCEV™**
enfortumab vedotin
Injection for IV infusion 20 mg & 30 mg vials



© 2021 Astellas Pharma Europe Ltd. All rights reserved.

ENF_2022_0029_IL Date of Preparation June 2022

PADCEV and the PADCEV device are trademarks jointly owned by Agensys, Inc., and Seagen Inc. Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Ltd.

של Pembrolizumab ו-Enfortumab Vedotin מציג תוצאות מובילות בקו ראשון, במיוחד לאור שיעור התגובה הגבוה והישרדות יוצאת דופן בכלל קבוצות החולים. עם זאת, במידה שאין אפשרות להתחיל טיפול זה, קיימות חלופות הכוללות טיפול משולב ציספלטין גמזר עם ניבולומאב או טיפול בפלטינום וגמזר והמשך טיפול אחזקה באבלומאב בחולים ללא התקדמות תחת טיפול זה. יש חשיבות מכרעת לכלול את המשלבים החדשים בסל התרופות 2025. ●

המאמר בחסות בלתי תלויה של חברת אסטלס

מטופלים עם מחלה מסכנת חיים כבר בקו הראשון של הטיפול וללא קשר לביטוי של חלבונים תאיים או התאמה לטיפול בציספלטין לעומת קרבופלטין. בכנס ESMO 24 הוצגו נתונים נוספים מאוד מעודדים עבור הקבוצה הראשונה שטופלה במשלב זה. במעקב ארוך טווח של חמש שנים, כ-40% מהחולים עדיין חיים וללא התקדמות מחלה וכן ללא טיפול.

סיכום

הטיפולים החדשים מציעים מגוון אפשרויות טיפול לחולים בסרטן כיס השתן הגרורתי. שילוב

זה לאור יתרון בהישרדות לעומת טיפול מקובל בכימותרפיה נוספת בקו מתקדם. עם זאת, למרות היתרון הברור בהישרדות החולים לעומת הקיים בקו מתקדם, טרם הוכללה תרופה זאת בסל התרופות בישראל.

כעת, עם פרסום מחקר EV 302 שהקדים את הטיפול לקו ראשון, נבחן המשלב של EV+P לעומת כימותרפיה מקובלת ב-866 חולים עם סרטן אורוליתאלי גרורתי, לעומת כימותרפיה בפלטינום וגמזר. הטיפול במשלב EV+P שיפר והכפיל את כל המדרים שנבחנו, הן את התגובה לטיפול, תגובה מלאה (CR), משך התגובה והישרדות החציונית של המטופלים. זמן ההישרדות החציונית עלה ל-31.5 חודשים לעומת 16.1 חודשים. התגובה לטיפול מוקדמת ובמרבית החולים נצפתה כבר בהרמייה הראשונה לצד שיפור קליני מהיר (תמונה מס' 4).

מספר פרסומי המשך, כולל עדכונים מכנס ESMO 2024, תומכים ביתרון גורף של משלב זה בכל תת הקבוצות שנבדקו, ללא קשר לביטוי PDL-1 או ביטוי של הקולטנים LIGAND-4. NECTIN4. בקבוצת המחקר נצפה גם יתרון במדדי איכות החיים.

משלב זה נבחן היום באופן רחב במספר מחקרים קליניים, כולל בשלבים טרום ניתוחיים (ניאואדג'ובנטים). זהו הטיפול המוביל עבור

ספרות:

1. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. T. Powles, S.H. Park, E. Voog, C. Caserta, B.P. Valderrama
2. N Engl J Med 2020;383:1218-30. September 18, 2020.
3. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up
4. Thomas Powles et al. J Clin Oncol. 2023 Jul 1;41(19):3486-3492.
5. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. van der Heijden MS et al. N Engl J Med. CheckMate 901 Trial 2023;389:1778-1789.
6. Characterization of complete responders to nivolumab + gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-cisplatin alone and patients with lymph node only metastatic urothelial carcinoma from the CheckMate 901 trial. Matthew D. Galsky et al. ASCO 2024 abstract #4509.
7. EV-201: Results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. Petrylak, Balar, O'Donnell, et al. Journal of Clinical Oncology 37, no. 18_suppl (June 20, 2019) 4505-4505. Suppl.LBA4505.
8. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. Thomas Powles et al
9. N Engl J Med 2024; March 6, 2024
10. Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). onathan E. Rosenberg. 1968 Poster ESMO 2024.

טרלטמאב לטיפול בסרטן ריאה של תאים קטנים (SCLC)

ראיון עם פרופ' אלונה זר, מנהלת אונקולוגיה רפואית באגף האונקולוגי, המרכז הרפואי רמב"ם

Small cell lung cancer (SCLC)



סרטן ריאה של תאים קטנים הוא תת סוג אגרסיבי של סרטן ריאות המהווה 13%-15% מכלל גידולי הריאה. הגידול מתפתח כמעט אך ורק במעשנים ולמרות שאינו שכיח, הוא מהווה את סיבת המוות השכיח ביותר בשכיחותה מכלל סוגי הסרטן. בארץ מאובחנים בשנה כ-350 חולים חדשים בשנה.

כיצד מסווגים גידולי SCLC?

פרופ' אלונה זר: "בשונה מגידולי non-SCLC (NSCLC) מקובל לסווג את גידולי ה-SCLC למחלה בשלב מוגבל (limited stage) או למחלה בשלבים מתקדמים (extensive stage). כ-70% מהחולים מאובחנים בשלב המתקדם כאשר המחלה היא למעשה כמעט לא בת ריפוי. שרירות החולים לחמש שנים נמוכה מאוד ועומדת על 5%-10% במחלה ללא גרורות ועל 1%-2% במחלה גרורתית. חשוב לציין כי כ-60%-70% מהחולים יפתחו גרורות מוחיות."

אילו טיפולים היו קיימים עד לאחרונה לחולי SCLC?

"בניגוד לגידולי NSCLC, שבהם חלו התפתחויות טיפוליות רבות עם כניסתן לשימוש של תרופות ממשפחת האימונותרפיה, הטיפולים הקיימים כיום ב-SCLC מוגבלים מאוד. במחלה ממוקמת, קו הטיפול הראשון כולל כימותרפיה מבוססת פלטינום עם הקרנות ובמחלה מתקדמת הטיפול כולל כימותרפיה מבוססת פלטינום, עם או בלי מעכבי PD-L1, כגון atezolizumab או durvalumab, אשר אושרו בארץ אך אינם כלולים בסל הבריאות להתוויה זו. למרבה הצער, למרות תגובה ראשונית טובה, 80% מחולי המחלה המקומית וכמעט כל חולי המחלה המתקדמת מפתחים עמידות לטיפול ומחלתם מתקדמת בשנה הראשונה לאחר הטיפול. "היעילות המוגבלת של אימונותרפיה בחולי SCLC מוסברת בחלקה על ידי העובדה כי תאי הגידול 'מסתירים' את החלבונים האימוניים שכנגדם האימונותרפיה פועלת, ותאי ה-T שאמורים לתקוף את הגידול לא מזהים אותו. הטיפולים הקיימים בקו שני מוגבלים מאוד וכוללים שתי כימותרפיות עם יעילות מוגבלת ומשך תגובה קצר."

איזה טיפול חדשני קיים עבור חולי SCLC?

"בחודש מאי 2024, מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) אישר את השימוש בתרופה טרלטמאב לטיפול בחולי SCLC אשר קיבלו קו טיפול קודם. אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר הפאזה 2, Dellphi-301, שפורסם בכתב העת New England Journal of Medicine⁽¹⁾."

מהו מנגנון התרופה טרלטמאב?

"טרלטמאב היא תרופה מסוג Bispecific T-cell engager (BiTE). למולקולה של התרופה יש שני צדדים אשר קושרים באופן ספציפי שני חלבונים שונים. בצד אחד היא קושרת את חלבון DLL3 הקשור למסלול העברת האותות, NOTCH, ואשר מתבטא על גבי (רוב) התאים הסרטניים מסוג SCLC, ובצד השני היא קושרת חלבון CD3 אשר מתבטא ומאפיין תאי T אשר שייכים למערכת החיסון. על ידי מנגנון הפעולה הזה תאי ה-T נקשרים לתאי הגידול ומובילים להרס שלהם. חשוב לציין כי חלבון ה-DLL3 אינו מבוטא כמעט כלל ברקמות בריאות ועל כן ההרס התאי מכוון לתאי הגידול."

על אילו מחקרים מתבסס אישור ה-FDA לטיפול בטרלטמאב?

"במחקר ה-Dellphi-301 השתתפו 220 חולים עם SCLC אשר קיבלו קווי טיפול קודמים (חציון של שני קווים טיפול). הטיפול ניתן כל שבועיים במינון של 10 או 100 מ"ג תוך ורידית והתוצא העיקרי שנבדק היה שיעור התגובה האובייקטיבית. "תוצאות המחקר הדגימו כי תגובה אובייקטיבית התרחשה ב-40% מהחולים בקבוצת שקיבלה מינון של 10 מ"ג וב-32% בקבוצה שקיבלה מינון של 100 מ"ג. בקרב החולים שהגיבו, משך התגובה היה לפחות שישה חודשים. חציון השרידות ללא התקדמות מחלה היה 4.9 חודשים בקבוצת ה-10 מ"ג ו-3.9 חודשים בקבוצת ה-100 מ"ג. בתום תשעה חודשי מעקב, 66%-68% מהחולים נותרו בחיים והשרידות הכוללת החציונית עמדה על 14 חודשים. בערכון שפורסם לאחרונה בכנס WCLC, חציון משך ההישרדות הכוללת עמד על 15.2 חודשים."

"בהיבט בטיחות, לתרופה פרופיל בטיחות גבוה אך היא מאופיינת בתופעת לוואי ייחודית – תסמונת שחרור ציטוקינים (cytokine release syndrome – CRS). תופעה זו מאופיינת בחום, תת לחץ דם ודסטורציה. במחקר הודגם כי 51% מהחולים בקבוצת ה-10 מ"ג ו-61% מהחולים בקבוצת ה-100 מ"ג פיתחו CRS אך רוב המקרים היו קלים בדרגה 1-2. רוב מקרי ה-CRS אירעו בקורס הטיפול הראשון והשני. פחות מ-10% מהחולים נזקקו לטיפול עם טוסיליומאב כתוצאה מה-CRS. תופעת לוואי ייחודית נוספת היא Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). זוהי מעין אנצפלופתיה אשר התרחשו בשיעור נמוך של החולים (5% בקבוצת ה-10 מ"ג ו-10% מהחולים בקבוצת ה-100 מ"ג)."

"בהיבט איכות חיים, מטופלים אשר קיבלו טרלטמאב דיווחו על שיפור באיכות חיים גלובלית, שיפור בכאבים בחזה, בדיספנאה ובשיעור."

האם יש לך ניסיון קליני בשימוש התרופה?

"השתתפנו במחקרים עם טרלטמאב ויש חולים תחת טיפולי שעדיין מקבלים את התרופה. חולים אלה נמצאים תחת טיפול מעל שנה עם תגובות טובות ופרופיל בטיחות גבוה. עם הזמן למדנו לזהות את תופעות הלוואי ולנהל אותן בצורה יעילה. "אין ספק כי התרופה מראה סיגנל ראשוני מרשים של יעילות במחלה שכיום שאין לה קו טיפול שלישי וגם בטיפולי קו שני לא נצפו תגובות טובות כמו תחת הטיפול בטרלטמאב. חשוב לציין כי למרות סיגנל חיובי, עדיין מדובר בתרופה חדשה ללא זמן מעקב ארוך טווח, ללא הוכחת יעילות בטיפול בגרורות מוחיות וללא מחקרים מבוקרי איננו או טיפול הבחירה אשר בדקו את יעילותה. כמו כן, חשוב להכיר את פרופיל הבטיחות הייחודי של התרופה."

הכתבה בחסות חברת מדיסון פארמה, ללא מעורבות בתכנים

ספרות:

1. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2307980>

המשלב החדש לטיפול בסרטן ריאות מתקדם חיובי לשינוי מולקולרי מסוג EGFR

ד"ר עופר רותם, אחראי המרפאה לאונקולוגיה של גידולי בית החזה, רופא בכיר ביחידה לאונקולוגיה של השד – מרכז דוידוף לטיפול ולמחקר מחלות הסרטן, המרכז הרפואי רבין



סרטן הריאות הוא השני בשכיחותו בקרב מחלות הסרטן באוכלוסיה המערבית (לאחר סרטן הערמונית בגברים וסרטן השד בנשים) ומהווה כ-12% מכלל אבחוני הסרטן החדשים, מספר השווה למעל 236 אלף חולי סרטן ריאות חדשים בארה"ב לשנת 2022⁽¹⁾. הסיכוי לחלות במהלך החיים בסרטן ריאות הוא 1 ל-15 בגברים ו-1 ל-17 בנשים, כאשר עישון מהווה את גורם הסיכון העיקרי ורוב המאובחנים עם סרטן הריאות הם מעשנים פעילים או שעישנו בעבר. בישראל, סרטן הריאות הינו השני בשכיחותו בגברים יהודים עם כ-12% מקרים בשנה, השכיח ביותר בגברים ערבים – כ-20% מקרים בשנה, ומעט פחות נפוץ בנשים – 8% בקרב יהודיות ו-4% בקרב ערביות⁽²⁾, ובסך הכל כ-2,693 מטופלים חדשים בשנה עם סרטן ריאה⁽³⁾.

טיפול בסרטן ריאה מתקדם

הגישה הטיפולית לסרטן ריאות מורכבת ומנוהלת על ידי צוות רב תחומי של אונקולוגים, פולמונולוגים, כירורגים, פתולוגים ורופאי דימות. במחלה מתקדמת אשר אינה נתיחה, הטיפול נבחר לאחר ביצוע בדיקה מולקולרית מתקדמת הנקראת next generation sequencing וכוללת ריצוף של גנים בתוך רקמת הגידול. ריצוף זה מאפשר להכיר אילו שינויים קרו בתוך תאי הגידול עם התפתחותו, והאם ניתן לטפל בהם ישירות. מדובר בגישה שהתפתחה בשנים האחרונות והראתה שיפור הישרדותי משמעותי.

פגמים בגן EGFR

אחד השינויים הנפוצים ביותר בתאי הגידול קשור לגן שבונה חלבון EGFR (epidermal growth factor receptor). זהו קולטן אשר מצוי על גבי מעטפת תאים מסוימים בגוף והוא משרד לגרעין התא האם לגדול או לעצור. בכ-17% מכלל חולי סרטן הריאות מסוג תאים שאינם קטנים (NSCLC) גן זה יהיה פגום, בין אם על ידי מוטציה שקרתה בו

הצורך הרפואי

בטיפול ב-TKIs מדורות ראשונים, לרוב המחלה היתה מתקדמת לאחר 10-12 חודשים ובחולים המטופלים ב-Osimertinib יש התקדמות מחלה לאחר זמן חציני של 1.5 שנים. עם זאת ולמרות היעילות הגבוהה של TKI's מהדור השלישי (Osimertinib) במטופלים עם מוטציות נפוצות ב-EGFR (Exon 19 deletion, Exon 21 L858R), כלל המטופלים יפתחו עמידות לטיפול ומחלתם תתקדם. כיום, אין טיפולים ממוקדים לחולים שמחלתם התקדמה על Osimertinib והם נותרים עם אפשרויות טיפול מוגבלות ובעיקרן טיפול בכימותרפיה מבוססת פלטינום (double platinum)⁽⁴⁻⁵⁾.

ובין אם על ידי מקטע שנמחק בו, וכתוצאה מכך ייווצר מסלול בתוך התא עם פוטנציאל לגרילה בלתי מרוסנת. אחת ההתפתחויות המשמעותיות בטיפול בסרטן ריאות קרתה עם פיתוח תרופות ביולוגיות החוסמות את מסלול ה-EGFR ונקראות מעכבי טירוזין קינאז (TKIs) כנגד EGFR. כיום יש כבר דור שלישי של תרופות אלו, המדגימות הארכת הישרדות מעל שלוש שנים⁽³⁾. שכיחות סרטן NSCLC חיובי לשינוי מולקולרי מסוג EGFR נעה בין 15% ל-40% מכלל גידולי ה-NSCLC. מוטציות בגן זה נפוצות יותר באוכלוסיה מזרח אסיאתית.

תמונה 1. צילום רנטגן לגילוי סרטן ריאות. אילוסטרציה: שאטרסטוק



בנוסף, לצערנו, כ-10% מקרב המטופלים הנ"ל, עם שינוי ב-EGFR ופחות מ-1% מכלל חולי סרטן הריאות, השינוי הוא מסוג מוטציות הוספה באקסון 20, אתר ייחודי בתוך הגן אשר מקנה לגידול עמידות בפני טיפולים מסוג TKIs. מאחר שהגידול עמיד לתרופות המוכרות החוסמות EGFR, הטיפול המקובל עד כה בקו הראשון הוא באמצעות כימותרפיה על בסיס פלטינום, אך טיפול זה נותן שיעור תגובה כוללת (כלומר הקטנה של 30% ומעלה בגידול) של כ-15%, עם הישרדות כוללת של כשנה ורבע בלבד⁶.

טיפול חדש כנגד מסלול EGFR

על מנת לחסום את המסלול הייחודי הזה וכדי להתמודד עם עמידות לטיפול ב-TKIs פותח טיפול חדש מסוג נוגדן כפול כנגד חלבון EGFR וחלבון MET בשם Rybrent (amivantamab-vmjw). מחקר CHRISALIS, המחקר הראשון שפורסם בנושא, הדגים כי הטיפול ב-Rybrent עבור מטופלים עם שינוי גנומי בגן EGFR מסוג הוספה באקסון 20 משפר דרמטית את תוצאות הטיפול במטופלים לאחר טיפול קודם בכימותרפיה מבוססת פלטינום.

Rybrent הדגים במחקר שיעור תגובה כולל של 43% – יעילות שנצפתה בכלל תת הקבוצות שנבדקו, ובנוסף, כ-41% מהמטופלים היו עם מחלה יציבה, כלומר רק כ-16% מהמטופלים לא הגיבו לטיפול. שיעור ההישרדות עד התקדמות מחלה או תמותה עמד על 8.3 חודשים ושיעור ההישרדות הכוללת החצינית היה 22.8 חודשים⁽⁶⁻⁷⁾. על סמך תוצאות אלו, התרופה קיבלה אישור FDA בהתוויה זו ונרשמה במאגר התרופות הישראלי.

בשנת 2023 פורסם בכנס ESMO מחקר הפאזה 3 PAPILLON אשר בחן את משלב Rybrent יחד עם כימותרפיה למטופלים בקו הראשון. תוצאות המחקר הראו כי הטיפול בכימותרפיה בשילוב Rybrent הפחית את הסיכון להתקדמות מחלה או תמותה (PFS) ב-60%, מ-6.7 חודשים על כימותרפיה ל-11.4 חודשים על המשלב. בנוסף, 72% מהמטופלים ב-Rybrent + Chemo היו בחיים לאחר 24 חודשים וזאת בהשוואה ל-54% מהמטופלים בורע הביקורת⁹. מסקנת החוקרים במחקר ה-PAPILLON היתה שהמשלב Rybrent וכימותרפיה מהווה את הסטנדרט הטיפולי החדש בקו ראשון בסרטן ריאות מתקדם מסוג NSCLC EGFR עם מוטציות באקסון 2. למעשה, עבו חולים אלה, Rybrent היא אופציה טיפולית יעילה יחידה.

במהלך כנס ESMO פורסם גם מחקר MARIPOSA-2, מחקר פאזה 3 אשר בחן את המשלב Chemo + Rybrent בקו הטיפול השני למטופלים עם מוטציות נפוצות ב-EGFR אשר מחלתם התקדמה על טיפול ב-Osimertinib (טגריסו). מחקר זה הדגים כי הטיפול ב-Rybrent + Chemo הוריד את הסיכון להתקדמות מחלה או תמותה (PFS) ב-52%. בנוסף, נצפתה ירידה של 45% בסיכון להתפתחות מחלה מוחית.

תופעות הלוואי העיקריות של הטיפול היו תגובות לעירורי המתפתחות בכ-50% מהמשתתפים ובעיקר בסכבי הטיפול הראשון והשני. תגובות אלו יכולות להיות לעתים קשות, עד כדי אנפילקסיס, ומצריכות טיפול מקדים עם סטרואידים⁽¹⁰⁾. כיום נמצא בפיתוח Rybrent הניתנת תת עורית. דרך מתן זו מפחיתה את שיעור וחומרת התגובות לעירורי וייתכן שהיא אף מגבירה את יעילות הטיפול לעומת טיפול תוך ורידי.

מסקנת החוקרים במחקר ה-MARIPOSA-2 היתה שהמשלבים של Rybrent + כימותרפיה הם המשלבים הראשונים אשר הדגימו שיפור ב-PFS לעומת כימותרפיה בלבד בחולים לאחר התקדמות על טגריסו. בעקבות פרסומים אלה, שתי ההתוויות נכנסו להנחיות ה-NCCN לטיפול בסרטן הריאה בסטטוס category 1, preferred.

סטטוס רישום בעולם והנחיות בינלאומיות

הטיפול ב-Rybrent מאושר במינהל המזון ותרופות האמריקאי (FDA) ובאירופה משנת

2021 עבור מטופלי סרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC עם שינוי גנומי מסוג הוספה ב-EGFR Exon 20ins כטיפול בקו שני לאחר כימותרפיה מבוססת פלטינום.

המשלב Chemo + Rybrent מאושר על ידי ה-FDA ממרץ 2024 בקו הראשון לחולים עם EGFR Exon 20 insertion ונמצא בתהליכי אישור סופיים ב-EMA, המשלב Chemo + Rybrent בקו השני למטופלים עם מוטציות נפוצות ב-EGFR, לאחר התקדמות על טגריסו, נמצא בתהליכי רישום ב-FDA וב-EMA.

ניסיון בטיפול עם Rybrent

בשנים האחרונות טיפול עם Rybrent כמוותרפיה במספר חולים עם מוטציות באקסון 20. מדובר בחולים שאלמלא התרופה, לא היו להם אופציות טיפוליות אחרות אחרי כימותרפיה מבוססת פלטינום. שני מטופלים שלי מקבלים את הטיפול והם נמצאים ברמיסה מעל שנה עם סבילות טובה של הטיפול. מטופל אחד עם מחלה ממושטת החל לקבל את הטיפול לאחרונה ואני מקווה שתורגם תגובה טובה לטיפול. בנוסף, מטופלת שלי מקבלת Rybrent במסגרת מחקר יחד עם תרופות ביולוגיות אחרות ומחלתה נשלטת כבר מעל שנתיים עם התפתחות תופעות לוואי קלות יחסית. ●

המאמר בחסות חברת – Johnson & Johnson Israel J-C Health care Ltd

מפרטים:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708
2. <https://www.gov.il/he/departments/news/06022022-01>
3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(4):340-50
5. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2022;33(5):466-87
6. Vyse S, Huang PH. Amivantamab for the treatment of EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2022 Jan;22(1):3-16. doi: 10.1080/14737140.2022.2016397
7. Park K, Haura EB, Leighl NB et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol 2021 Oct 20;39(30):3391-3402. doi: 10.1200/JCO.21.00662. Epub 2021 Aug 2
8. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress/stable-disease-sd-on-amivantamab-in-post-platinum-epidermal-growth-factor-receptor-egfr-exon-20-insertion-exon20ins-mutated-non-small-cell-lu>
9. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. N Engl J Med. 2023;389(22):2039-2051. doi:10.1056/NEJMoa2306441
10. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024;35(1):77-90. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.117

הבשורה הפריאופרטיבית: הגישה החדשה לטיפול בסרטן ריאה בשלבי מחלה מוקדמים

ד"ר מיה גוטפריד, מנהלת מכון אונקולוגי, המרכז הרפואי מאיר



סרטן הריאה הוא אחד מסוגי הסרטן השכיחים ביותר וגורם תמותה מוביל בקרב כל סוגי הסרטן. סרטן הריאה נחלק לשתי קבוצות: תאים לא קטנים, או בשמו המדעי NSCLC, ואילו כ-15% מאובחנים עם סרטן הריאה מסוג תאים קטנים, SCLC. בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית באבחון מוקדם ובטיפול בשלבים הראשונים של סרטן ריאה מסוג NSCLC, מה שהוביל לשיפור בתוצאות הטיפול, בסיכוי ההחלמה וההישרדות של החולים. היסטורית, הטיפול בסרטן ריאה בשלבים מוקדמים התבסס בעיקר על ניתוח להסרת הגידול. הניתוח נחשב לאפשרות הטיפולית היחידה

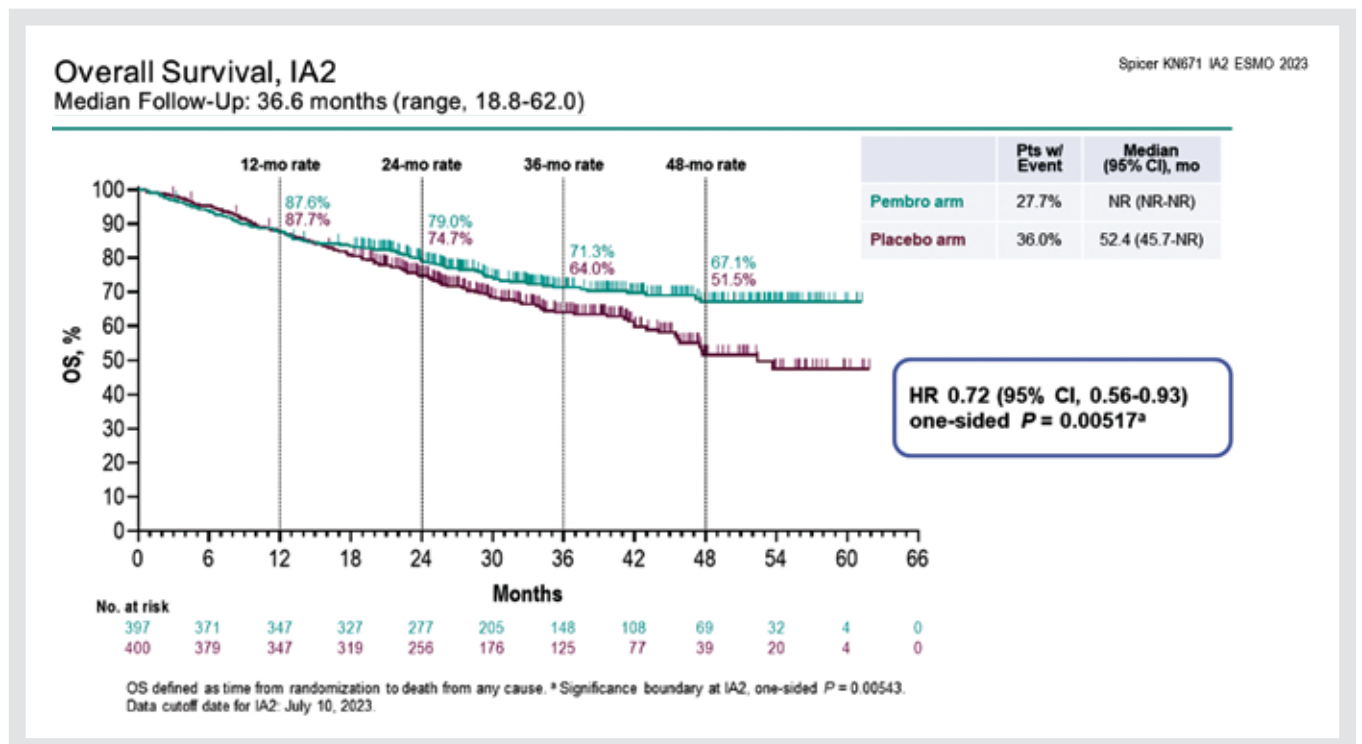
שמציעה סיכוי לריפוי. עם זאת, גם לאחר ניתוח מוצלח, אחוזי ההישנות של המחלה היו גבוהים. בשנות האלפיים טיפול כימי משלים אחרי ניתוח הפך לסטנדרט טיפולי. טיפול טרום ניתוחי ברוב העולם כלל כימותרפיה בלבד ובחלק מהמדינות טיפול טרום ניתוחי כלל משלב של כימותרפיה וקרינה שהובילו לשיפור מועט באחוזי ההחלמה. המהפכה האמיתית בטיפול בסרטן הריאה חלה עם כניסתן של תרופות ממוקדות מטרה וטיפול אימונותרפי לפני כעשור. טיפולים אלה שינו את הפרדיגמה הטיפולית בשלב מחלה מפותש ובשלב מחלה מתקדם מקומית לא נתיח. בשנים האחרונות נבחנו טיפולים אלה בשלבים מוקדמים של המחלה. מחקרים חדשניים, כמו מחקר KEYNOTE-671,

מובילים את הדרך לעידן חדש בטיפול במחלה זו. במאמר זה נסקור את החידושים האחרונים בטיפול בסרטן ריאה בשלבים מוקדמים, תוך התמקדות בגישות של טיפול טרום ניתוחי, טיפול לאחר ניתוח וטיפול פריאופרטיבי המשלב אימונותרפיה. נבחן את ההתפתחויות מהעבר ועד ההווה ונציץ אל העתיד המבטיח של תחום זה.

הגישה הטיפולית בעבר

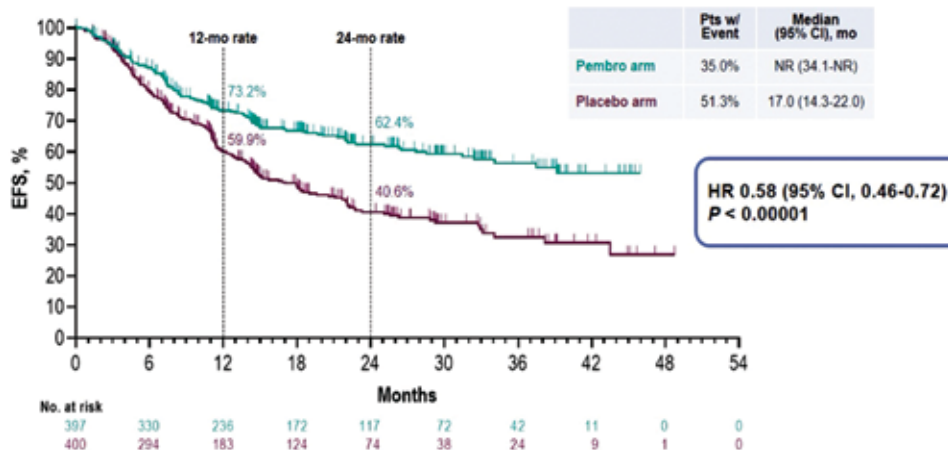
הטיפול המסורתי בסרטן ריאה בשלבים מוקדמים התבסס בעיקר על שלושה אפיקים עיקריים: ניתוח, כימותרפיה והקרנות. כל אחד מאלה שיחק תפקיד חשוב בניהול המחלה, אך גם היו להם מגבלות משמעותיות. ההניתוח נחשב לטיפול העיקרי

תרשים 1. מחקר KEYNOTE-671 – נתוני הישרדות לאחר 36.6 חודשי מעקב



Wakelee KN671 ASCO 2023

Event-Free Survival



EFS defined as time from randomization to first occurrence of local progression precluding planned surgery, unresectable tumor, progression or recurrence per RECIST v1.1 by investigator assessment, or death from any cause. Data cutoff date for (A1) July 29, 2022 (median follow-up: 25.2 mo [range: 7.5-50.6]).

אחרי טיפול כימי או ללא, כאשר המחקר הראה ירידה משמעותית בסיכון להישנות מחלה ר-DFS, מה שהופך אותו לכלי חיוני למטופלים עם מוטציה ב-EGFR בשלבים מוקדמים. גם טיפול זה הפך סטנדרט טיפולי אחרי ניתוח.

טיפול משלים נוסף הוא אלקטיניב (Alectinib). תוצאות מחקר ALINA, שבחן את השפעת היעילות והבטיחות של המולקולה כטיפול אדג'ובנטי למטופלי סרטן ריאה הנושאים מוטציה בגן ALK אחרי ניתוח וללא טיפול כימי משלים, הראו הארכה משמעותית בהישרדות של המטופלים שקיבלו אלקטיניב לעומת טיפול כימי סטנדרטי.

הטיפול הפריאופרטיבי

הטיפול הפריאופרטיבי מתייחס לגישה המשלבת טיפול לפני ואחרי הניתוח. גישה זו מהווה את אחד החידושים המשמעותיים ביותר בטיפול בסרטן ריאה בשלבים מוקדמים, ומטרתה למקסם את יעילות הטיפול הכוללת. הטיפול הפריאופרטיבי מהווה אבן דרך חדשה נוספת בטיפול בחולי סרטן ריאה בשלבים המוקדמים.

במחקר KEYNOTE-671, פמברוליזומאב ניתן בשילוב עם כימותרפיה מבוססת פלטינום כטיפול קדם ניתוחי (נאודג'ובנטי), ארבעה מחזורי טיפול, ניתוח למטופלים, ולאחר מכן פמברוליזומאב מונותרפיה כטיפול משלים (אדג'ובנטי) במטופלים

אחד החידושים המשמעותיים הוא שילוב אימונותרפיה עם טיפול כימי כטיפול טרום ניתוחי – ניבולומאב (Nivolumab), כפי שהודגם במחקר CHECKMATE 816. שלושה מחזורי טיפול ניתנו למטופלים שלא התקדמו לכריתה כירורגית. הטיפול הראה תגובה פתולוגית מלאה גבוהה לעומת הטיפול הסטנדרטי שהינו טיפול כימי בלבד. עדיין לא פורסמו נתוני הישרדות.

הטיפול האדג'ובנטי (לאחר ניתוח)

מטרת הטיפול האדג'ובנטי, אשר ניתן לאחר הניתוח, הוא להשמיד את התאים הסרטניים המיקרוסקופיים ולהפחית את הסיכון להישנות המחלה. בשנים האחרונות חלו התפתחויות משמעותיות בתחום זה, עם הכנסת הטיפולים האימונותרפיים. תרופות כמו פמברוליזומאב (Pembrolizumab) במחקר KEYNOTE-091 ואטזוליזומאב (Atezolizumab) במחקר, IMPOWER-010 הראו תוצאות מבטיחות. היתרון בטיפול הוא שיפור משמעותי בהישרדות; קרי אחוזי ריפוי מחלה גבוהים יותר ופרופיל תופעות לוואי נסבל.

טיפול משלים באימונותרפיה הפך סטנדרט טיפולי.

טיפול משלים נוסף אחרי ניתוח הוא טגריסו (Osimertinib). במחקר ADAURA טגריסו הוכיח יעילות כטיפול אדג'ובנטי בשלבי מחלה מוקדמים

המקובל בסרטן ריאה בשלבים מוקדמים. מטרתו היתה להסיר את כל הרקמה הסרטנית, יחד עם שוליים בריאים ובלוטות לימפה סמוכות. סוגי הניתוחים כללו לובקטומיה (הסרת אונה שלמה של הריאה) או פנאומונקטומיה (הסרת ריאה שלמה). במקרים של ניתוח, היתרון הוא הסרה מלאה של הגידול, כאשר יש לשקלל סיכויי תמותה ותחלואה בכל מטופל.

טיפול כימי משלים לאחר ניתוח או טיפול כימי טרום ניתוח, אמור להכחיד את התאים הסרטניים שנותרו לאחר הניתוח, או להקטין את הגידול לפני הניתוח, בהתאמה. במקרים אלה, מגדילים את סיכויי ההישרדות ומפחיתים סיכון להישנות מחלה באחוזים בודדים.

כאמור, שיעורי ההישרדות לטווח ארוך נותרו נמוכים יחסית, עם שיעורי הישרדות של כ-25%-70% לאחר חמש שנים בשלבים מוקדמים של המחלה ולכן נבחנו בעשור האחרון חלופות טיפוליות חדשות.

הטיפול הניאודג'ובנטי (טרם ניתוח)

הטיפול הניאודג'ובנטי, עבר שינויים משמעותיים בשנים האחרונות. מטרתו העיקרית היא הקטנת הגידול לפני הניתוח והגדלת הסיכוי להסרה מלאה של הגידול. כמו כן, טיפול במיקרוגרורות.

לסיכום, הטיפול בחולים עם סרטן ריאה בשלב מוקדם עובר מהפכה משמעותית ונראה מבטיח, עם מגמות וכיווני מחקר חדשניים שצפויים לשפר עוד יותר את תוצאות הטיפול. למשל, רפואה מותאמת אישית, שימוש בפרופילים גנומיים ומולקולריים לבחירת הטיפול האופטימלי, מציאת ביומרקרים שינסו לחזות תגובה לאימונתרפיה ופיתוח אלגוריתמים מבוססי בינה מלאכותית לחיזוי תגובה לטיפול. ●

המאמר בחסות בלתי תלויה של חברת MSD וללא מעורבות בתכנים

לאירועים. כמו כן, הודגמו שיעור תגובה קלינית גבוה ופרופיל בטיחות טוב מה שמספק יתרון לאיכות חיי המטופלים. כיום, הטיפול הפריאופרטיבי עדיין אינו בסל התרופות. חולים נאלצים להיעזר בתוכניות הנגשה זמניות על מנת לקבל טיפולים אלה. מטרת הטיפול בשלבים מוקדמים היא לרפא יותר חולים. היום, לאור הפרסומים, אנו טרם יודעים איזו דרך היא הנכונה ביותר – ניאואדג'ובנט, אדג'ובנט או פריאופרטיב. כיוון שמטרתנו להשיג יתרון בהישרדות, נראה שהטיפול הפריאופרטיבי מאפשר הישרדות גם לאלה שלא השיגו תגובה פתולוגית מלאה.

ספרות:

- Cascone, T., Awad, M. M., Spicer, J. D., He, J., Lu, S., Sepesi, B., ... & Provencio Pulla, M. (2024). Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(19), 1756-1769.
- Heymach, John V., et al. "Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 389.18 (2023): 1672-1684.
- Felip, E., Altorki, N., Zhou, C., Csösz, T., Vynnychenko, I., Goloborodko, O., ... & Wakelee, H. (2021). Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 398(10308), 1344-1357.
- Garassino et al., Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *JCO* 42, 8012-8012(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8012
- Spicer, J., Wang, C., Tanaka, F., Saylors, G. B., Chen, K. N., Liberman, M., ... & Broderick, S. (2021). Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO)+ platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC).
- Spicer, J. D., Gao, S., Liberman, M., Kato, T., Tsuboi, M., Lee, S. H., ... & Wakelee, H. (2023). LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, 34, S1297-S1298.
- Tsuboi, M., Herbst, R. S., John, T., Kato, T., Majem, M., Grohé, C., ... & Wu, Y. L. (2023). Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 389(2), 137-147.
- Wakelee, H., Liberman, M., Kato, T., Tsuboi, M., Lee, S. H., Gao, S., ... & Spicer, J. D. (2023). Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 389(6), 491-503.
- Wu, Y. L., Dziadziuszko, R., Ahn, J. S., Barlesi, F., Nishio, M., Lee, D. H., ... & Solomon, B. J. (2024). Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(14), 1265-1276.

שהגידול בגודל 4 ס"מ ומעלה או מעורבות בלוטות לימפה) מסוג NSCLC. תוצאות המחקר הדגימו ירידה מובהקת סטטיסטית של 28% בסיכון למוות בזרוע הטיפול בפמברוליזומאב לעומת הפלסבו (תרשים מס' 1) ויתרון בהישרדות ללא אירועים (EFS) עם הפחתה של 42% בסיכון היחסי לאירועים (תרשים מס' 2).

כמו כן, אנליזות אקספלורטוריות של EFS לפי סטטוס mPR ו-pCR מחזקות את השילוב בין הפאזה הניאואדג'ובנטית לפאזה האדג'ובנטית ומראות יתרון משמעותי ב-EFS גם למי שלא השיג pCR\mPR. בהיבט של תופעות לוואי, המחקר מציג פרופיל בטיחות מוכר ואף השיג לאחרונה נתוני איכות חיים. המחקר מרגים יתרון מובהק בהישרדות אחרי שלוש שנים.

לצד מחקר זה פורסמו שתי עבודות נוספות במבנה מחקרי דומה: דורבלומאב (Durvalumab) במחקר AEGEAN. המחקר מרגים יתרון בהישרדות ללא אירועים, עם הפחתה של 32% בסיכון היחסי לאירועים, כמו גם שיפור בתגובה הקלינית עם פרופיל תופעות לוואי הניתן לניהול בקבוצת החולים שקיבלה משלב עם כימוטרפיה לעומת טיפול כימי.

מולקולה נוספת היא ניבולומאב (Nivolumab). במחקר CHECKMATE-77T, שבחן את יתרונות הטיפול הפריאופרטיבי בשלבי מחלה מוקדמים, משלב עם טיפול כימי, לעומת טיפול כימי, הדגים גם הוא יתרון בקבוצת המחקר בהישרדות ללא אירועים (EFS) עם הפחתה של 42% בסיכון היחסי

הטיפול בסרטן ריאה מסוג Extensive-stage (ES-SCLC) small-cell lung cancer

ד"ר מור מושקוביץ, מומחית באונקולוגיה, מנהלת השירות לגידולי ריאה, מרכז הסרטן דוידוף, המרכז הרפואי בילינסון



סרטן ריאה הוא הסרטן השני בשכיחותו בעולם המערבי והראשון בקטלניות שלו. ברחבי העולם, מבין כלל סוגי הסרטן, מספר המתים מסרטן ריאה הוא הגדול ביותר. למעשה, יותר מטופלים מתים מסרטן ריאה מאשר מסרטן מעי וערמונית יחדיו. בישראל, זהו הסרטן השלישי בשכיחותו בכלל האוכלוסיה והראשון בשכיחותו בגברים ממוצא ערבי. בהיבט תמותה מסרטן בארץ, זהו הסרטן הגורם למספר הגדול ביותר של מקרי מוות בגברים והשני מבחינת מקרי מוות בנשים. סרטן ריאה של תאים קטנים (small cell lung cancer - SCLC) כ-15% מכלל מקרי סרטן הריאה והינו בעל קורלציה חזקה מאוד לעישון – כ-95% מהחולים הם מעשנים ולרוב אף מעשנים כבדים. זהו סרטן השונה מבחינה היסטולוגית (מבנה התאים) משאר גידולי הריאה ונגרם

כתוצאה מפרוליפרציה לא מבוקרת של תאים נוירואנדוקריניים בריאות. נהוג לחלק סרטן זה למחלה מוגבלת (limited-stage) ומחלה ממושטת (extensive-stage SCLC- ES-SCLC). מחלה מוגבלת מוגדרת כזו שניתן לתחום אותה לשדה קרינה אחד ומחלה ממושטת היא מחלה אשר לא ניתן לתחום אותה לשדה קרינה אחד, או מחלה גרורתית. סרטן זה נחשב למאתגר ביותר מבין סרטני הריאה, מאחר שהוא מאופיין בקצב התקדמות מחלה מהיר ולכן רוב החולים (כ-70%) מאובחנים בשלב מחלה ממושטת.

אילו טיפולים היו קיימים בעבר עבור חולים עם ES-SCLC?

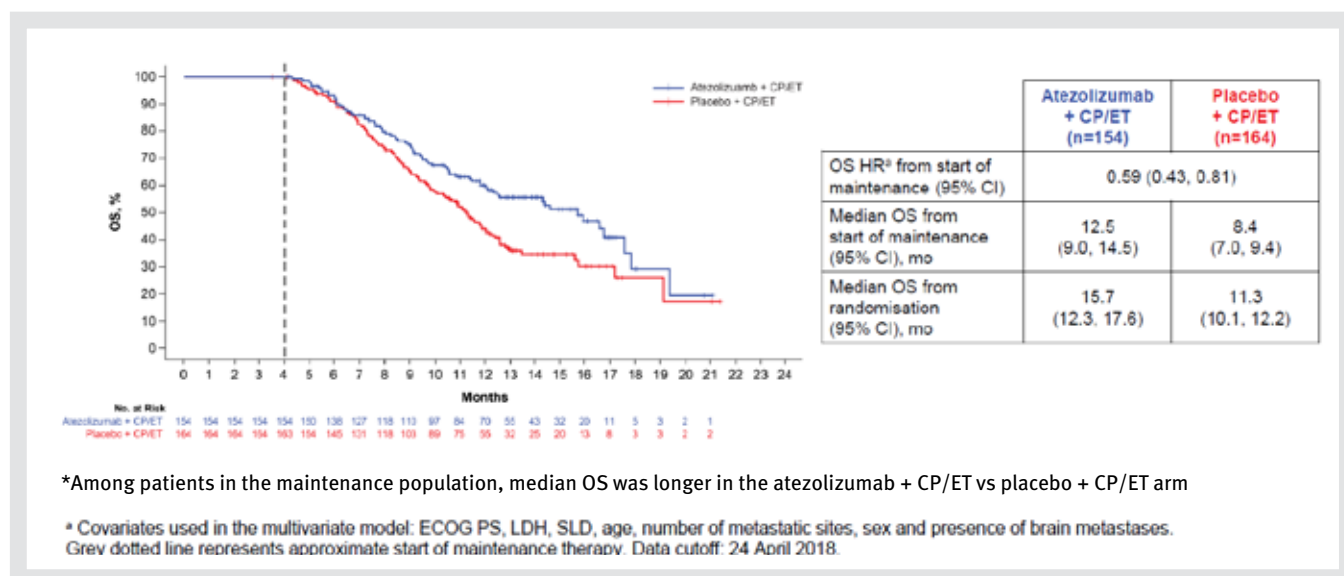
במשך שנים רבות ועד לאחרונה הטיפול היחיד שהיה זמין לחולים עם מחלה ממושטת כלל

כימותרפיה סיסטמית בלבד. תחת טיפול זה, מרבית החולים היו נפטרים ממחלתם בתוך פחות משנה (שרידות חציונית של כעשרה חודשים בלבד), כאשר שיעור השרידות לאחר חמש שנים עומד על כ-2% בלבד. כמו כן, נמצא כי בקרב יותר מ-10% מחולי SCLC קיימות גרורות מוחיות בעת האבחון ומעל 50% מפתחים גרורות מוחיות בתוך פחות משנתיים. כתוצאה מכך, עלה צורך גדול במציאת טיפולים יעילים יותר.

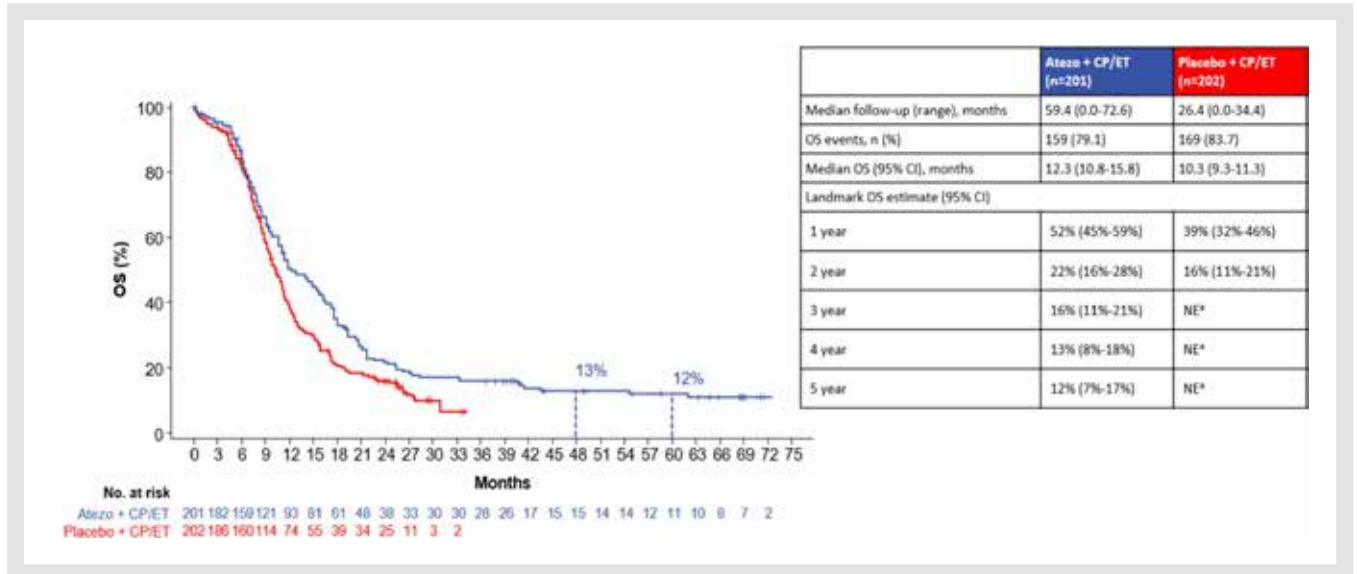
אילו טיפולים הובילו לפריצת דרך בטיפול ב-ES-SCLC?

בשנים האחרונות חלה פריצת דרך בטיפול ב-ES-SCLC ממושטת עם כניסתו לשימוש של תרופות ממשפחת האימונותרפיה. המחקרים הראשונים שהדגימו יעילות של אימונותרפיות ב-ES-SCLC היו מחקר ה-IMpower133 שבחן את התוספת של אטוזוליזומאב (טינסטריק) לכימותרפיה ומחקר

חרישים 1. OS in the maintenance population



תרשים 2. 5 years OS: IMpower133 and IMbrella A



לאורך זמן ועל בסיסם הוגשה ההתוויה של אטזוליומאב להכללה בסל התרופות.

מה לגבי היעילות ארוכת הטווח של אטזוליומאב בחולי SCLC?

בכנס WCLC 2023 פורסמו ממצאי המחקר פאזה IV IMbrella, מחקר הארכה של מחקר IMpower133. מחקר ה-IMbrella הינו מחקר תצפיתי ארוך טווח על החולים ממחקר IMpower133 אשר קיבלו טיפול של אטזוליומאב. במחקר נבחנו נתוני השרידות לאחר מעקב של חמש שנים עבור המטופלים אשר טופלו באטזוליומאב שעברו ממחקר IMPOWER133 למחקר הארכה זה (תרשים מס' 2).

ממצא המחקר הדגימו כי 12% מהמטופלים שקיבלו אטזוליומאב היו עדיין בחיים לאחר חמש שנות מעקב. שיעור השרידות לאחר חמש שנים, העומד על 12%, מהווה נקודת ציון חשובה למטופלי ES-SCLC, במיוחד לאור העובדה שמדובר במחלה אגרסיבית עם פרוגנוזה גרועה עבור החולים, ובהשוואה לנתונים היסטוריים המציגים כי בטיפול בכימותרפיה בלבד, בחולים אלה שיעור ההישרדות לאחר חמש שנים עומד על כ-2% בלבד.

נתונים אלה מראים את ההשפעה הממושכת של אימונותרפיה המכונה גם "הזנב האימונתרפי" בחולים אלה וכי יש קבוצת מטופלים, קטנה אך משמעותית, שמפיקה יעילות רבה וממושכת מהטיפול באטזוליומאב וזוכה לשרידות

משמעותית אף גדולה יותר כאשר מדובר במחלה אגרסיבית כזו.

כמו כן, במחקר הודגם כי הוספת אטזוליומאב תורמת לרחיית הזמן להתקדמות מחלה תוך מוחית משך הזמן החציוני להתקדמות מחלה תוך-מוחית הוכפל בקבוצת האטזוליומאב ועמד על 20.2 חודשים לעומת 10.5 חודשים בטיפול בכימותרפיה בלבד (HR=0.66). שיעור תופעות הלוואי בין זרוע המחקר לזרוע הביקורת היה דומה ופרופיל הבטיחות היה עקבי לפרופיל הבטיחות של כל תרופה בנפרד.

אנליזה נוספת למחקר זה (תרשים מס' 1) בחנה את היעילות והבטיחות של אטזוליומאב לעומת פלסבו בקרב מטופלים אשר הגיעו לשלב ה-maintenance. דהיינו, מטופלים אשר סיימו ארבעה מחזורי טיפול המשולב עם כימותרפיה וקיבלו לפחות טיפול אחד עם אטזוליומאב לאחר מכן. באנליזה זו נבדקה השרידות של חולים שקיבלו אטזוליומאב בשלב ה-maintenance לעומת מטופלים שקיבלו כימותרפיה בלבד ונמצא כי בחולים שקיבלו אטזוליומאב הודגמה ירידה של 41% בסיכון לתמותה (HR=0.59), עם שיפור אבסולוטי של 4.4 חודשים בחציון השרידות עם הטיפול המשולב עם טיסנטריק (15.7 חודשים לעומת 11.3 חודשים בהתאמה).

ממצאים אלה הדגישו את היעילות של הטיפול האימונתרפי עבור אוכלוסיית חולי ES-SCLC

ה-CASPIAN אשר בחן את התוספת של דורבולמאב לכימותרפיה בקו הטיפול הראשון.

ניצוד התבצע מחקר ה-IMpower133?

מחקר ה-IMpower133 היה מחקר פאזה III הראשון אשר בחן והוכיח את היעילות של אטזוליומאב בשילוב כימותרפיה בחולי ES-SCLC כקו טיפול ראשון, לעומת טיפול הבחירה שהיה מקובל עד אז וכלל ארבעה מחזורי כימותרפיה בלבד. התוצאים העיקריים שנבדקו היו שרידות כוללת ושרידות ללא התקדמות מחלה.

מבנה המחקר כלל שני חלקים: שלב ראשון של "אינדוקציה", בו אטזוליומאב ניתנה בשילוב עם כימותרפיה למשך ארבעה מחזורי טיפול, ולאחר מכן שלב שני, שלב ה-maintenance, בו המשיכו את הטיפול באטזוליומאב כטיפול בורד ללא כימותרפיה, עד התקדמות מחלה או אובדן הטבה קלינית.

תוצאות המחקר הדגימו כי לאחר זמן מעקב חציוני של 22.9 חודשים, המשלב של אטזוליומאב עם כימותרפיה לעומת כימותרפיה בלבד הקנה יתרון קליני משמעותי ומובהק סטטיסטית מבחינת חציון השרידות הכוללת (12.3 חודשים לעומת 10.3 חודשים, יחס סיכונים 0.76, p=0.015). לאחר שנה וחצי, כשליש מהחולים שטופלו עם אטזוליומאב (34%) נותרו בחיים לעומת 21% בלבד בזרוע הביקורת – פער משמעותי

ממושכת של יותר מחמש שנים (durable benefit survival).

האם המשלב של אטזוליזומאב וכימותרפיה מהווה סטנדרט טיפולי במדינות אחרות?

חשוב לציין כי המשלב הטיפולי של אטזוליזומאב וכימותרפיה כטיפול קו ראשון ב־ES-SCLC אושר על ידי ה־FDA (הרשות הרגולטורית האמריקאית) וה־EMA (הרשות הרגולטורית האירופאית) והוכלל בקווים המנחים של ה־NCCN (גוף אונקולוגים אמריקאי המפרסם הנחיות לטיפול). טיפול זה מהווה אופציה טיפולית מועדפת בקטגוריה 1 וסטנדרט טיפולי מקובל ברחבי העולם כבר מספר שנים. הטיפול נגיש במימון ציבורי כבר ביותר מ־35 מדינות.

כיום בישראל, אין בסל התרופות טיפול אימונתרפי עובר מטופלי SCLC והטיפול באימונתרפיה נגיש רק למטופלים עם ביטוחים פרטיים בלבד. לסיכום, אטזוליזומאב הוא טיפול יעיל ומאריך חיים ב־SCLC. הכללתו בסל הבריאות תוכל לאפשר למטופלים בישראל לקבל את הטיפול הסטנדרטי המקובל בעולם המערבי. ●

המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. כמו כן, ייתכן שהמאמר יכלול מידע בנוגע לתכשירים שאינם רשומים בישראל ו/או להתוויות שאינן מאושרות. למידע הקובע בקשר לתכשיר כזה או אחר יש לפנות לעלון לרופא המאושר על ידי משרד הבריאות אותו ניתן למצוא באתר: israel drugs.health.gov.il

ספרות:

1. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2018;379:2220-2229
2. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133), Journal of Clinical Oncology 2021, Volume 39, Number 6
3. Brief Report: Exploratory Analysis of Maintenance Therapy in Patients With Extensive-Stage SCLC Treated First Line With Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide
4. WCLC 2023: Five-year survival in patients with ES-SCLC treated with atezolizumab in IMpower133: IMbrella A extension study results
5. Reck M. et al., Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella a extension study, Lung Cancer 2024

הטיפול ב־Alecensa (אלקטיניב) בחולי סרטן ריאה מסוג NSCLC בשלב מוקדם, נתיחים וחיוביים לאיחוי בגן ALK

ראיון עם פרופ' ניר פלד, מנהל האגף האונקולוגי, המרכז הרפואי שערי צדק



סרטן ריאה הוא הסרטן השני בשכיחותו בעולם והסרטן הגורם למספר מקרי התמותה הרבים ביותר בארץ ובעולם⁽¹⁾. בישראל מאובחנים מדי שנה כ־2,800 חולים חדשים וכ־1,900 חולי סרטן ריאה נפטרים עקב מחלתם. הגיל החציוני של החולים בעת האבחון הינו 71 ומרבית החולים מאובחנים בשלב מתקדם או גרורתי. חולים אלה אינם מועמדים לטיפול ניתוחי, ובהתאם ניכרת ירידה בפוטנציאל הרפוי.

האם קיימת בדיקת סקר עבור ממאירות זו?

פרופ' ניר פלד: "מאז שנת 2021 יש תכנית פיילוט של משרד הבריאות הכוללת בדיקת סקר לגילוי מוקדם של סרטן ריאה, אשר עשויה להגדיל את מספר החולים המאובחנים בשלבי מחלה מוקדמים. לאפשרות האבחון המוקדם יש חשיבות רבה מאחר שבקבוצת החולים המאובחנים בשלב מוקדם ונתיח, הסיכוי להישירות נמצא בקורלציה לשלב אבחון המחלה, כך שככל שהמחלה מתגלה בשלב מוקדם יותר, כך הסיכוי לריפוי גדל. "בדיקות סקר לאבחון מוקדם רלוונטיות נכון להיום למחלה קשורת עישון, ולפיכך פחות מזהה מחלה ברת טיפול ביעדים ביולוגיים כדוגמת EGFR או ALK, ששכיחותה גבוהה יותר רווקא באוכלוסיית הלא-מעשנים".

מהו סרטן הריאה השכיח ביותר?

"הסוג השכיח ביותר של סרטן ריאה הוא סרטן מסוג תאים שאינם קטנים (NSCLC) אשר מאופיין בשכיחות גבוהה יחסית של שינויים גנומיים המהווים דרייברים אונקוגניים ברי חסימה נקודתית. שינויים אלה כוללים, בין היתר, שינויים גנומיים ב־EGFR ו־ALK. שינוי גנומי מסוג ALK מצוי בקרב כ־3% מכלל מקרי NSCLC. חולים עם

איחוי בגן ALK הם לרוב בגיל צעיר יחסית של 55 שנה, ללא היסטורית עישון בולטת, ומחלתם מתאפיינת בסיכון מוגבר לפיתוח גרורות מוחיות במהלך מחלתם".

איזה טיפול היה זמין עד כה עבור חולים עם NSCLC בשלב מוקדם?

"הטיפול שהיה מקובל עד לאחרונה בחולים עם סרטן ריאה מסוג NSCLC, המאובחן בשלב מוקדם II או III, כלל ניתוח וטיפול כימותרפי משלים מבוסס פלטינום. עם זאת, ידוע מהספרות כי כימותרפיה משפרת שרידות רק בכ־5% ושכיחות חזרת המחלה בחולים אלה גבוהה מאוד ועומדת על 45%-76% כתלות בשלב המחלה⁽²⁾. במרבית החולים, הישנות המחלה תהיה גרורתית, דהיינו מחלה שאינה ברת ריפוי. לאחרונה, תוספת של טיפולים אימונותרפיים לאחר הניתוח אושרה בסל הבריאות (טסנטריק וקיסרודה) להפחתת שיעור הישנות המחלה".

אילו טיפולים חדשים קיימים עבור חולים עם NSCLC בשלב מוקדם?

"בשנים האחרונות אנחנו עדים להתפתחות משמעותית בזמינות הטיפולים החדשים בשלבי המחלה המוקדמים מעבר לכימותרפיה. טיפולים אלה כוללים אימונותרפיה וטיפולים מכווני מטרה. הטיפולים חוללו מהפכה של ממש בטיפול ב־NSCLC בשלב מוקדם והובילו לשיפור פי 6-9 בסיכוי לריפוי לעומת הטיפולים הכימותרפיים. "בחולים בשלבי מחלה מוקדמים עם מוטציות ב־EGFR, התרופה אוסימרטיניב (טגריסו) נמצאת בסל הבריאות כבר מספר שנים אך נכון להיום בחולים המתגלים בשלב מחלה מוקדם עם שינוי גנומי ב־ALK, אין בסל הבריאות טיפול מוכוון

מטרה אשר יכול להגדיל את סיכויי השרידות לעומת הכימותרפיה הקיימת.

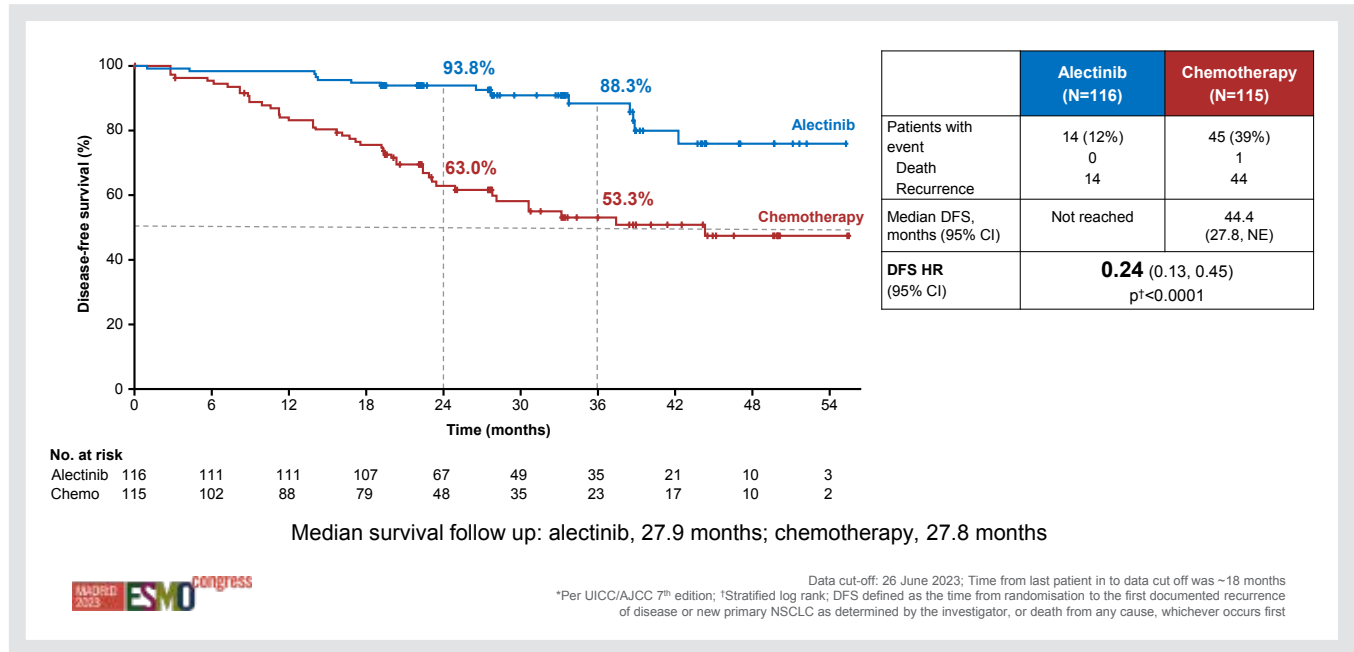
"התרופה אלקטיניב (אלצנזה) פועלת באופן ספציפי כנגד שינוי גנומי ב־ALK ואושרה לפני מספר חודשים על ידי ה־FDA, ה־EMA וביוני האחרון נרשמה גם בישראל כטיפול אדג'ובנטי עבור חולי NSCLC נתיחים החיוביים ל־ALK. מטרת הטיפול האדג'ובנטי הוא השלמת הטיפול לאחר הניתוח לצורך חיסול מחלה שארתית/ מיקרומטסטוזות שנותרו גם לאחר הניתוח ועלולות להביא להישנות גרורתית".

אילו ממצאים מחקריים תומכים בשימוש באלקטיניב ב־NSCLC בשלבים מוקדמים?

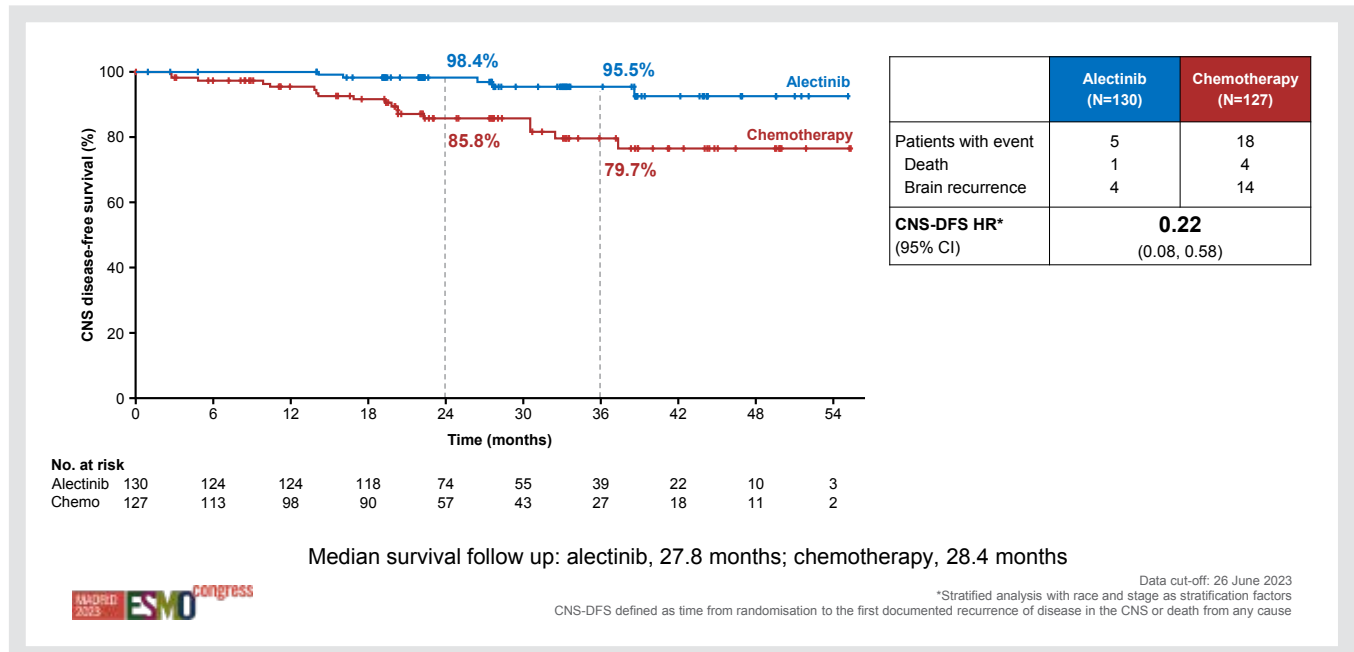
- "אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר ALINA, מחקר פאזה III אשר פורסם בכתב העת New England Journal of Medicine⁽³⁾. ממצאי המחקר הדגימו כי הטיפול האדג'ובנטי (המשלים) באלקטיניב הוביל לשיפור חסר תקדים בהפחתת הסיכון לחזרת מחלה או מוות לעומת כימותרפיה, בשיעור יוצא דופן, בחולי NSCLC נתיחים החיוביים ל־ALK. מחקר ה־ALINA הדגים את הממצאים הבאים:
- באוכלוסיית ה־ITT (intention to treat) (שלב מחלה IB-IIIa) וגם בשלבי מחלה II-IIIa, אלקטיניב הפחיתה באופן משמעותי את הסיכון לחזרת מחלה או מוות ב־76% (HR=0.24) לעומת כימותרפיה, בחולי NSCLC נתיחים, חיוביים ל־ALK.
- 94% מהחולים שטופלו באלקטיניב נותרו בחיים וללא עדות מחלה לאחר שנתיים, לעומת 63% מהחולים שקיבלו כימותרפיה (חציון השרידות ללא מחלה עדיין לא הושג עם אלקטיניב לעומת 44.4 חודשים עם כימותרפיה, תרשים מס' 1).

- תועלת קלינית משמעותית נוספת נצפתה בהפחתת הסיכון לחזרת מחלה גרורתית במערכת העצבים המרכזית: אלקטיניב הפחיתה משמעותית את הסיכון לחזרת מחלה עם גרורות
- מוחיות ב-78%. CNS-DFS HR=0.22; 95% CI: 0.08-0.58. לתועלת זו יש חשיבות קלינית גבוהה במיוחד לאור הסיכון הגבוה של חולים אלו לפתח גרורות מוחיות (תרשים מס' 2).
- בנוסף, אלקטיניב הדגימה שיפור ב-DFS בכל תת הקבוצות, כולל בחולים בשלבי מחלה, גזע, מין והיסטוריית עישון שונים. גם בחולים עם סטטוס מעורבות בלוטות לימפה שונה

תרשים 1. Disease-free survival: stage II-IIIa



תרשים 2. CNS disease-free survival in the ITT population



התרופה באמצעות סל הבריאות הממלכתי חיוניות להטמעת הפרדיגמה הטיפולית החדשה גם בישראל (ברומה לארה"ב ואירופה) ומטרתה לאפשר למטופלים אלה חלון הזדמנויות מיטבי למניעת הישנות המחלה הגוררת והגדלת הסיכוי

● לריפוי.

המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. כמו כן, ייתכן שהמאמר יכול מידע בנוגע לתכשירים שאינם רשומים בישראל ו/או להתוויות שאינן מאושרות.

למידע הקובע בקשר לתכשיר כזה או אחר יש לפנות לעלון לרופא המאשר על ידי משרד הבריאות אותו ניתן למצוא באתר <https://israel drugs.health.gov.il/#/byDrug>

ספרות:

1. <https://www.gov.il/he/pages/25122022-01>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9816492/>
3. Yi-Long Wu et al., Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2024;390:1265-1276
4. AATS 2024: Disease characteristics and treatment outcomes in patients with resected early-stage ALK+ NSCLC from ALINA, a phase III randomized trial of adjuvant alectinib vs. chemotherapy
5. ASCO 2024: Health-related quality of life (HRQoL) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): data from ALINA

ניתוח, ומוכלל בהנחיות ה־NCCN ברמת ההמלצה הטיפולית הגבוהה ביותר המוגדרת כ־1 Category.

האם הבדיקה לשינויים ב־ALK זמינה למטופלים?

"הבדיקה לזיהוי שינוי גנומי בגן ALK זמינה כיום בסל הבריאות הממלכתי ואף מומלצת בהנחיות של חוזר המנכ"ל משנת 2023, עבור כל חולה NSCLC המתגלה בשלבים IB-IIIa כמו גם בדיקות לזיהוי EGFR ו־PD-L1 (כפי שהבדיקות הללו זמינות עבור חולי סרטן ריאה בשלבים המתקדם והמטסטטי). תוצאות בדיקות אלו חשובות בעיקר לפני קבלת החלטה טיפולית, בשלב הדיון הרב תחומי בו משתתפים רופאים מתחומי התמחות שונים כגון אונקולוגיה, כירורגיית חזה, רפואת ריאות, רדיולוגיה וקרינה. מטרת הדיון הרב תחומי היא לקבוע את אסטרטגיית הטיפול האופטימלית עבור המטופל".

לסיכום, "התוצאות המרשימות של אלקטיניב שהורגמו במחקר ALINA מהוות התפתחות חסרת תקדים בטיפול בסרטן ריאה מסוג NSCLC מוקדם החיובי ל־ALK. תוצאות אלו הן practice changing ומייצגות שינוי מהותי בפרדיגמת הטיפול בחולי NSCLC בשלב המוקדם, החיוביים ל־ALK. הכללת הטיפול באלקטיניב והנגשת

נצפה יתרון משמעותי לטיפול באלקטיניב, החל ממחלה בלי מעורבות בלוטות בכלל ועד למעורבות בלוטות מרוחקות (N2)⁽⁴⁾.

- פרופיל הבטיחות של אלקטיניב היה גבוה, הטיפול נסבל היטב והינו עקבי לנתוני הבטיחות שנצפו בעבר עם אלקטיניב. כמו כן, הפסקות הטיפול עם אלקטיניב בשל תופעות לוואי, לעומת כימותרפיה, היו מעטות (5.5% vs 12.5%) וזאת למרות משך הטיפול הארוך יותר עם אלקטיניב (שנתיים אל מול ארבעה סבבים של כימותרפיה).
- באנליזה של מחקר ה־ALINA שהוצגה בכנס ה־ASCO 2024 בחודש יוני האחרון הודגם שיפור במדרי איכות החיים פיזיים ונפשיים של המטופלים (HRQoL), בנוסף לשיפור מהיר וברור במדדים המנטליים כבר בתחילת הטיפול עם אלקטיניב. השיפור במדדים נשמר לאורך השנתיים של הטיפול המשלים עם אלקטיניב והגיע לרמות הדומות לאוכלוסיה הכללית. נתונים אלה מחזקים את פרופיל הבטיחות הגבוה של אלקטיניב⁽⁵⁾.

על בסיס נתוני מחקר ALINA, הטיפול באלצנזה הוכלל בהנחיות ה־NCCN החל מאפריל 2024 למטופלי NSCLC החיוביים ל־ALK בשלבים II-IIIa, או IIIB (T3, N2) לאחר

לוטיציום PSMA, שרידות ואיכות חיים בחולי סרטן ערמונית גרורתי עמיד לסירוס

ד"ר דוד סריד, מומחה לאונקולוגיה, מנהל תחום אורולוגיה אונקולוגית במערך האונקולוגי, המרכז הרפואי תל אביב; יו"ר החוג לאונקולוגיה אורולוגית, האיגוד האונקולוגי

לוטיציום ^{177}Lu -PSMA-617 (שם מסחרי: Pluvicto)

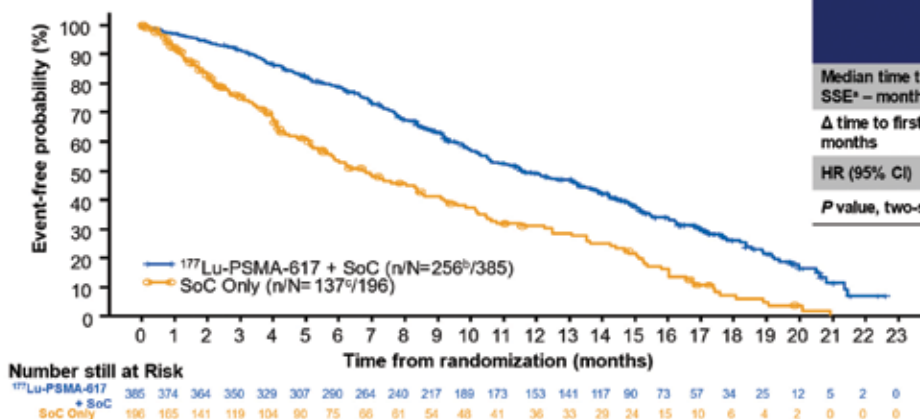
הרדיוליגנד, ^{177}Lu -PSMA-617 או בשם המסחרי פלוויקטו (Pluvicto)⁽⁴⁾, הוא טיפול המבוסס על רפואה מותאמת אישית ובו האיזוטופ, לוטיציום ^{177}Lu , המחובר לליגנד לרצפטור PSMA על גבי התא הסרטני בחולים גרורתיים עם mCRPC. לוטיציום ^{177}Lu הוא איזוטופ של היסוד לוטיציום, המתפרק תוך פליטת קרינת בטא. קרום התא של תאי גידול הערמונית מבטא ביתר חלבון בשם PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen), בעקבות חיבור הליגנד לרצפטור PSMA, הקומפלקס עובר אינטרנליזציה לתוך תא הגידול המבטא רצפטורי PSMA ביתר, ושם

(cancer) אשר מהווה אחד האתגרים המשמעותיים לטיפול אונקולוגי גם למטופלים וגם לרופאים כאחד^(3,2). אפשרויות הטיפול בשלב זה של המחלה תלויות בטיפולים קודמים שניתנו למטופל, במצבו הכללי, במחלות רקע ובמאפייני הגידול⁽³⁾. אפשרויות אלו כוללות טיפולים הורמונליים מתקדמים, ARPI, טיפול כימותרפי (Taxotere) ולאחר מכן Cabazitaxel), טיפול ברדיוליגנדים (^{177}Lu -PSMA-617 או Radium 223) וטיפול מכוון מטרה במטופלים המראים בתאי הגידול שינוי גנומי במערכת תיקון נזקי DNA (משפחת PARP-inhibitors). במיעוט קטן של החולים המראים בתאי הגידול שינוי גנומי מסוג MSI גבוה ניתן להשתמש גם באימונתרפיה⁽³⁾.

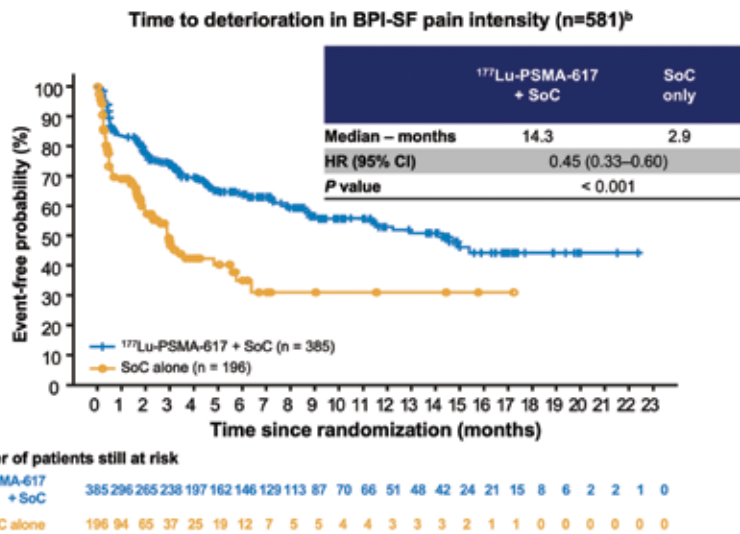
סרטן הערמונית הוא הסרטן השכיח ביותר בקרב גברים בישראל. על פי נתוני הרישום העדכניים של המרכז הלאומי לסרטן והמרכז הלאומי לבקרת מחלות במשרד הבריאות, בשנת 2020 אובחנו 2,629 גברים חולים חדשים עם סרטן ערמונית, המהווים 21.2% מכלל המקרים החדשים של סרטן בשנה זו. באשר לגיל התחלואה בסרטן ערמונית, על פי נתוני 2020 חיו בישראל 11,337 גברים מאובחנים עם סרטן ערמונית, כאשר עיקר התחלואה נצפית בגילאי 50 שנים ומעלה⁽¹⁾. במהלך המחלה חלק מהמטופלים מפתחים סרטן ערמונית גרורתי עמיד לסירוס mCRPC (metastatic castration-resistant prostate)

תרשים 1. השפעת פלוויקטו על תסמינים הקשורים לאירועים בעצמות, SSE⁽⁵⁾

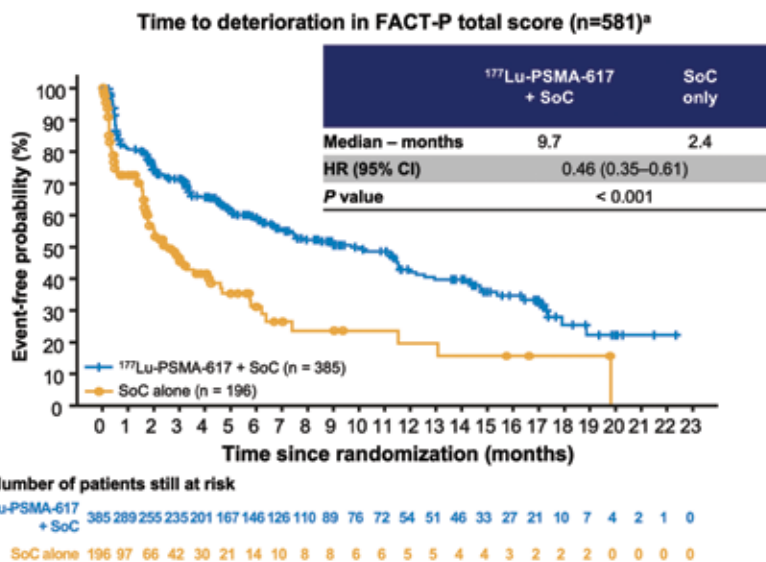
Addition of ^{177}Lu -PSMA-617 to SoC improved time to first SSE, with 50% risk reduction for SSE or death (rPFS analysis set)



*Time to first SSE events were defined as the first occurrence of SSE or death. ^b256 events = 60 SSEs + 196 death. ^c137 events = 34 SSEs + 103 death. SoC, standard of care; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; n/N, number of events/number of patients; SSE, symptomatic skeletal event

תרשים 2. הזמן להידרדרות בעוצמת הכאב עפ"י שאלון יעדוי BPI-SF (Brief Pain Inventory-short form)^(7,8)

^bFigure shows time to increase of at least 2 points in BPI-SF pain intensity from baseline.
BPI-SF, Brief Pain Inventory - Short Form; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SoC, standard of care.

תרשים 3. הזמן להידרדרות בשאלון להערכת תפקוד פונקציונלי בסרטן בטיפול בפלוויקטו בהשוואה לטיפול סטנדרטי מקובל, SoC^(7,8)

^aFigure shows time to worsening of 10 points or greater in FACT-P total score from baseline.
FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HRQoL, Health related quality of life;
HR, hazard ratio; SoC, standard of care.

הלוטציות 177 מתפרק תוך פליטת קרינת בטא אשר פוגעת ב-DNA של תאי הגידול וגורמת בו לשברים וכפועל יוצא למות תאי הגידול והסביבה. הטיפול ניתן תוך ורידית בהיוועצות מולטיסציפלינרית המורכבת ממומחים בתחום אונקולוגיה, רדיולוגיה, רפואה גרעינית, פיזיקה, סיעוד, אחת לשישה שבועות ועד לשישה מחזורי טיפול. פלוויקטו (Pluvicto) מאושר על ידי רשויות הבריאות האמריקאיות והאירופאיות וכן על ידי משרד הבריאות בישראל לטיפול ב-mCRPC, לאחר מיצוי טיפול הורמונלי מתקדם וגם טיפול כימותרפי ב-Taxotere למקרים עם ביטוי של PSMA באתרי המחלה לפי בדיקת PET PSMA⁽⁴⁾.

מחקר ה-VISION

מחקר ה-VISION הוא מחקר פאזה III אשר בחן את היעילות והבטיחות של פלוויקטו (Pluvicto) ב-831 מטופלים עם mCRPC שבגינן אושר הטיפול על ידי רשויות הבריאות, בזכות השפעות חיוביות על שרירות והתקדמות המחלה⁽⁵⁾. זרוע הטיפול כללה שילוב של פלוויקטו יחד עם טיפול סטנדרטי, SoC (Standard of Care), בהשוואה לטיפול ב-SoC בלבד, N=280. N=551, בהשוואה לטיפול בתועלת מובהקת סטטיסטית לסובת זרוע הטיפול המשולב: בחציון זמן מעקב של 20.9 חודשים, חציון שרירות כללית (mOS) של 15.3 חודשים בהשוואה ל-11.3 חודשים בזרוע SoC (HR 0.62; 95% CI, 0.52–0.74; p<0.001). כמו כן, משך הזמן ללא התקדמות מחלה רדיולוגית, rPFS (radiographic progression free survival) השתפר ב-60% והגיע ל-8.7 חודשים בזרוע של פלוויקטו, וזאת בהשוואה ל-3.4 חודשים בזרוע SoC בלבד (HR 0.40; 99.2% CI, 0.29–0.57; p<0.001)⁽⁵⁾.

הקשר בין פלוויקטו, שרירות, איכות חיים וכאב

נתונים עדכניים מתת אנליזה של מחקר VISION שופכים אור על ההשפעה החיובית של טיפול זה על איכות חיהם של המטופלים – מרדי HRQoL (Health-related quality of life), בקרת כאב ובטיחות הטיפול, בהשוואה ל-SoC^(6,5). מטופלים שטופלו בפלוויקטו דיווחו על הפחתת תסמינים הקשורים לאירועים בעצמות, Symptomatic Skeletal Events (SSE). כך נצפתה ירידה של 50% בהגעה לאירוע תסמיני ראשון בעצמות, SSE או למוות – מתבטא

הטיפול בפלוויקטו הוגש לאישור סל הבריאות
לשנת 2025. אישור זה ירחיב משמעותית את
אופק הטיפול בחולים אלה בישראל, מצפון ועד
דרום. כיום, ניתן לקבל את הטיפול במרכזים
הרפואיים איכילוב, שיבא, רמב"ם, הדסה והעמק
במסגרת פרטית בלבד. ●



המאמר מוגש בחסות
נוברטיס ישראל בע"מ
רח' תוצרת הארץ 6, תל אביב
טלפון: 03-9229230



לקבלת מידע נוסף ניתן
לפנות לעלון לרופא באתר
של משרד הבריאות: מאגר
(health.gov.il)

Pluvicto_MED_IL_260824

FA-11259236

ספרות:

1. Prostate Cancer in Israel. Reports by ICDC, MOH. Aug 2023, at: Reports_ICDC_Prostate2023
2. Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. The American Cancer Society. Last Revised: November 22, 2023. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>
3. NCCN Guidelines March 2024 prostate.pdf (nccn.org)
4. Pluvicto PI, The Israeli Drug Registry, at: מאגר התרופות (health.gov.il)
5. Sartor et al. VISION trial. Lancet 2021
6. Fizazi K, et al. Lancet Oncol 2023; 24: 597-610.
7. Fizazi K, et al. Oral presentation at the ESMO Congress 2021; Abstract 576MO
8. Hofman MS, et al. TheraP trial. Lancet 2021

PLUVICTO is indicated for the treatment of adult patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have been treated with androgen receptor (AR) pathway inhibition and taxane-based chemotherapy or who are not medically suitable for taxanes.

פחות תופעות לוואי מדרגה 3-4 G בטיפול עם
לוטיציום PSMA (n = 32/98, 33%) בהשוואה
לכימותרפיה (n = 45/85, 53%). כמו כן, תופעות
הלוואי ההמטולוגיות – המטוריה, נויטרופניה
– עם לוטיציום PSMA היו פחותות מאשר עם
Cabazitaxel, מלבד טרומבוציטופניה (11% לעומת
0% בהתאמה)⁽⁸⁾.

הערכת איכות חיים היא מדד מכריע בהערכת
ההצלחה הכוללת של טיפולים בסרטן בכלל
ובסרטן ערמונית גרורתי מתקדם, mCRPC, באופן
ממוקד. תוצאות המחקרים הקליניים והניסיון
הקליני בטיפול בפלוויקטו המראות שיפור
בשרידות, בהתקדמות המחלה, שיפור של מדדי
איכות חיים ובטיחות הטיפול, מאפשרות שימוש
מושכל בטיפול באוכלוסייה מורכבת אשר זקוקה
לטיפול במנגנונים שונים בשלב זה של המחלה.

בתוספת של 4.7 חודשים ללא שבר או כאב
בעצם תחת הטיפול בפלוויקטו לעומת SoC
(תרשים מס' 1)⁽⁵⁾.

מטופלים שטופלו בפלוויקטו דיווחו גם על
שליטה טובה יותר בעוצמות ורמות הכאב, על
ירידה בחומרת הכאב ועל הפחתה בצריכת משככי
כאבים, וזאת בהשוואה לטיפול ב-SoC^(7,6). כך
לדוגמה, הזמן להירדדרות בעוצמת הכאב, על פי
שאלון ייעודי (Brief Pain Inventory) BPI-SF
(-short form) עמד על 14.3 חודשים בזרוע
הטיפול בפלוויקטו, בהשוואה ל-2.9 חודשים בזרוע
הביקורת – טיפול ב-SoC (תרשים מס' 2)⁽⁶⁾.

גם מדדי איכות חיים נשמרו טוב יותר על
פני ארבעת תחומי ה-FACT-P[®] (שאלון יעודי
הבוחר מצב פיזי, תפקודי, רגשי ורווחה חברתית/
משפחתית) למשך זמן ארוך יותר בזרוע הטיפול
בפלוויקטו, בהשוואה לזרוע הטיפול ב-SoC בלבד
(תרשים מס' 3)^(7,6). המטופלים דיווחו על עייפות
מופחתת, על עלייה ברמות האנרגיה ועל תפקוד
קוגניטיבי טוב יותר.

מבחינת פרופיל בטיחות, בסך הכל הורגם
פרופיל בטיחות סביר לניהול בהתאם לצפוי
לטיפולים ברדיואיוטופים, וזאת בנוסף להשפעתו
החיובית של פלוויקטו על איכות חיים. במחקר
ה-TheraP[®], מחקר פאזה 2 שבו הושווה הטיפול
בלוטיציום PSMA בהשוואה לטיפול בכימותרפיה
Cabazitaxel בכ-200 מטופלים עם mCRPC, היו

מהפכת טיפול קו ראשון בסרטן אפיתל המעבר גרורתי: משלב Enfortumab-Vedotin עם Pembrolizumab

ד"ר דניאל קייזמן, מנהל היחידה לגידולי דרכי השתן, מערך אונקולוגי, המרכז הרפואי תל אביב-איכילוב



דרכי השתן כוללים את אגן הכליה, שופכנים, שלפוחית השתן והשליש הראשון של השופכה. דרכי השתן מצופים באפיתל מעבר (Transitional epithelium). אפיתל המעבר הוא המקור לגידול מסוג Transitional cell carcinoma (TCC) או בשמו האחר Urothelial carcinoma, שהינו סוג הגידול השכיח (95% מהמקרים) ממקור דרכי השתן. סוגים פחות שכיחים כוללים אדנוקרצינומה, Squamous cell carcinoma, Small cell carcinoma. בישראל מאובחנים כ-1,800 חולים בשנה עם גידול TCC ובסוג זה יעסוק מאמר זה. רוב המקרים (90%) של TCC, מקורם בשלפוחית השתן, ובמיעוט המקרים מקורם באגן הכליה (5%), השופכנים (5%) ולעיתים נדירות השופכה (פחות מ-1%). הגידול שכיח יותר בקרב גברים. עישון מהווה גורם סיכון מרכזי. התסמין השכיח של גידול שלפוחית השתן הינו דימום בשתן.

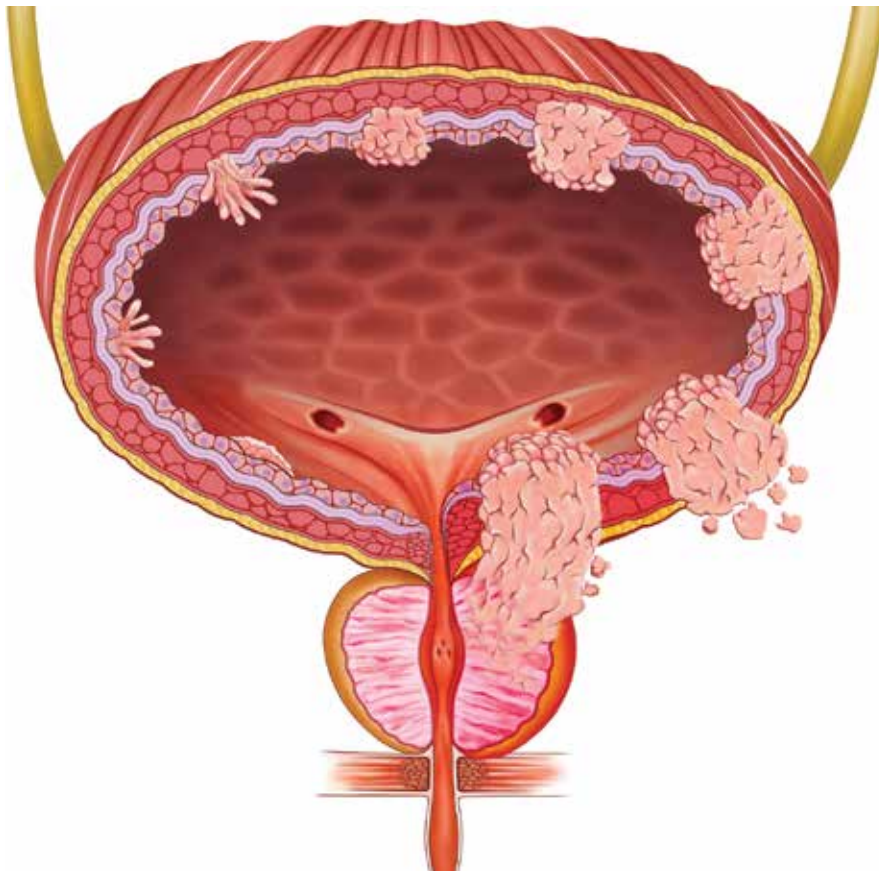
הבירור השכיח כולל בדיקת ציטולוגיה בשתן, בדיקת CT Urography, ציסטוסקופיה. במידה שמאובחן גידול בשלפוחית השתן, בשלב הבא תבוצע פרוצדורה המכונה Transurethral resection of bladder tumor (TURBT), שמטרתה כריתה מירבית של הממצא ואבחון פתולוגי. בבדיקה הפתולוגית, שאלה מרכזית היא האם הגידול מערב או אינו מערב את שריר דופן שלפוחית השתן (דטרזור). לאחר TURBT ואבחון TCC, תבוצע לפעמים בדיקת PET CT לאבחון או שלילת גרורות.

בכ-70% ממקרי TCC של שלפוחית השתן הגידול שטחי ואינו מערב את השריר (Non muscle invasive bladder cancer). הטיפול בגידול זה נעשה באורולוגיה וכולל כריתה, ולאחר מכן לפעמים מתן טיפול משלים, כגון שטיפת שלפוחית השתן ב-BCG (Bacillus Calmette-Guérin).

Guérin, חידק שחפת מוחלש). כ-25% ממקרי TCC של שלפוחית השתן יאובחנו בשלב פולש שריר (Muscle invasive) ויטופלו בניתוח כריתת שלפוחית השתן או בטיפול משמר שלפוחית השתן בשילוב קרינה וכימותרפיה (Chemoradiation). במקרה של ניתוח, ניתן לעתים טיפול אונקולוגי סיסטמי סביב הניתוח (נאוארג'ובנט

טרם הניתוח ו/או ארג'ובנט לאחר הניתוח). כ-5% מהמקרים של TCC יאובחנו מלכתחילה עם גרורות. בנוסף, סביב 40% החולים עם גידול פולש שריר של שלפוחית השתן שטופל בניתוח או קרינה יאובחנו בהמשך עם חזרת מחלה גרורתית. בסה"כ בישראל מאובחנים כ-300 מטופלים בשנה עם metastatic TCC.

תמונה 1. סרטן בשלפוחית השתן. אילוסטרציה: שאטרסטוק



הטיפול האונקולוגי ב־Metastatic TCC המאושר בישראל

זה עשרות שנים, קו הטיפול הראשון הסטנדרטי בחולים אלה הוא משלב כימותרפיה הכוללת תרופה ממשפחת הפלטינום (ציספלטין או קרבופלטין). בחולים שלא יכולים לקבל כימותרפיה כלל (עקב מצבם הרפואי), הטיפול הוא באימונותרפיה במעקב ה־Pembrolizumab PD-1 או טיפול תומך בלבד (תלוי במצב הקליני ומחלות רקע).

לאחר טיפול כימותרפי שמביא לתועלת קלינית (בהדמיה נצפית תגובה של הגרורות עם צמצום שלהן או מחלה יציבה), המשך הטיפול כולל אימונותרפיה במעקב ה־Avelumab PD-L1 כטיפול החזקה המשכי לכימותרפיה.

למרבה הצער, ברוב המטופלים נצפית התקדמות מחלה בחלוף מספר חודשים. בחולים שלא הגיבו לקו טיפול ראשון בכימותרפיה על בסיס פלטינום, קו הטיפול השני הוא באימונותרפיה במעקב ה־Pembrolizumab PD-1. גם בטיפול זה נצפית ברוב המטופלים התקדמות מחלה בחלוף חודשים ספורים.

במיעוט החולים (סביב 15% ממקרי TCC של שלפוחית השתן, 50% ממקרי TCC ממקור אגן הכליה או שופכן) שמחלתם התקדמה לאחר טיפול כימותרפי ולאחר טיפול אימונותרפי, בדיקה גנומית של רקמת הגידול מראה שינוי מתאים FGFR 2-3 והם יכולים לקבל טיפול ביולוגי במעקב FGFR (Erdafitinib).

מהפכת הטיפול קו ראשון Metastatic transitional cell carcinoma

בדצמבר 2023 חלה מהפכה בטיפול ב־metastatic TCC, עם אישור מינהל המזון והתרופות האמריקאי FDA של טיפול קו ראשון במשלב המהפכני Enfortumab-Vedotin עם Pembrolizumab. זמן קצר לאחר מכן אושר הטיפול גם במדינות רבות אחרות בעולם ונכנס להנחיות הטיפול הבינלאומיות בארה"ב (NCCN) ובמקומות נוספים. שינוי מהפכני זה בפרדיגמה הטיפולית בא לאחר שמשלב זה הוכח כטוב יותר משמעותית בהשוואה לכימותרפיה המסורתית על בסיס פלטינום, בכל מדרג אונקולוגי אפשרי, כולל

הישרדות כוללת, משך זמן ללא התקדמות מחלה, שיעור התגובה ושיעור התגובה המלאה עם היעלמות כל אתרי הגרורות.

משלב מהפכני זה כולל שתי תרופות, הראשונה אימונותרפיה Pembrolizumab המעכבת PD-1. השנייה Enfortumab Vedotin,

התרופה Enfortumab Vedotin היא תרופה חדשה שבה יש צימוד בין נוגדן הומני של החלבון הטרנסממברנלי Nectin-4 המבוטא על גבי רוב תאי TCC, לבין התרופה הכימותרפית הציטוטוקסית (MMAE Monomethyl Auristatin E). קישור הנוגדן לחלבון הטרנסממברנלי Nectin-4 מביא להחדרת ה־MMAE לתא הסרטני. MMAE משבש את פעילות המיקרוטובולי בתא ובכך עוצרת את מחזור חלוקת התא ומזרזת את מות התא הסרטני.

התרופה Enfortumab Vedotin אושרה על ידי ה־FDA בארה"ב בשנת 2019 כטיפול קו מתקדם בחולי metastatic TCC שמחלתם התקדמה לאחר טיפול כימותרפי על בסיס פלטינום וטיפול אימונותרפיה. כטיפול קו מתקדם בחולים אלה, התרופה מביאה לשיעור תגובה מרשים של מעל 40% כולל תגובה מלאה בחלק מהמטופלים, משך תגובה חציוני סביב חצי שנה והישרדות כוללת מעל שנה.

מחקרים על משלב Pembrolizumab Enfortumab Vedotin¹

טיפול קו ראשון המהפכני ב־metastatic TCC במשלב Pembrolizumab ו־Enfortumab Vedotin נבדק ב־Pivotal trial EV-302\ KEYNOTE-A39 שפורסם לאחרונה בעיתון New England Journal of Medicine⁽¹⁾.

מחקר זה היה מחקר רנדומלי פאזה 3, שהשווה כימותרפיה היסטורית על בסיס פלטינום (Cisplatin או Carboplatin) בשילוב Gemcitabine שהיתה עד לאחרונה הטיפול הסטנדרטי קו ראשון, למשלב החדש Enfortumab Vedotin עם Pembrolizumab, בחולי TCC גרורתי.

המחקר הראה שהמשלב החדש Enfortumab Vedotin עם Pembrolizumab שיפר את כל

המדדים האונקולוגיים הרצויים במחקר קליני בהשוואה לכימותרפיה, כולל עלייה משמעותית בשיעור התגובה (צמצום הגרורות, 67.7% לעומת 44.4%, $P<0.001$), מעל הכפלה של שיעור התגובה המלאה (היעלמות כל אתרי המחלה 29.1% לעומת 12.5%), הכפלה של משך הזמן ללא התקדמות מחלה (12.5% Progression free survival לעומת 6.3 חודשים $P<0.001$; HR 0.54) וכמעט הכפלה של ההישרדות הכוללת (31.5, Overall survival לעומת 16.1 חודשים, $P<0.001$, HR).

על בסיס תוצאות מהפכניות אלו, הטיפול אושר במהרה על ידי ה־FDA בארה"ב ולאחרונה גם על ידי ארגון הבריאות האירופאי EMA, נכנס להנחיות הטיפול הבינלאומיות והפך ברחבי העולם לטיפול קו ראשון הסטנדרטי.

סיכום

לאחרונה חלה מהפכה בפרדיגמה הטיפולית של Metastatic TCC. לראשונה מזה עשרות שנים הוכח שמתן טיפול חדשני, הכולל שילוב של אימונותרפיה וכימותרפיה שמוצמדת לנוגדן, הביא בהשוואה לכימותרפיה מסורתית לשיעורי תגובה מרשימים ביותר ברוב החולים, להעלמות כל הגרורות בכמעט שליש מהחולים ולהכפלה של משך הזמן ללא התקדמות מחלה והישרדות כוללת. משלב זה הוא כיום הסטנדרט החדש כטיפול קו ראשון ברחבי העולם. בישראל הצטבר ניסיון רב בטיפול במשלב, שעדיין לא מאושר בסל שירותי הבריאות וניתן לתת אותו רק למטופלים עם ביטוח רפואי פרטי. התוצאות במטופלים אלה מרשימות ומשקפות את אלו שדווחו במחקר הקליני. הטיפול הוגש לאישור הוועדה להרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2025 ובאם יאושר, ירחיב משמעותית את האופק הטיפולי לכלל החולים בארץ. ●

המאמר בחסות בלתי תלויה של חברת MSD וללא התערבות בתכנים

ספרות:

1. Powles et al, Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer, NEJM, March 06, 2024

רומוסוזומאב (איבניטי) כטיפול קו ראשון באוסטאופורוזיס וכטיפול חוזר לאחר טיפול אנאבולי קודם

ראיון עם ד"ר ענת צור, מומחית לרפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מנהלת מערך סוכרת ואנדוקרינולוגיה, שירותי בריאות כללית, מחוז ירושלים



אוסטאופורוזיס היא מחלה הפוגעת בחוזק העצם וגורמת לנטייה מוגברת לשברים. חוזק העצם מושפע משני מאפיינים עיקריים: צפיפות העצם ואיכות העצם. איכות העצם מושפעת מגורמים רבים ובכלל זאת גיל, הפחתת קישוריות בעצם והפחתת מינרליזציה. אוסטאופורוזיס היא מחלה שכיחה בכל העולם הגורמת לתחלואה, סבל ועלויות למערכות בריאות. המחלה נפוצה יותר בנשים מאשר בגברים – 1:3 נשים לעומת 1:5 גברים יחוו שבר אוסטאופורוזיס במהלך חייהם. השברים העיקריים הם שברים באמה (שמופיעים בגיל מוקדם יותר), שברים בעמוד השדרה ושברי צוואר ירך. גם באגן וכתף יכולים להתרחש שברים אוסטאופורטיים^(1,2).

האם ניתן למנוע אוסטאופורוזיס לאורך החיים?

ד"ר ענת צור: "לאורך החיים אנו מנסים לעודד את האוכלוסיה להרגלי חיים נכונים ובמידת הצורך לטיפול שאינו ספציפי למניעה של אוסטאופורוזיס בדמות ויטמין D, צריכה טובה של סידן והימנעות מעישון. מטופלים עם BMI נמוך מאוד, חסרים תזונתיים, התפתחות מינית מאוחרת והפרעה בהפרשת הורמוני המין, לעתים קרובות משיגים מסת עצם נמוכה יותר ועל כן נמצאים בסיון מוגבר לאוסטאופורוזיס ושברים".

האם להתחיל בטיפול אנאבולי כקו ראשון בחולים עם אוסטאופורוזיס?

"הטיפולים באוסטאופורוזיס מתחלקים לשתי קבוצות עיקריות: טיפולים נוגדי ספיגת עצם כדוגמת הביספוספונטים ודנוסומאב, וטיפול אנאבוליים שמעודדים בניה של עצם – טריפריטייד (PTH ANALOG) ורומוסוזומאב (איבניטי). "עד לאחרונה הגישה הטיפולית דגלה בהתחלת טיפול עם תרופות נוגדות ספיגת עצם ובהמשך

מעבר לתרופות האנאבוליות, אם לא היתה תועלת מספיקה או היתה הידרדרות בצפיפות העצם או שבר. לאחרונה, מחקרים שהרגימו את היעילות הגבוהה של התרופות האנאבוליות הובילו לשינוי פרדיגמה בטיפול באוסטאופורוזיס. יתרה מכך, מחקרים הרגימו כי התחלת טיפול עם תרופה אנאבולית לפני תרופה נוגדת ספיגה גורמת לעלייה גדולה יותר בצפיפות עצם לעומת התחלת טיפול בסדר הפוך⁽³⁾.

אילו עוד תרונות קיימים לתרופות האנאבוליות?

"האפקט של רומוסוזומאב בהפחתת שברים ושיפור צפיפות עצם בחולים קשים מהיר יותר וחזק יותר בהשוואה לביספוספונטים. חולים קשים מוגדרים לרוב ככאלה עם צפיפות עצם נמוכה (מינוס 2.5 ומטה) שחוו שבר, או של מינוס 3.5 ללא שבר, או אנשים עם מספר שברים בעמוד שדרה^(4,3). מחקרים נוספים אף הראו שהאפקט של רומוסוזומאב על העלאת צפיפות העצם טוב ומהיר יותר אף בהשוואה לטריפריטייד (כמפורט מטה)".

מהו מנגנון הפעולה של רומוסוזומאב?

"רומוסוזומאב הינו נוגדן חד-שבטי הפועל כנגד סקלרוסטין. סקלרוסטין מופרש על ידי תא האוסטאוציט והינו רגולטור שלילי של בניית עצם. סקלרוסטין מעכב את ה-Wnt signaling ומעכב בניית עצם דרך השפעתו על התפתחות ותפקוד תא האוסטאובלסט⁽⁵⁾. רומוסוזומאב מובילה מחד לעיכוב ספיגת עצם וליצירת עצם חדשה מאידך. היא התרופה הפוטנטית ביותר בטיפול".

מחקרים על יעילות ובטיחות רומוסוזומאב

• מחקר FRAME⁽⁶⁾ – היה מחקר אקראי מבוקר שבו 7,180 נשים פוסט-מנופאוזליות

קיבלו רומוסוזומאב או פלצבו למשך 12 חודשים ולאחר מכן דנוסומב לתקופה של 12 חודשים. "הטיפול ברומוסוזומאב לוהה בעלייה משמעותית בצפיפות העצם ובהפחתה משמעותית בסיון לשברים חדשים בעמוד השדרה (ירידה של 73%) ולשברים קליניים (ירידה של 36%) לעומת פלצבו אחרי 12 חודשי טיפול", אומרת ד"ר צור. "התוצאות לגבי שברים מחוץ לעמוד השדרה לא הגיעו למובהקות סטטיסטית והמחברים מסבירים ששיעור נמוך מאוד של שברים אלה באזור אמריקה לטינית השפיע על התוצאות. האזורים שהשתתפו במחקר התוצאות היו מובהקות גם בהפחתת שברים מחוץ לעמוד השדרה".

• מחקר ARCH⁽⁷⁾ – מחקר שבו 4,093 נשים פוסט-מנופאוזליות עם אוסטאופורוזיס ושברים קודמים חולקו באופן אקראי וסמוי לשתי קבוצות: רומוסוזומאב או אלנדרונט לתקופה של 12 חודשים ולאחר מכן טיפול באלנדרונט לכל המשתתפות ל-24 חודשים נוספים. ד"ר צור: "התוצאות אחרי 24 חודשי טיפול היו לטובת קבוצת הרומוסוזומאב עם הפחתת שברים משמעותית יותר. למעשה, כבר אחרי 12 חודשי טיפול הורגמה הפחתה מובהקת בסיון לשברים בעמוד השדרה, שברים קליניים והן שברים מאג'וריים מחוץ לעמוד השדרה. ממצאי מחקר זה חיזקו את שינוי הקונספט כי בחולים קשים כדאי להתחיל טיפול מוקדם עם תרופה אנאבולית".

• מחקר STRUCTURE⁽⁸⁾ – 436 נשים פוסט-מנופאוזליות עם טיפול קודם בביספוספונטים פומיים השתתפו במחקר זה וקיבלו באופן בלתי סמוי רומוסוזומאב או טריפריטייד למשך 12 חודשים. "הטיפול ברומוסוזומאב לוהה בעלייה משמעותית יותר בצפיפות העצם בהשוואה

מהי הבקשה להרחבת רומוסוזומאב בסל הבריאות?

"הבקשה היא להרחיב את הטיפול ברומוסוזומאב עבור האינדיקציות הבאות: טיפול באוסטאופורוזיס – קו טיפול ראשון בחולים עם אוסטאופורוזיס אידיופטי או מטופלות פוסטמנופאוזליות המצויים בסיכון גבוה מאוד לשבר, אשר עברו שבר אחד לפחות בשנתיים האחרונות עם צפיפות עצם נמוכה מ־ t score 2.5 (מסגרת הכללה זהה ל־ Teriparatide). כמו כן נדרש ביטול המגנלה הבאה: 'במהלך מחלתו חולה יהיה זכאי לקבל טיפול באחת מהתרופות Romosozumab או Teriparatide'."

סיכום

לסל שירותי הבריאות הקרוב תוגש בקשה לאשר את הטיפול ברומוסוזומאב כטיפול קו ראשון וכטיפול אנאבולי נוסף גם לאחר טריפרטייד. זאת, לאור הראיות המחקריות הרבות המראות כי רומוסוזומאב יותר פוטנטי מאשר טריפרטייד ובמיוחד בשברי צוואר ירך וכי יש יתרון בטיפול קו ראשון עם תרופות אנאבוליות. "אישור התרופה יכול להוביל לשיפור צפיפות עצם, הפחתת שברים אוסטאופורוזיס, שיפור חיי המטופלים והפחתת הנטל על מערכת הבריאות", מסכמת ד"ר צור.

המאמר, בחסות חברת מדיסון ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

חודשים לאחר שסיימו טיפול עם טריפרטייד חוו שיפור של 8.7% בצפיפות עצם בעמוד שדרה⁽¹¹⁾, 16 חולים שטופלו עם רומוסוזומאב 12 חודשים לאחר שסיימו טיפול עם טריפרטייד חוו שיפור של 11.2% בעמוד שדרה⁽¹²⁾ ו־17 חולים שטופלו עם רומוסוזומאב 24 חודשים חוו שיפור של 15% בצפיפות עצם⁽¹³⁾. גם ב־Total Hip נצפה שיפור של 2.7%, 4.4% ו־5.4% בהתאמה."

באיזו התוויה רומוסוזומאב נמצאת כעת בסל הבריאות?

"רומוסוזומאב מאושרת כתרופה בקו שני למטופלים שבמהלך טיפולים אחרים (כולל ביספוספונאטים או רלוקסיפן) היתה הידרדרות משמעותית בצפיפות עצם או שהתרחש שבר.

"רומוסוזומאב בקו ראשון מאושרת רק למטופלים שה־T-Score שלהם נמוך ממינוס 3.5 עם שבר אוסטאופורוזיס שלא יכולים לקבל טיפול עם ביספוספונאטים או רלוקסיפן. כמו כן, התרופה מאושרת בקו ראשון בחולים עם צפיפות עצם נמוכה (T-score מינוס 2.5), אשר עברו שבר אחד לפחות בשנתיים האחרונות ואינם יכולים לקבל טיפול עם טריפרטייד בשל הוריות נגר או אוזרות חמורות. התרופה לא מאושרת למי שכבר קיבל בעבר טריפרטייד, למעט מבוטחי שב"ן בקופ"ח מכבי שיכולים לקבל טיפול באינדיבידואלי גם אם טופלו בעבר בטריפרטייד."

לטיפול בטריפרטייד. הבדל מובהק בין שתי הקבוצות בצפיפות עצם בעמוד השדרה, בירך ובצוואר הירך נצפה אחרי שישה חודשי הטיפול. במהלך ששת החודשים האלה, נצפתה עלייה מובהקת של צפיפות עצם בירך ובצוואר הירך במטופלות ברומוסוזומאב בהשוואה לקבוצת הטריפרטייד⁽⁹⁾, מציגת ד"ר צור ומוסיפה כי הערכות שבוצעו הצביעו על הבדל בין שתי הקבוצות בחוזק עצם הירך לטובת רומוסוזומאב. "תוצאות דומות התקבלו במחקר רטרוספקטיבי שפורסם לאחרונה, אשר בחן 315 נשים מנופאוזליות שטופלו ברומוסוזומאב או בטריפרטייד⁽⁹⁾. ממציא המחקרים הללו תומכים בפוטנציות הגבוהה יותר של רומוסוזומאב לעומת טריפרטייד."

האם יש סוגיות בטיחות אשר צריך לתת עליהן את הדעת כאשר משתמשים ברומוסוזומאב?

"באופן מפתיע, ובניגוד לתוצאות מחקר FRAME, במחקר ה־ARCH נצפה שיעור גבוה יותר של אירועי MACE (major adverse cardiovascular events) בחולים שטופלו ברומוסוזומאב לעומת אלנדרונט. הפער בין שתי קבוצות הטיפול בהיבט MACE נפתח בשלושת החודשים הראשונים לטיפול והתייצב לאחר מכן, ולכן לא ברור האם מדובר בממצא אמיתי או מקרי.

"לאחרונה התפרסמו מספר מחקרים רטרוספקטיביים אשר השוו בין רומוסוזומאב לטריפרטייד ולא נמצאה שכיחות יתר של אירועים קרדיוסקולריים אלא שנמצאה אף הפחתה באירועים קרדיוסקולריים בשני המחקרים^(9,10). בשל הפער באירועי MACE קיימת הורייט נגר בארה"ב ובישראל לטיפול עם רומוסוזומאב בחולים עם אוטם שריר הלב או שבץ בשנה לפני תחילת הטיפול."

האם יש ערך לטיפול אנאבולי חוזר?

"יש מספר מחקרים רטרוספקטיביים המראים כי יש יעילות לטיפול עם רומוסוזומאב לאחר טיפול עם טריפרטייד בהיבט צפיפות עצם ומניעת שברים. נושא זה הורגם הן בתת אנליזות של מחקרי ה־FRAME וה־ARCH והן במספר מחקרים נוספים. "במחקר תצפיתי פרוספקטיבי שהתפרסם בכתב העת BONE וכלל מטופלים נאיביים או מטופלים שעברו מטיפולים אחרים לרומוסוזומאב נמצא כי 15 חולים שטופלו עם רומוסוזומאב שישה

ספרות:

- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767
- I. Goldstein1,3, J. Chandler2, V. Shalev1,3, S. Ish –Shalom4, A.M. Nguyen2, V. Rouach5, G. Chodick1.3OSTEOPOROSIS IN THE COMMUNITY: FINDINGS FROM A NOVEL COMPUTERIZED REGISTRY IN A LARGE HEALTH ORGANIZATION IN ISRAEL. *JARCP The Journal of Aging Research & Clinical Practice* 2012.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1-46.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102.
- Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005;280:19883-19887
- Cosman F, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;375:16: 1533-43.
- Saag KG, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.
- Langdahl B, et al. Romosozumab versus Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Transitioning from Oral Bisphosphonate Therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial.* *Lancet* 2017; 390: 1585-94
- Hartz MC, Johannessen FB, Harsløf T, Langdahl BL. The Effectiveness and Safety of Romosozumab and Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Published online July 16, 2024. doi:10.1210/clinem/dgae484
- Joshua Stokar, Auryan Szalat, Cardiovascular Safety of Romosozumab vs PTH Analogues for Osteoporosis Treatment: A Propensity-Score-Matched Cohort Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024; dgae173, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae173>
- Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2020;140:115574. doi:10.1016/j.bone.2020.115574
- Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2021;88(5):105219. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105219
- Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(8):1807-1813. doi:10.1007/s00198-022-06386-y

טיפול מוכוון מטרה בחולי לוקמיה מילואידית חריפה עם מוטציה ב-IDH1

ד"ר צביקה פורגס, המכון ההמטולוגי, המרכז הרפואי סורוקה

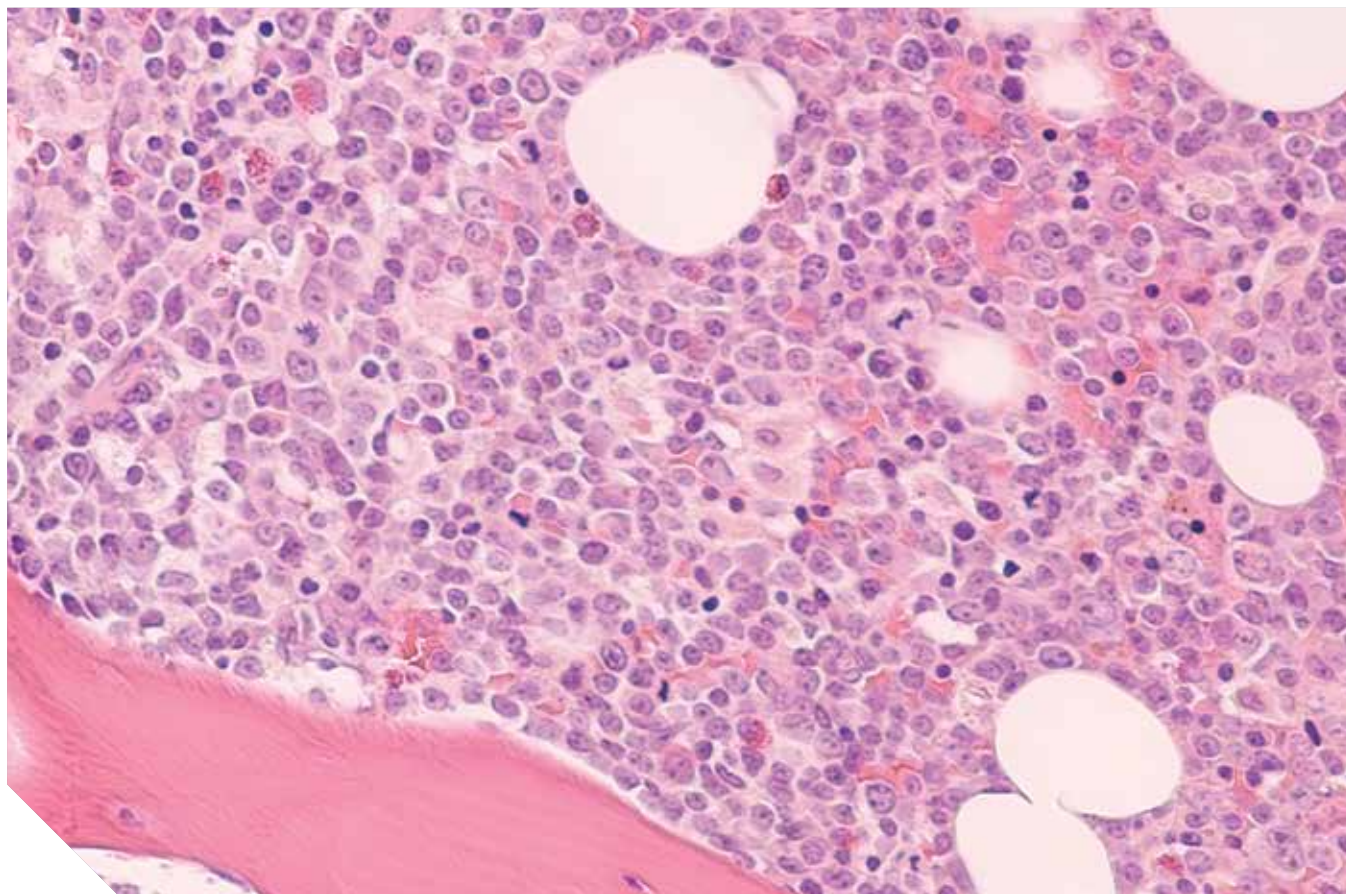


לוקמיה מילואידית חריפה (AML) היא מחלה ממארת של תאי הדם הלבנים מהשורה המילואידית. מדובר במחלה המתאפיינת בהופעה חדה של תאי מחלה עם קצב חלוקה גבוה ברם וכמה העצם. כתוצאה מתפיסה של מח העצם על ידי תאי המחלה נצפה בדיכוי של התפתחות תקינה של שורות הדם. הסימפטומים אותם יפתח המטופל קשורים לדיכוי

זה והם חולשה, נטייה לדמם ונטייה לזיהומים. לוקמיה מילואידית חריפה היא הלוקמיה החריפה השכיחה ביותר בגיל המבוגר, והגיל הממוצע לגילוייה הוא כ־70 שנה. עם התקדמות מערכת הבריאות והעלייה בתוחלת החיים, שכיחות המחלה והגיל הממוצע לגילוייה עולה. לוקמיה שהתגלתה בגיל מבוגר היא קשה מאוד לטיפול הן בגלל שינויים גנטיים אופייניים באוכלוסיה זו

המהווים סיכון גבוה יותר והן בגלל מצב המטופל וחוסר היכולת שלו לשאת טיפול כימותרפי אינטנסיבי המקובל במחלה זו. במקרים רבים בעבר, חולים אלה טופלו באופן פליאטיבי בלבד. בשנים האחרונות חלו מספר התפתחויות המהוות פריצת דרך בשדה הטיפולי במחלה זו. פרוטוקולי טיפול עם אינטנסיביות נמוכה מאפשרים טיפול הולם באוכלוסיית החולים

תמונה 1. ביופסיה של מח עצם המראה מילובלסטים של לוקמיה מילואידית חריפה. אילוסטרציה: שאטרסטוק



המבוגרים ובעלי מחלות רקע עם שיפור משמעותי בשרירות לעומת מה שהיה מוכר בעבר. בנוסף, העמקת ההבנה של הבסיס המולקולרי והגנטי שגורם להיווצרות המחלה הביאה לייצור ולאישור תרופות חדשות שפועלות באופן מדויק כנגד האתר הנקודתי שווהה כמחולל המחלה.

AML עם מוטציה ב-IDH1

חלבון IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) הינו אנזים שמוטציה סומטית בקידוד הגן עלולה לגרום לפעילות יתר שלו וכך להפרעה במטבוליזם התקין של התא, עצירה בדיפרנציאציה ולהשראת המחלה הגידולית. שכיחות המוטציה בקרב חולים עם AML היא 6%-10% והיא נחשבת למנבאת פרוגנוזה שלילית וקושי בטיפול.

עם השנים פותחה תרופה ספציפית המעכבת את האנזים המוטנטי IDH1 וכך מאפשרת את ההתמיינות התקינה. התרופה IVOSIDENIB היא תרופה פומית שנמצאה יעילה על סמך מחקרים קליניים ראשוניים ובהמשך אושרה לשימוש בארה"ב למטופלים עם לוקמיה מילואידית חריפה עם מוטציה ב-IDH1 שמחלתם עמידה או נשנתה או למטופלים שלא מועמדים לטיפול אינטנסיבי ומחלתם התגלתה לראשונה.

במחקר ה-AGILE נבדקו באופן פרוספקטיבי 146 חולים נשאי מוטציה זו הלוקים ב-AML שאינם מועמדים לטיפול אינטנסיבי ושטרם טופלו בעבר. חולים אלה חולקו רנדומלית לקבוצת המחקר, בה ניתן טיפול ב-IVOSIDENIB+AZACITIDINE לעומת קבוצת הביקורת בה הטיפול שניתן היה AZACITIDINE+PLACEBO. הפרוטוקול הטיפולי בקבוצת המחקר כלל טיפול מקובל ב-AZACITIDINE תת עורי למשך שבועה ימים במחזור של 28 יום במינון 75 מ"ג למטר רבוע, עם טיפול פומי ב-IVOSIDENIB במינון 500 מ"ג פעם ביום מדי יום.

תוצאות המחקר הרגימו באופן משמעותי את היתרון בקבוצת המחקר בשיעור החולים שהשיגו הפוגה מלאה – CR /CRi (53% לעומת 18%), בזמן החציוני לשרידות ללא אירועים נוספים – event free survival (22.9 חודשים לעומת 4.1 חודשים) ואף בזמן החציוני לשרידות הכללית – median overall survival (24 חודשים לעומת 7.9 חודשים בלבד). יש לציין כי משך התגובה בחולים שהשיגו

הפוגה מלאה היה ארוך וטרם הגיע לחציון בזמן פרסום המאמר.

מבחינת בטיחות בשילוב זה, נצפו פחות אירועי נוירופניה עם חום דלקות ריאות וזיהומים ככלל בקבוצה שטופלה ב-IDH1 mutated Ivosidenib וזאת בהשוואת לקבוצת הביקורת. שיעור המוות כתוצאה מתופעות לוואי של הטיפול הסתכם ב-14% והיה נמוך משמעותית מקבוצת הביקורת.

יש לציין שתי תופעות לוואי שהינן ייחודיות למשלב זה: הארכת מקטע QT ותסמונת התמיינות (differentiation syndrome) אך אלו תופעות שעם מעקב וטיפול מתאים ניתן לחדש את הטיפול ללא השלכות משמעותיות. מסקנת החוקרים הצביעה על אפקטיביות ובטיחות של שילוב IVOSIDENIB+AZACITIDINE במטופלים עם AML שנושאים מוטציית IDH1 ושאינם יכולים לקבל טיפול אינטנסיבי.

כאמור, בשנים האחרונות, ישנה התקדמות משמעותית בטיפול עם אינטנסיביות נמוכה למטופלים שאינם מועמדים לטיפול אינטנסיבי. הטיפול המקובל כיום בקבוצת חולים זו הינו משלב של AZACITIDINE+VENETOCLAX שהוכיח יעילותו בהתוויה זו וכיום מהווה טיפול הבחירה בקבוצת חולים זו. מחקר ה-VIALE-A הדגים שרירות חציונית של 14.7 חודשים למשלב זה.

טיפול בעולם האמיתי

כאשר נפגוש בעולם האמיתי מטופל עם IDH1 mutated AML שאינו מועמד לטיפול אינטנסיבי נצטרך להתלבט ולהחליט מהו הטיפול המועדף, האם הטיפול שהיה נהוג עד כה – AZACITIDINE+VENETOCLAX או שמה השילוב AZACITIDINE+IVOSIDENIB שהוצג לעיל. כמובן, יש קושי ומורכבות לענות על שאלה כזו כאשר אין בירדנו השוואה ישירה בין הקבוצות.

בניסיון עקיף לענות על שאלה זו, בוצעה תת אנליזה של מחקר ה-VIALE-A ובה נמצא כי קבוצת החולים נשאי המוטציה IDH1 הרוויחו פחות מהצפוי מהשילוב של VIDAZA- VENETOCLAX הן מבחינת שיעורי ההפוגה המלאה (28%) והן מבחינת שרירות חציונית (10.2 חודשים). כמו כן, משך התגובה היה נמוך יותר בהשוואה לתוצאות שנצפו במחקר ה-AGILE.

בהשוואה עקיפה של פרופיל תופעות הלוואי נראה כי יש נטייה לשיעורים מופחתים של חום ונוירופניה בקרב המטופלים שקיבלו את המשלב שמכיל טיפול ב-IVOSIDENIB.

שיקול נוסף שבו יש לדון בשאלה זו הוא יכולת התגובה לטיפול לאחר כישלון של קו ראשון, כאשר נמצאו נתונים מעוררים לגבי שיעורי תגובה כלליים גבוהים במיוחד (86%) במטופלים עם mutated IDH1 תחת טיפול ב-VENETOCLAX לאחר שנכשלו בטיפול ב-IVOSIDENIB בקו הראשון. זאת, לעומת קבוצת מטופלים שטופלו קודם כל ב-VENETOCLAX ולאחר מכן נראה כי לא הגיבו היטב לטיפול ספציפי כנגד IDH1 בקו השני. ההשערה היא שטיפול ב-VENETOCLAX בקו הראשון עלול ליצור עמידויות שינטרלו בהמשך את הטיפול הספציפי. לאור זאת נראה כי יש יתרון בטיפול ממוקד מטרה (targeted therapy) בקו ראשון.

לסיכום, טיפולים ספציפיים המכוונים כנגד הפרעה מולקולרית נקודתית צוברים תאוצה ונכנסים לאפשרויות הטיפול בלוקמיה חריפה. אחד מהטיפולים המבטיחים הוא IVOSIDENIB, מעכב IDH1, שניתן בשילוב עם AZACITIDINE למטופלים עם IDH1 mutated AML שאינם מועמדים לטיפול אינטנסיבי והוכח במחקר פרוספקטיבי רנדומלי כמשפר תגובה מלאה, שרירות ומשך התגובה לעומת קבוצת ביקורת. ●

המאמר בחסות חברת מדיסון, ללא מעורבות בתכנים ואינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ספרות:

- Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1- mutated acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2022.
- DiNardo et al. azacitidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. NEJM 2020.
- Pratz k et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. AJH 2024.
- Bewersdorf JP Et al. Venetoclax-based Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Previously Treated with FLT3 or IDH1/2 Inhibitors. Leuk Lymphoma. 2023
- Bewersdorf JP Et al. Efficacy of FLT3 and IDH1/2 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia previously treated with venetoclax. Leukemia Research 2022

פוליבי בשילוב R-CHP כטיפול קו ראשון ב-DLBCL

ד"ר אברהם אביגדור, מנהל שותף של המערך להמטולוגיה והשתלות מח עצם, המרכז הרפואי שיבא



ניתן לחלק לימפומות למאיריות המטולוגיות שמקורן בתאי B או תאי T, כאשר לימפומות של תאי B הן הנפוצות מבין שני הסוגים ומהוות כ-90% מכלל הלימפומות. לימפומות מתאי T, הנדירות יחסית, מהוות כ-10% מכלל הלימפומות, נפוצות יותר בדרום מזרח אסיה ולרוב אגרסיביות יותר. נכון להיום, יש כ-60 תת סוגים היסטולוגיים של לימפומות של תאי B.

מבחינה קלינית, מקובל לחלק את הלימפומות לשני סוגים, לימפומות אינדולנטיות ואגרסיביות. לימפומות אינדולנטיות הן לימפומות כרוניות שהחולים חיים איתן שנים רבות ונזקקים לטיפול רק כאשר המחלה הופכת תסמינית. הלימפומה האינדולנטית הנפוצה ביותר היא לימפומה פוליקולרית. לימפומות אגרסיביות מתקדמות במהירות ואם לא ניתן טיפול הן מהוות סכנה משמעותית לחייהם של החולים.

תת הסוג הנפוץ ביותר מבין הלימפומות האגרסיביות הינו DLBCL Diffuse Large B Cell Lymphoma. DLBCL מהווה כ-35% מכלל מקרי לימפומה שאינה הודג'קין (NHL). שכחות המחלה עולה עם הגיל ומרבית החולים מאובחנים לאחר גיל 60. המחלה היא הטרוגנית ומחולקת לתת קבוצות שונות המגיבות לטיפול באופן משתנה בהתאם למאפיינים הקליניים, המולקולריים וההיסטולוגיים שלהן. יש מספר גורמים פרוגנוסטיים המשמשים בקליניקה כיום (כדוגמת international prognostic index, שניונים גנומיים ו"Cell of origin")^(2,1).

מהו הטיפול הסטנדרטי בחולים שאובחנו עם DLBCL?

הטיפול הסטנדרטי ב-DLBCL בקו הראשון כולל משלב של כימותרפיה ואימונותרפיה. המשלב R-CHOP המכיל ציקלופוספאמיד, דוקסורוביצין, וינקריסטין ופרדניזון, יחד עם הנוגדן כנגד CD20, ריטוקסימאב, מהווה את טיפול הבחירה במחלה מתחילת שנות ה-2000. קודם לכן, המטופלים טופלו עם CHOP אשר פותח בשנות ה-70 של המאה ה-20. ההוספה של ריטוקסימאב ל-CHOP שינתה את

הפרדיגמה הטיפולית ב-DLBCL עם שיפור בשרידות ללא התקדמות מחלה (PFS) ושרידות כוללת (OS) של 15%-20% לעומת CHOP בלבד. משלב ה-R-CHOP מוביל לתגובה ב-70%-80% מהמטופלים וריפוי בכשני שלישים מהחולים עם DLBCL⁽¹⁾. למרות יעילות הטיפול, כ-40% מהמטופלים לא נרפאים מ-DLBCL תחת טיפול ב-R-CHOP⁽¹⁾. קווי טיפול מתקדמים ב-DLBCL מאופיינים ביעילות מוגבלת והסיכוי לריפוי ארוך טווח הולך ופוחת עם התקדמות המחלה. לכן, קיים צורך בטיפולים המביאים לתוצאות טובות יותר בקו הטיפול הראשון.

ב-20 השנים האחרונות בוצעו מחקרים רבים עם גישות טיפוליות שונות שניסו להביא לשיפור תוצאות הטיפול ב-R-CHOP. גישות אלו כללו מתן מינון או תדירות גבוהה יותר של התרופות וכן משלבים חדשים, אך המחקרים לא הצליחו להראות שיפור משמעותי בתוצאות⁽³⁻⁸⁾ ו-R-CHOP נשאר עד לאחרונה הטיפול הסטנדרטי בקו ראשון עבור חולי DLBCL.

פוליבי (פולטוזומא ודוטין) - תצמיד נוגדן-תרופה לטיפול ב-DLBCL

כיום, התרופה פוליבי נמצאת בסל הבריאות כטיפול קו שני ומעלה בחולי DLBCL שאינם מיועדים להשתלה, בשילוב עם כימותרפיה וריטוקסימאב. פוליבי מבוססת על טכנולוגיה של תצמיד נוגדן-תרופה.

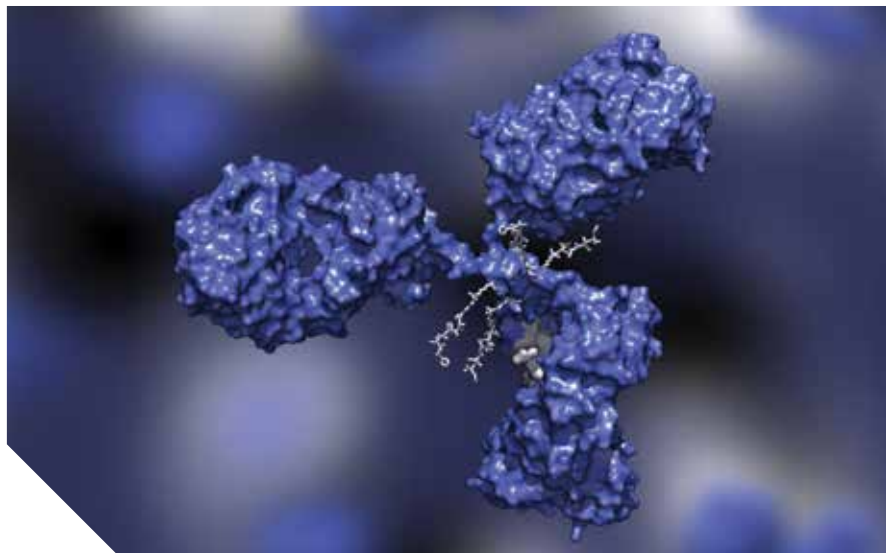
הנוגדן מכון כנגד האנטיגן CD79b הנמצא על פני תאי B ומצומד באמצעות לינקר לכימותרפיה בשם Monomethyl auristatin E (MMAE). בעקבות הקישור של פוליבי ל-CD79b, יש אינטרנליזציה של הנוגדן לתוך תא ה-B הממאיר. בתוך הליוזום, הנוגדן נחשף לפרוטאזות שמביאות לשחרור הכימותרפיה מהנוגדן אל תוך התא. הכימותרפיה מפריעה לחלוקת התא על ידי פגיעה בחוטי הכישור, ובעקבות כך מביאה להרג התא הממאיר. למרות שהרג תאי הגידול מבוסס על כימותרפיה, הטיפול מאופיין בפרופיל בטיחות משופר כיוון שלתרופה פעילות ספציפית כנגד תאי הגידול⁽⁹⁾.

פוליבי לטיפול קו ראשון ב-DLBCL, בשילוב עם ריטוקסימאב ו-CHP

אישורה של פוליבי בישראל, בארה"ב (FDA) ובסוכנות התרופות האירופאית (EMA) כטיפול קו ראשון ב-DLBCL התבסס על ממצאיו של מחקר פאזה 3, POLARIX⁽¹⁰⁾. במחקר זה השתתפו 879 חולים שלא טופלו קודם לכן, אשר חולקו ביחס של 1:1 לקבל פוליבי, ריטוקסימאב ו-CHP (ציקלופוספאמיד, דוקסורוביצין ופרדניזון) או R-CHOP. קבוצת הפוליבי לא קיבלה וינקריסטין כיוון שבדומה לפוליבי, כימותרפיה זו פוגעת גם היא בחוטי הכישור. מדר ההערכה הראשוני במחקר (primary endpoint) היה שיעור השרידות ללא התקדמות מחלה (PFS), אשר הוגדר כהתקדמות/הישנות/מוות מכל סיבה שהיא לפי הערכת החוקרים. לאחר משך מעקב חציוני של כ-28 חודשים, תוצאות המחקר הדגימו כי בעוד ששיעור התגובה האובייקטיבי היה דומה בשתי הקבוצות, הסיכון להתקדמות מחלה, הישנות מחלה או למוות בזרוע הטיפול עם פוליבי בשילוב R-CHP היה נמוך ב-27% בהשוואה לזרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.73, p=0.02).

בנוסף, הורגם כי שיעור החולים השורדים ללא התקדמות מחלה לאחר שנתיים היה גבוה ב-6.5% בזרוע פוליבי בהשוואה לזרוע הביקורת (76.7% לעומת 70.2%, בהתאמה), שיפור שנשמר גם במשך מעקב של למעלה משלוש שנים (פעך של 7.7% בשיעור ה-PFS לאחר שלוש שנים; יחס סיכונים 0.76)⁽¹¹⁾. כיוון שמרבית ההישנויות ב-DLBCL מתרחשות בשנתיים הראשונות לאחר הטיפול בקו הראשון, לחולים ששורדים את השנתיים הללו ללא התקדמות מחלה צפויה פרוגנוזה טובה⁽¹²⁾. באנליזה אקספלורטורית של שיעור ה-PFS בתת קבוצות שונות שבוצעה לאחר זמן מעקב חציוני של כ-28 חודשים, הטיפול בפוליבי עם R-CHP הדגים יעילות טובה יותר לעומת טיפול הביקורת במספר תת קבוצות הנחשבות לגרועות מבחינת פרוגנוזה. אחת מהקבוצות הם חולים עם מדר פרוגנוסטי בינוני-גבוה (IPI 3-5), עבורם הסיכון להתקדמות מחלה בזרוע פוליבי היה נמוך ב-30% לעומת זרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.7; PFS לאחר שנתיים: 75.2% לעומת 65.1%, בהתאמה).

תמונה 1. תצמיד נוגדן-תרופה. צילום: שאטרסטוק



מוגש מטעם ריש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ

המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. למידע הקובע בקשר לתכשיר כזה או אחר יש לפנות לעלון לרופא המאושר על ידי משרד הבריאות אותו ניתן למצוא באתר:

israelihealth.health.gov.il/#!/byDrug

לוואי מכל דרגה ומדרגה 4-3 בשתי הזרועות. לסיכום, מחקר ה-POLARIX הדגים לראשונה זה 20 שנה שיפור קליני משמעותי בהשוואה לטיפול הסטנדרטי בקו הראשון, R-CHOP. לנוכח תוצאות המחקר, נראה כי השילוב של פוליבי עם R-CHOP משנה את הפרדיגמה הטיפולית בחולי DLBCL בעולם ובישראל. ●

ספרות:

- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842-858.
- Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2019;94:604-616.
- Cunningham D, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet. 2013; 381: 1817-26.
- Delarue R, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 525-33.
- Bartlett NL, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol. 2019; 37: 1790-9.
- Vitolo U, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2017; 35: 3529-37.
- Nowakowski GS, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2021;39: 1317-28.
- Younes A, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37: 1285-95.
- Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
- Tilly H, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New Engl J Med. 2022;386:351-363.
- Herrera AF, Risk profiling of patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by measuring circulating tumor DNA (ctDNA): results from the POLARIX study. 64th ASH Annual Meeting and Exposition 2022, oral presentation (abstract #542).
- Maurer MJ, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. Annals of Oncology. 2018;29:1822-7.
- Morschhauser F, et al. Deciphering the Clinical Benefit of Pola-R-CHP versus R-CHOP in Different Genetic Subtypes Beyond Cell of Origin in the POLARIX Study. 65th ASH Annual Meeting and Exposition 2023, poster presentation (abstract #3000).
- Lue JK, et al. Genomic profiling in a subgroup analysis of patients (pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and extranodal (EN) sites of involvement in the Phase III Pola-R-CHP vs R-CHOP (POLARIX) study. 2024 American Society of Clinical Oncology, poster presentation (abstract #7061).
- Beck C, Kjærsgaard M. Cost-effectiveness analysis of polatuzumab vedotin (Pola) in combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola + R-CHP) use, in previously untreated (1L) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Denmark. 29th European Hematology Association Congress 2024, poster presentation (abstract #P1699).

קבוצה נוספת הם חולים עם מקור גנטי מסוג ABC (Activated B-Cell); מחקרים רבים הראו שהפרוגנוזה של קבוצת חולים זו תחת הטיפול הסטנדרטי בקו הראשון גרועה בהשוואה לחולים עם מקור גנטי מסוג GCB (Germinal Center B-Cell) (2). מחקר זה הדגים שעבור חולים עם ABC, הסיכון להתקרמות מחלה בזרוע פוליבי היה נמוך ב-60% לעומת זרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.4; PFS לאחר שנתיים: 83.9% לעומת 58.8%, בהתאמה) (10). באנליזה נוספת שבוצעה לאחר מעקב של למעלה משלוש שנים, הטיפול בפוליבי עם R-CHP המשיך להדגים יעילות טובה בקבוצת החולים עם מקור גנטי מסוג ABC, עם הפחתה של 66% בסיכון להתקרמות מחלה לעומת קבוצת הביקורת (יחס סיכונים 0.34, PFS לאחר שנתיים: 85% לעומת 56%, בהתאמה). כמו כן, הסתבר כי גם במחלה עם טביעת אצבע גנטית מסוג dark zone signature (נחשבת כמחלה עם פרוגנוזה גרועה) שכללה בעיקר מטופלים מסוג GCB, שיעור ה-PFS לאחר שנתיים היה 75% באלה שטופלו בפוליבי עם R-CHP לעומת 64% בקבוצת הביקורת עם HR של 0.47 (13).

באנליזה אחרת שהשוותה את תוצאות הטיפול במטופלים עם מחלה אקסטרנודלית, המהווה גורם פרוגנוסטי גרוע, התברר כי הטיפול בפוליבי עם R-CHP שיפר משמעותית את ה-PFS בהשוואה לקבוצת הביקורת. תוצאות אנליזה זו הוצגו לראשונה בכינוס השנתי של החברה האמריקאית לאונקולוגיה קלינית (ASCO) שהתקיים בחודש יוני 2024 (14). חשוב לציין כי למרות שהשרידות הכוללת בשתי קבוצות הטיפול היתה דומה, שיעור החולים שקיבלו לפחות טיפול אחד נוסף כנגד הלימפומה שלהם, שלא היה מוגדר בפרוטוקול (קרינה, טיפול סיסטמי, השתלת מח עצם או CAR-T), היה נמוך יותר בזרוע פוליבי לעומת זרוע הביקורת (22.5% לעומת 30.3%, בהתאמה) והוספת טיפול זו יכולה להסביר את העדר ההבדל בהיבט השרידות הכוללת בשתי הקבוצות (10). לפיכך, השימוש בפוליבי יכול לחסוך שימוש בקווי טיפול נוספים מתקדמים יותר. ואכן, אנליזה של cost-effectiveness אשר הוצגה בכינוס השנתי של האיגוד האירופאי להמטולוגיה (EHA) שהתקיים בחודש יוני 2024, הדגימה חיסכון בעלויות הטיפול במערכת הבריאות בדנמרק בחולים שקיבלו פוליבי עם R-CHP, בהשוואה לעלויות במטופלי R-CHOP. יחס עלות-תועלת אף השתפר עם ההכנסה של axi-cel לקו השני (15). פרופיל הבטיחות היה דומה בין זרוע הפוליבי וזרוע הביקורת, עם שכחות וסוג דומה של תופעות

שילוב הטיפול בנוגדנים דו־ראשיים במיאלומה נפוצה 2024

ד"ר הילה מגן, מנהלת יחידת מיאלומה נפוצה, המרכז הרפואי שיבא



מיאלומה נפוצה היא הממאירות ההמטולוגית השנייה בשכיחותה בעולם המערבי עם עלייה בהאזנות בשנים האחרונות. בעשורים האחרונים חלה התקדמות ניכרת בטיפול במיאלומה נפוצה, עם פיתוח קבוצות ושילובים רבים של תרופות בעלות מנגנוני פעולה שונים, אשר הובילה לעלייה משמעותית בשיעורי ההשרדות.

עם זאת, המחלה עדיין נותרה חשוכת מרפא במרבית החולים. מטופלים בהם מתפתחת עמידות למעכבי פרוטאזום, לתכשירים האימונומודולטוריים ולנוגדנים חד שבטיים נגד CD38 הם בעלי הישרדות כללית חצינית של כשנה⁽¹⁾. נתונים אלה מדגישים את הצורך בטיפול בעלי מנגנוני פעולה חדשים ושונים עבור מטופלים הסובלים ממחלה נשנית/ עמידה. מספר תרופות אימונותרפיות אושרו בשנתיים האחרונות לטיפול במיאלומה נשנית/ עמידה, המציגות יעילות חסרת תקדים. תרופות אלו

מכוונות כנגד אנטיגנים שונים על פני תאי המיאלומה ומתחלקות לשתי טכנולוגיות: Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell Bispecific⁽²⁾; Cilta-cel ו־ide-cel therapy monoclonal antibodies – נוגדנים דו־ראשיים (בי־ספציפיים), בהם תתמקד כתבה זו.

הנוגדנים הדו־ראשיים

נקשרים בו זמנית לאנטיגן CD3 על פני לימפוציטים מסוג T ולאנטיגנים על פני שטח תאי המיאלומה. קישור זה יוצר סינפסה אימונית המביאה לניתוב מחדש ולהפעלת תאי ה־T כנגד תאי הגידול, הגורמת לשחרור גרנזימים, פרוטורנינים וציטוקינים פרו־דלקתיים, המביאים להרג תאי הפלסמה⁽²⁾.

נוגדנים דו־ראשיים רבים כנגד אנטיגנים שונים על פני תאי המיאלומה נמצאים בשלבי פיתוח, כאשר האנטיגנים הרלוונטיים ביותר כוללים:

- BCMA (B-cell maturation antigen)
- GPRC5D (G protein-coupled receptor class C group 5 member D)
- FcRH5 (Fc receptor-homolog 5)

שלושת הנוגדנים שאושרו רגולטורית לטיפול במיאלומה נשנית/ עמידה:

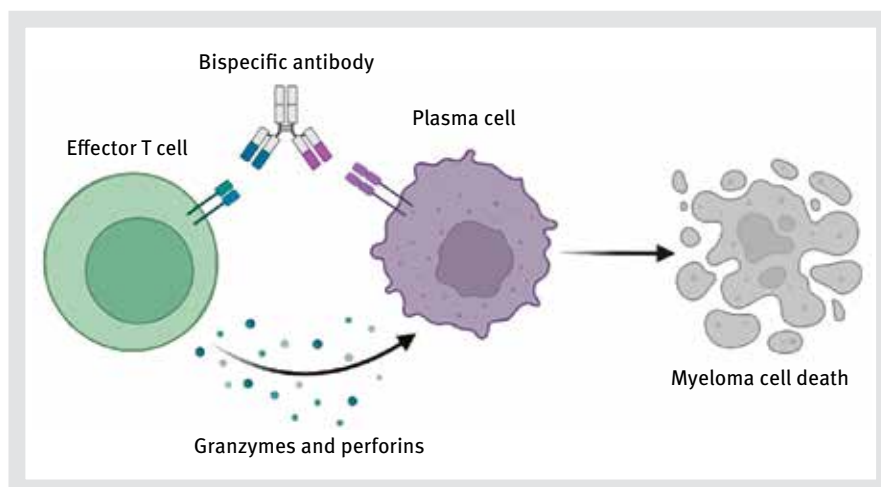
Tecvayli, Johnson & Johnson (Tecvayli, Johnson & Johnson) נוגדן דו־ראשי BCMAxCD3 הנקשר ל־CD3 על פני T לימפוציטים ול־BCMA המצוי בעושר על פני תאי המיאלומה.

זהו הנוגדן הדו־ראשי הראשון שאושר על ידי סוכנות התרופות האירופאית (EMA) באוגוסט 2022⁽³⁾ לטיפול בחולי מיאלומה לאחר לפחות שלושה טיפולים, ובהמשך אושר על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) באוקטובר 2022 למטופלים לאחר ארבעה קווי טיפול לפחות⁽⁴⁾. בישראל, אושר על ידי משרד הבריאות ביוני 2023, באותה התוויה של ה־EMA⁽⁵⁾. האישור התבסס על תוצאות מחקר MajesTEC-1 שלב 1/2 בו טופלו חולי מיאלומה עם מחלה נשנית/ עמידה לאחר שלושה קווי טיפול לפחות, כולל חשיפה למעכב פרוטאזום, תרופה אימונומודולטורית ונוגדן כנגד CD38 (triple-class exposed).

הטיפול ניתן בוריקה תת־עורית פעם בשבוע במינון 1.5 מ"ג/ק"ג לאחר שתי מנות במינון נמוך יותר (step up doses). ה־primary end point היה התגובה הכוללת – ORR (תגובה חלקית או טובה יותר). מבין 165 מטופלים שטופלו במחקר, 77.6% סבלו ממחלה עמידה (triple-class refractory)^(6,7).

בעדכון המחקר האחרון שפורסם, במעקב של 30.4 חודשים, שיעור התגובה הכולל היה 63.0%, כאשר 76 חולים (46.1%) השיגו תגובה מלאה או טובה יותר. משך התגובה החצינית היה 24

תרשים 1. היקשרות בו־זמנית של הנוגדן הדו ראשי לתא ה־T ולתא המיאלומה המשפעלת את תא ה־T ומובילה להרג תא המיאלומה



גם במעקב חציוני ממושך נשמרו שיעורי תגובה גבוהים ותגובות ממושכות⁽¹³⁾.

(Elrexio, Pfizer) Elranatamab

הנוגדן הדיראשי השני כנגד BCMAxCD3 אושר על ידי ה-FDA באוגוסט 2023 ועל ידי ה-EMA בדצמבר 2023 לטיפול בחולי מיאלומה נפוצה לאחר לפחות שלושה טיפולים⁽¹⁴⁾ או ארבעה קווי טיפול לפחות⁽¹⁵⁾, כולל מעקב פרטאוזום, תרופה אימונומודולטורית ונוגדן כנגד CD38.

התרופה אושרה על על בסיס תוצאות מחקר MagnetisMM-3 שבו טופלו 123 חולי מיאלומה עם מחלה נשנית/ עמידה עם שיעורי תגובה (ORR) של 61%, עם משך חציון תגובה שעדיין לא הושג ועם הישרדות חצינית ללא התקדמות של 17.2 חודשים^(16,17).

נוגדן דיראשי זה ניתן בוריקה תת עורית מדי שבוע במינון קבוע של 76 מ"ג, לאחר שתי מנות התחלתיות במינון נמוך יותר. במטופלים שהגיבו לאחר 24 שבועות, הפחיתו את תדירות המתן לפעם בשבועיים. לאחר שנתיים של מעקב, חציון ההישרדות הכוללת היה 24.6 במטופלים לאחר קווי טיפול רבים אשר לא כללו טיפול מכון כנגד BCMA. הטיפול הוכח כיעיל בקבוצת מטופלים זו ובעיקר בעת מתן בקווי טיפול מוקדמים יותר⁽¹⁸⁾.

תופעות לוואי

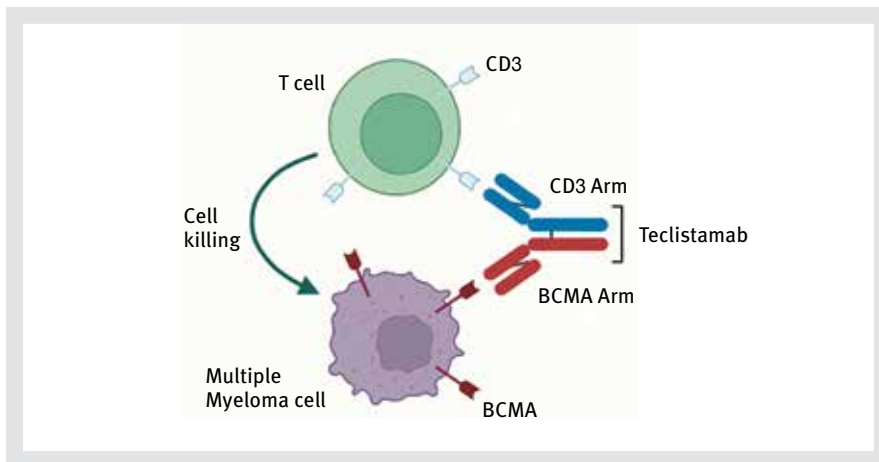
לתרופות אימונותרפיות אלו מנגנוני פעולה ורעילות שונים, שניתן להפרידם לתופעות לוואי מוקדמות ומאוחרות.

תופעות הלוואי המוקדמות:

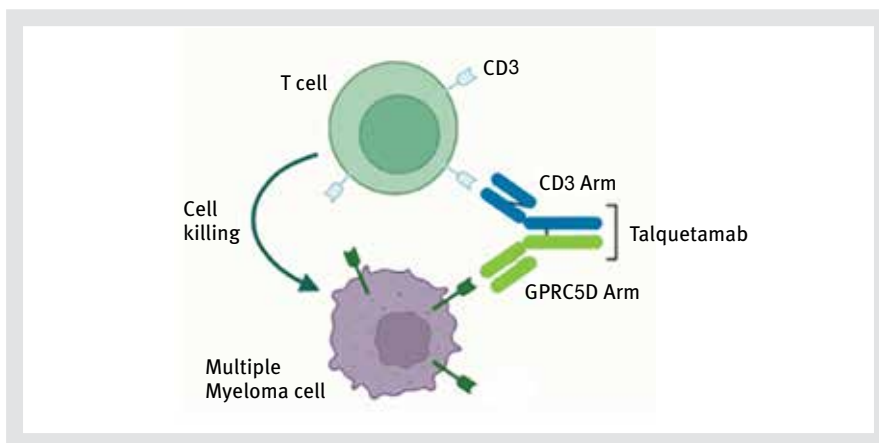
Cytokine release syndrome (CRS) – תסמונת שחרור הציטוקינים היא תגובה דלקתית המתרחשת בעקבות שפעול תאי ה-T המשחררים ציטוקינים פרודלקטיים (כולל IL-2, IL-6, IFN-γ ו-TNF). התסמונת יכולה להתבטא בעליית חום בודדת ועד לתגובות קשות הכוללות ירידה בלחץ הדם ובחמצון הדם. מתן כל הנוגדנים הדיראשיים הקיימים כיום מתקשר לתסמונת זו במרבית המטופלים, שמתרחשת במהלך תחילת הטיפול ועד למתן המינון המלא הראשון ומוגבלת לרוב לדרגה 1-2, כאשר דרגה 3 ומעלה נעה בין 0%-2%⁽¹⁹⁾.

הזמן החציוני להופעת תסמונת שחרור הציטוקינים הוא במהלך 24 שעות מעירוי תוך ורידי של נוגדנים דיראשיים ולאחר 24 שעות לפחות ממתן תת עורי⁽¹⁹⁾. חשוב זיהוי מוקדם של התסמונת ומתן טיפול תומך בהתאם לחומרתה.

תרשים 2. הנוגדן הדיראשי Teclistamab נקשר לתא ה-T באמצעות הקולטן CD3 ולתא המיאלומה באמצעות הקולטן BCMA



תרשים 3. הנוגדן הדיראשי Talquetamab נקשר לתא ה-T באמצעות הקולטן CD3 ולתא המיאלומה באמצעות הקולטן GPRC5D



חודשים ומשך הזמן החציוני של הישרדות ללא התקדמות [PFS] היה 11.4 חודשים. על פי ערכון זה ניתן לראות כי התגובות ל-teclistamab נמשכו ואף העמיקו במטופלים שעברו לטיפול מדי שבועיים/ חודש⁽⁸⁾.

(Talvey, Johnson & Johnson) Talquetamab

נוגדן דיראשי GPRC5DxCD3 הנקשר ל-CD3 על פני תאי T לימפוציטים ול-GPRC5D המצוי גם הוא בעושר על פני תאי המיאלומה. נוגדן זה אושר על ידי ה-EMA ועל ידי ה-FDA באוגוסט 2023 לטיפול בחולי מיאלומה לאחר לפחות שלושה טיפולים⁽⁹⁾ או ארבעה קווי טיפול לפחות⁽¹⁰⁾. זאת, בהתבסס על תוצאות מחקר

MonumenTAL-1 שלב 1/2⁽¹¹⁾. בישראל, אושר על ידי משרד הבריאות ביולי 2024, באותה התוויה של EMA – לחולי מיאלומה אחרי שלושה טיפולים קודמים שכוללים מעקב פרטאוזום, תכשיר אימונודולטורי ונוגדן חד שבטי כנגד CD-38⁽¹²⁾.

במעקב חציוני ממושך, בין 20 ל-30 חודשים, מחקר זה הדגים שיעורי תגובה כוללת (ORR) של 74.1% ב-106 מתוך 143 מטופלים אשר טופלו במינון 0.4 מ"ג/ק"ג, וב-69.5% ב-107 מתוך 154 מטופלים אשר טופלו במינון 0.8 מ"ג/ק"ג. ההישרדות החצינית ללא התקדמות היתה 7.5 חודשים במטופלים במינון 0.4 מ"ג/ק"ג ו-11.2 חודשים במטופלים במינון 0.8 מ"ג/ק"ג.

סיכונים נוירולוגיים:

שלושת הסוגים העיקריים של נוירוטוקסיות המדווחים סביב הטיפול בנוגדנים דיראשיים⁽¹⁹⁾:

- **כאבי ראש** – מדווח לרוב כאירוע נוירוטוקסי לא ספציפי, שיכול להיות קשור לתסמונת CRS.
- **Immune effector cell-associated [ICANs] neurological toxicity** – רעילות נוירולוגית הקשורה לתאי אפקטור חיסוני, ייתכן עקב מעבר ציטוקינים ותאים משופעלים למערכת העצבים המרכזית. הרעילות מופיעה בשכיחות נמוכה יחסית ויכולה להופיע בזמנית עם CRS או אחריו ומתבטאת בדרך כלל בדרגות שונות של אנצפלופטיה דיפונית, עם או ללא סימנים מוקדיים, יל"ד תוך גולגולתי או פרכוסים⁽²⁰⁾.
- **נוירופתיה היקפית** – בעיקר תחושתית, קשורה להיסטוריה קודמת של נוירופתיה היקפית.

תופעות לוואי המטולוגיות:

כוללות נויטרופניה, אנמיה וטרומבוציטופניה, אשר ייתכנו אף עקב ירידה ברזרבות מח העצם במטופלים לאחר קווי טיפול קודמים. התאוששות הספירה עם התרחקות מהטיפול בנוגדן דיראשי תומכת בציטופניה הקשורה לטיפול⁽²¹⁾.

תופעות לוואי מאוחרות:

- נטייה לזיהומים חוזרים – זיהומים בקטריאליים, ויראליים ופטרייתיים מהווים סיכונים שכיחים במטופלים בנוגדנים הדיראשיים, בעיקר עם הטיפול בנוגדני anti-BCMA⁽¹⁹⁾. הגורמים השכיחים לזיהומים אלה כוללים הפעלה מתמשכת של תאי T והתשתם, נויטרופניה, לימפופניה, תגובה ירודה לחיסונים והיפוך גמגולובולימיניה.
- היפרגמגלובולימיניה נובעת הן מדרכי הפרשת אימונוגלובולינים פונקציונליים עקב דיכוי תאי הפלסמה התקינים על ידי תאי המיאלומה ומחמירה עם הטיפול בנוגדן דיראשי עקב השמדה אף של שארית תאי הפלסמה התקינים, אשר גם בעלי אנטיגני המטרה (BCMA, GPRC5D). זוהי תופעת לוואי המהווה חלק מה"off-tumor toxicity".
- בעת עליית חום, כאב מקומי ושינויים אחרים במצב הכללי של מטופלים אלה, יש צורך בחשד גבוה לתהליך זיהומי, בירור מהיר והתחלת טיפול בהתאם. קיימות התוויות עדכניות לטיפול אנטיביוטי מניעתי לאורך הטיפול בנוגדנים אלה, השלמת חיסונים והמלצה למתן טיפול חודשי בעירוי אימונוגלובולינים

במטופלים בעלי רמת IgG נמוכה מ־400 מיליגרם/דציליטר ו/או במטופלים הסובלים מזיהומים חוזרים⁽¹⁹⁾.

- **Off-tumor toxicity** – ל־talquetamab תופעות לוואי נוספות שאינן המטולוגיות, עקב נוכחות GPRC5D על פני תאים נוספים מחוץ למח העצם (תאים מייצרי קרטין כזקיקי השיער ובלוטות רוק)⁽²²⁾. תופעות הלוואי כוללות פגיעה עד אובדן חוש הטעם (dysgeusia), הגורמת לעתים קרובות לירידה במשקל, יובש בעור ופגיעה בצמיחה התקינה של הציפורניים. הטיפול בתופעות אלו הוא בעיקרו תומך, לעתים הפסקת טיפול זמנית או הפחתת מינון נדרשות. מעבר לטיפול בתדירות נמוכה יותר הביא לירידה ברעילות הפה והעור⁽²³⁾.

ניסיון מקומי

במרכז הרפואי שיבא מטופלים חולי מיאלומה בנוגדנים דיראשיים במסגרת מחקרים קליניים, בהם ניתן הטיפול בנוגדן אחד או בשילוב שני נוגדנים בקווי טיפול שונים (עדכונים לגבי יעילותם הגבוהה מפורטים בספרות).

בנוסף, החל מאוקטובר 2022 טופלו בנוגדנים דיראשיים (Teclistamab או Talquetamab) קרוב ל־40 חולי מיאלומה נפוצה נשנית/ עמידה לאחר שלושה קווי טיפול קודמים לפחות, במסגרת תכנית חמלה או במימון ביטוחים פרטיים, חלקם לאחר קווי טיפול מרובים שכללו ADC – Anti-Belantamab Mafodotin/)) Drug Conjugates. למרבית המטופלים לא היתה אופציה טיפולית אחרת בשלב זה, לאחר מיצוי קווי הטיפול הקיימים בסל התרופות ובמסגרת מחקרים קליניים, כך שמתן הנוגדנים הדיראשיים היווה עבורם טיפול הצלה עם תגובות משמעותיות וממושכות.

במספר חולים אשר לא השיגו תגובה או שמחלתם נשנתה זמן קצר לאחר תחילת הטיפול, החלפת הטיפול לנוגדן בעל אתר מטרה שונה הביאה בחלקם לתגובה טובה. גם בספרות קיימים דיווחים מסדרות קטנות יחסית על שינויי רצף הטיפולים בחולים שנחשפו תחילה לתכשירים המכוונים כנגד BCMA, אשר השיגו תגובה לטיפול בנוגדנים כנגד אתרים שאינם BCMA⁽²⁴⁾. ברוב המקרים של החולים חלה ירידה ברמות ה־IgG (היפרגמגלובולימיניה) לאורך הטיפול בנוגדנים הדיראשיים, בחלקם לרמות נמוכות ביותר שלא נראו במתן טיפולים קודמים, ירידה התורמת לנטייה מוגברת לזיהומים נשנים בחולים

אלה, כולל זיהומים ויראליים, בקטריאליים ופטרייתיים⁽¹⁹⁾.

עם הזמן נצבר ניסיון במטופלים אלה הכולל מתן טיפול אנטיביוטי מניעתי, מתן מוקדם של אימונוגלובולינים ועלייה במודעות לסיכונים הזיהומיים ולטיפול מוקדם בחשד לאירוע זיהומי.

סיכום

הנוגדנים הדיראשיים מהווים טיפול פורץ דרך אשר הביא לטרנספורמציה בטיפול במיאלומה, עם הוכחת יעילות קלינית מעורדת מאוד אף במטופלים הסובלים ממחלה נשנית/ עמידה לאחר קווי טיפול רבים. עם תוצאות מחקרים אלה נבדקת במסגרת מחקרים קליניים נוספים יעילות הטיפול בנוגדנים גם בקווי טיפול מוקדמים יותר ואף בקו הראשון בשילוב תרופות "מקובלות".

יתרון נוסף של הנוגדנים הדיראשיים הוא האפשרות למתן מהיר, בניגוד לטיפול התאי CAR-T הדורש זמן לאיסוף התאים, ייצור תאי ה־CAR וטיפול מכין לפני החזרתם למטופל. לכן, במטופלים אשר מחלתם מתקדמת לאחר טיפול שכלל מעכב פרוטאזום, תכשיר אימונודלטורי ונוגדן חד שבטי כנגד CD-38, קיים צורך אשר עדיין נותר ללא מענה בטיפול יעיל ובעל מנגנון פעולה שונה, לצורך שיפור ההישרדות הנמוכה הצפויה למטופלים אלה⁽⁹⁾. טיפול בנוגדן דיראשי בשלב זה הוא בעל יעילות פוטנציאלית גבוהה מאוד להשגת תגובה עמוקה וממושכת, כולל במטופלים שמחלתם אובחנה בסיכון גבוה. טיפול זה מהווה את האופציה הטובה ביותר כיום עבור מרבית החולים, ולאחר אישורו כמפורט, אנו מקווים שיוכל להינתן במסגרת סל שירותי הבריאות בעתיד הקרוב. ●

המאמר בחסות חברת Johnson & Johnson Israel J-C Health care Ltd

EM-165907 | Sept 2024 (v 1.0)

המידע ניתן כמתן שירות ולא על מנת לעודד שימוש. המידע המוצג נתמך בפרסומים של מחקרים קליניים. אנא ראו ביבליוגרפיה רלוונטית בסוף המאמר. למידע נוסף על Teclistamab Tecvayli כולל ההתוויות המלאות, כלל תופעות הלוואי והמידע הרשום בישראל יש לעיין בעלון לרופא באתר משרד הבריאות בקישור: israelidugs.health.gov.il/#!/byDrug

Talvey (talquetamab) מאושר על ידי משרד הבריאות אך עלון מקומי עוד לא פורסם. למידע על שימוש וכלל תופעות הלוואי ניתן לעיין בעלון האירופאי בקישור: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_en.pdf

1. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022; 36: 1371–76.
2. Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: A journey in progress. *Front Oncol* 2022; 12: 1032775
3. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1675.htm>
4. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-teclistamab-cqyv-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
5. <https://israelidrug.health.gov.il/#/medDetails/173%2074%2037566%2000>
6. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398: 665–74.
7. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387: 495–505.
8. Garfall AL et al, Long-Term Follow-Up From the Phase 1/2 MajesTEC-1 Trial of Teclistamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 31–June 4, 2024; Chicago, IL, USA
9. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1748.htm>
10. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-talquetamab-tgvs-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
11. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387: 2232–44
12. <https://israelidrug.health.gov.il/#/medDetails/177%2031%2037916%2000>
13. Rasche L et al. Long-Term Efficacy and Safety Results From the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, presented at European Hematology Association Annual Meeting; June 13–16, 2024; Madrid, Spain & Virtual
14. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1770.htm>
15. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-elranatamab-bcmm-multiple-myeloma>
16. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29: 2259–67.
17. 14 Tomasson M, Iida S, Niesvizky R, et al. Long-term efficacy and safety of elranatamab monotherapy in the phase 2 MagnetisMM-3 trial in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2023; 142 (suppl 1): 3385 (abstr).
18. Mohty M et al, Long-Term Survival After Elranatamab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: MagnetisMM-3, presented at European Hematology Association Annual Meeting; June 13–16, 2024; Madrid, Spain & Virtual
19. Paula Rodriguez-Otero, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2024; 25: e205–16
20. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 47–62.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45.
22. Inoue S, Nambu T, Shimomura T. The RAIG family member, GPRC5D, is associated with hard-keratinized structures. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 565–73
23. Chari A, Oriol A, Krishnan A, et al. Efficacy and safety of less frequent/lower intensity dosing of talquetamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from the phase 1/2 MonumenTAL-1 study. *Blood* 2023; 142 (suppl 1): 1010 (abstr).
24. Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, et al. Cevostamab monotherapy continues to show clinically. Meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study [abstract]. *Blood*.2021;138(suppl 1). Abstract. 157.

ג'ייפירקה לטיפול בלימפומה של תאי המעטפת חוזרת/ עמידה

פרופ' נטע גולדשמידט, מנהלת אשפוז יום המטולוגיה, המרכז הרפואי הדסה עין כרם



לימפומה של תאי המעטפת MCL (Mantle Cell Lymphoma) מהווה כ-3%-10% מכלל ה-Non-Hodgkin Lymphoma, והגיל החצויני בזמן ההופעה הוא כ-70 שנה⁽¹⁾. המאפיין המולקולרי האנוגני ברוב המחלות של MCL הינו ביטוי יתר של החלבון Cyclin D1 עקב טרנסלוקציה t(11;14)(q13;q32), ושינויים מולקולריים נוספים המשפיעים על המהלך הקליני. MCL שכיחה (conventional) מהווה כ-90% מהמקרים, כאשר המקור התאי שלה הוא תאי B נאיבים (טרם מרכז נבט) והמאפיינים שלה הם היעדר מוטציה IGHV, אי יציבות גנומית, ביטוי יתר של SOX-11, ומהלך אגרסיבי. ביטוי נדיר של MCL הוא מחלה ממקור תאי B שלאחר מרכז הנבט, ומהלך אינדולנטי לויקמיה⁽²⁾.

תסמינים ואבחון המחלה

לרוב המטופלים יש תסמיני B באבחנה, הגרלת קשריות לימפה וטחול, מעורבות מערכת העיכול, וציטופניות עקב תפיסת מח העצם, עם או בלי לימפוציטוזיס. האבחנה הינה היסטולוגית, ציטוגנטית ומולקולרית, בביופסיה של קשר לימפה ו/או מח העצם. בדיקות אבחון נוספות להערכת פישוט המחלה כוללות PET CT, ביופסיה מח עצם ואנדוסקופיות להערכת מערכת העיכול. פקטור פרוגנוסטי שימושי אמין הינו ה-MIPI המבוסס על גיל, מצב תפקודי, רמת ה-LDH וספירת הלויקוציטים ברם. ה-MIPI מבחין בין שלוש קבוצות מטופלים עם סיכויי הישרדות בחמש שנים הנעים בין 35% ל-81%. פקטורים פרוגנוסטיים נוספים כוללים מדר הכפלת התאים בביופסיה (Ki-67), מופע היסטולוגי אגרסיבי (blastoid or pleomorphic), אברציות ב-TP53 ושינויים מולקולריים נוספים. למטופלים עם אברציות ב-TP53 11%-25% מהמטופלים באבחנה) מהלך סוער במיוחד ועמידות לכימואימונתרפיה⁽²⁾.

הטיפול ב-MCL

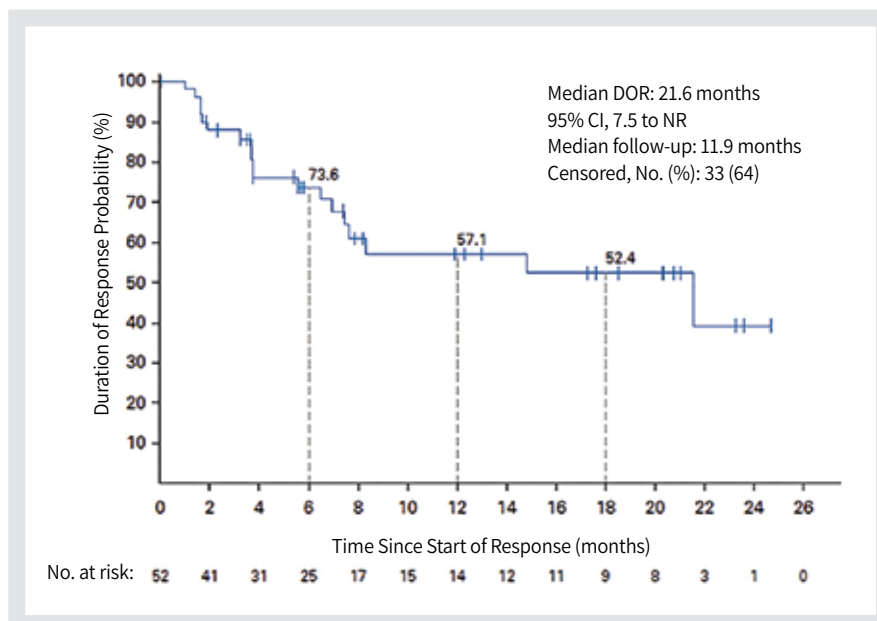
הופעה איטית/ זוחלת/ ממוקמת היא נדירה ומאפשרת תקופת מעקב ו/או קרינה מקומית, אך לרוב המטופלים יש אינדיקציה לטיפול בזמן האבחון. הקו הראשון כולל כימואימונתרפיה מבוססת ריטוקסימאב (R) עם או בלי השתלה עצמית. למטופלים עם מחלה חוזרת/ עמידה נבדקו תרופות שונות ביעילות משתנה ומוגבלת, כולל לנלידומיד, בורטוזומיב, מעכבי mTOR וונטקלקס. בניגוד לאלה, למעכבי BTK (אב טיפוס איברוטיניב) יש תפקיד מרכזי בטיפול ב-MCL.

קו ראשון טיפולי ב-MCL

כשירות לטיפול אינטנסיבי, גיל מעל או מתחת 65 שנה וסטטוס TP53 הם קובעי גישה טיפולית

בקו הראשון. למטופלים כשירים בגיל פחות מ-65 שנה מומלץ טיפול כימואימונתרפי אגרסיבי כגון RCHOP לסירוגין עם RDHAP והשתלה עצמית או טיפול אחזקתי בריטוקסימאב ואיברוטיניב. מחקר TRIANGLE⁽³⁾ בדק האם השתלה עצמית ו/או תוספת איברוטיניב בקו הראשון משפרת תוצאי טיפול. במחקר השתתפו 870 מטופלים צעירים מגיל 65 וכשירים, שחולקו לשלוש קבוצות טיפוליות. הקבוצה הראשונה (A) טופלה ב-RCHOP/ RDHAP והשתלה עצמית, השנייה (I+A) טופלה בטיפול דומה עם איברוטיניב בימי ה-RCHOP וכטיפול אחזקתי לשנתיים עם ריטוקסימאב לאחר ההשתלה, והשלישית (I) טופלה ב-RCHOP/ RDHAP ללא השתלה עצמית ועם איברוטיניב בדומה לקבוצה השנייה.

תרשים 1. Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) in patients with cBTKi pre-treated MCL treated with pirtobrutinib



Pirtobrutinib Safety Profile in MCL Patients

Adverse Event	Treatment-Emergent AEs in Patients with MCL (n= 166)			
	All Cause AEs, (≥15%), %		Treatment-Related AEs, %	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Fatigue	31.9	3.0	21.1	2.4
Diarrhea	22.3	0.0	12.7	0.0
Dyspnea	17.5	1.2	9.0	0.6
Anemia	16.9	7.8	7.2	2.4
Platelet Count Decreased	15.1	7.8	7.8	3.0
AEs of Interest^a	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Infections ^b	42.8	19.9	15.7	3.6
Bruising ^c	16.3	0.0	11.4	0.0
Rash ^d	14.5	0.6	9.0	0.0
Arthralgia	9.0	1.2	2.4	0.0
Hemorrhage ^e	10.2	2.4	4.2	0.6
Hypertension	4.2	0.6	1.8	0.0
Atrial Fibrillation/Flutter ^{f,g}	3.6	1.8	0.6	0.0

Median time on treatment was 5.5 months for the MCL cohort
Discontinuations due to TRAEs occurred in 3% (n=5) of patients with MCL
Dose reductions due to TRAEs occurred in 5% (n=8) of patients with MCL

^aAEs of interest are those that were previously associated with covalent BTK inhibitors. ^bAggregate of all preferred terms including infection and COVID-19. ^cAggregate of contusion, bone contusion, ecchymosis, and increased tendency to bruise. ^dAggregate of all preferred terms including rash. ^eAggregate of all preferred terms including hemorrhage or hematoma. ^fAggregate of atrial fibrillation and atrial flutter. ^gOf 6 total atrial fibrillation and atrial flutter TEAEs, 3 occurred in patients with a prior medical history of atrial fibrillation. In the MCL cohort, treatment-related AEs leading to discontinuation included weight decrease/alopecia/fatigue (1), neutropenia (1), platelet count decreased (1), pneumonitis (1), and cholecystitis (1).

Cohen et al.; ASH 2023

הטיפול ב-MCL חוזרת/ עמידה לכימותרפיה

מעכב BTK קובלנטי (cBTKi) במתן מתמשך עם או בלי ריטוקסימאב הינו הטיפול המומלץ לאחר כשל כימותרפיה. מנגנון הפעולה העיקרי הוא עיכוב ה-BTK, אך בעקבות עיכוב לא ספציפי של קינזות אחרות, הוא תורם לתופעות לוואי כגון נטייה לדמם ולתופעות קרדיוסקולריות (יל"ד והפרעות קצב, בעיקר פרפור עליות).

מסקנת החוקרים היא שתוספת איברוטיניב בשלב האינדרוקציה והאחזקה משפרת תוצאי טיפול (הישרדות ללא חזרת מחלה FFS על פני שלוש שנים של 88%) וכי תפקידה של השתלה עצמית עדיין לא ברור. למטופלים שאינם כשירים ו/או מעל גיל 65 מומלץ בקו הראשון טיפול כימותרפיה מופחת מבוסס ריטוקסימאב, כגון שילוב של ריטוקסימאב עם בנדרמוסטין, עם או בלי טיפול אחזקתי בריטוקסימאב.

מתן של איברוטיניב (BTK קובלנטי מהדור הראשון) בלבד לחולים עם מחלה חוזרת/ עמידה הביא לתגובה כוללת (overall response rate) של 68% ולתגובה מלאה ב-21%⁽⁴⁾. באנליזת חיבור של מספר מחקרים עם מעקב זמן חיוני של 41.5 חודשים⁽⁵⁾, נמצא שבקרב 370 חולים שטופלו באיברוטיניב בלבד, רק 17% המשיכו טיפול כעבור ארבע שנים. חציון ההישרדות ללא מחלה (PFS) וההישרדות הכללית (OS) היה של 12.5 ו-26.7 חודשים בהתאמה. מטופלים עם MCL מסוג blastoid או אלה עם מוטציה ב-TP53 הגיבו פחות טוב.

תופעות לוואי של הפרעות קצב, יל"ד ונטייה לדמם מגבילות את היכולת לתת טיפול בנוגדי קרישה או נוגדי טסיות. לשיפור תוצאי הטיפול נבדקו שילובים כגון של איברוטיניב עם ריטוקסימאב (השגת PFS חציוני של 43 חודשים), ואיברוטיניב עם ונטוקלקס (השגת PFS חציוני של 29 חודשים). תרופות הדור השני של cBTKi – אקלברוטיניב וזונברוטיניב – הן סלקטיביות יותר, על כן, בדיווחים שונים, שיעור תופעות הלוואי הקרדיוסקולריות נמוך יותר. יעילותם של מעכבים אלה דומה בסך הכל ליעילות האיברוטיניב.

למטופלים עם MCL עמידה ל-cBTKi פרוגנוזה עגומה, עם זמן חציון של 3.9 חודשים עד מוות או עד הפסקת קו טיפולי נוסף⁽⁶⁾. שתי אפשרויות עיקריות מבטיחות למטופלים אלה הן הטיפול ב-CAR-T (Chimeric antigen receptor) או טיפול במעכב BTK שאינו קובלנטי (Pirtobrutinib).

טיפול ב-CAR-T

טכנולוגיית CAR-T משפעת את תאי ה-T האוטולוגים כנגד תאי הגידול. במחקר ZUMA2⁽⁷⁾, הושגה בטיפול ב-TECARTUS (CAR-T) המכון ל-CD19 שער תאי הגידול) תגובה ORR ב-87% מהמטופלים, ותגובה מלאה, CR, ב-62% מהמטופלים. הטיפול ב-TECARTUS כרוך בסיבוכים, בפרט תסמונת שחרור ציטוקינים, CRS, בדרגה 3 ומעלה ב-15% מהמטופלים, וסיבוך נוירולוגי ICANS בדרגה 3 ומעלה ב-35% מהמטופלים. לאור שיעור גבוה של סיבוכים אלה ומאחר שרוב המטופלים מבוגרים ועם מחלה מתקדמת, רבים אינם יכולים להגיע לטיפול זה והם נותרים ללא מענה למחלתם. TECARTUS מאושר FDA לאינדיקציה מחודש יולי 2020.

- Jaypirca™ as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) MCL who have been previously treated with a BTK inhibitor.
- Jaypirca™ is indicated for the treatment of adult patients with CLL/SLL who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor.

המאמר בחסות חברת אלי לילי

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא המאושר בישראל והמפורסם באתר משרד הבריאות.

כתבה זו עשויה להכיל מידע על תרופות שאינן רשומות בישראל. אין להסתמך או להתבסס על מידע זה לשימוש בתרופות שאינן מאושרות ע"י משרד הבריאות הישראלי

PP-PT-IL-0078

Ki67 גבוה או מוטציה ב-TP53 הגיבו לטיפול אך בשיעור נמוך יותר.

מבחינת פרופיל תופעות הלוואי (טבלה מס' 1), השכיחות ביותר היו עייפות, שלשול, ציטופניות וזיהומים. תופעות קרדיווסקולריות, יל"ד, ופרפור עליות הופיעו בשכיחות נמוכה. הטיפול הופסק עקב תופעות לוואי ב-3% מהמטופלים בלבד. תוצאות מעוררות אלו בקבוצת חולים עם מחלה מתקדמת וללא מענה הביאה לאישור ג'ייפירקה לאינדיקציה בינואר 2023.

לסיכום, MCL היא מחלה אגרסיבית, ולאחר חזרה/ עמידות לכימותרפיה ומעכבי BTK קובלנטים הפרוגנוזה עגומה והאופציות הטיפוליות מוגבלות (unmet need). לעומת טיפול ב-CAR-T שיש לו פרופיל טוקסיות גבוה ורבים מהחולים אינם כשירים לקבל אותו, ג'ייפירקה היא תרופת מדרג נגישה, יעילה ועם פרופיל בטיחות גבוה. ●

ספרות:

- Fu S, Wang M, Lairson DR, Li R, Zhao B, Du XL. Trends and variations in mantle cell lymphoma incidence from 1995 to 2013: A comparative study between Texas and National SEER areas. *Oncotarget*. 2017 Dec 22;8(68):112516–29.
- Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *American Journal of Hematology*. 2022;97(5):638–56.
- Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2293–306.
- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 8;369(6):507–16.
- Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019 May;104(5):e211–4.
- Hess LM, Chen Y, Abada PB, Konig H, Walgren RA. Outcomes among Patients with Mantle Cell Lymphoma Post-Covalent BTK Inhibitor Therapy in the United States: A Real-World Electronic Medical Records Study. *Adv Hematol*. 2022;2022:8262787.
- Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1331–42.
- Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, Rosendahl MS, Cedervall EP, Morales TH, et al. Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood*. 2023 Jul 6;142(1):62–72.
- Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):892–901.
- Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3988–97.

ג'ייפירקה (Pirtobrutinib) – מעכב BTK לא קובלנטי ncBTKi

ג'ייפירקה הוא מעכב ה-BTK הלא קובלנטי (ncBTKi) הראשון המאושר על ידי ה-FDA. יתרונותיו של ג'ייפירקה הם הסלקטיביות הגבוהה שלו ל-BTK, הבאה לידי ביטוי בפרופיל תופעות לוואי מצומצם; הפרמקולוגיה המועדפת שלו, המאפשרת מתן חד יומי עם עיכוב המשכי של BTK לאורך כל היממה; והתגברותו על עמידות למעכבי BTK קובלנטיים, cBTKi.

המעכבים הקובלנטיים נקשרים ישירות לשייר ה-C481 ב-BTK באופן בלתי הפיך וכך מעכבים אותו. מוטציה ב-C481 נמצאה במטופלים עם MCL העמידים ל-cBTKi. לעומת cBTKi, ג'ייפירקה נקשר ל-BTK בקשרים שאינם קובלנטיים (הפיך), בצורה שאינה מכוונת ל-C481 ובכך מתגבר על עמידות של תאי גידול עם מוטציה ב-C481. בניסוי בשורות תאים נמצא שקישור הג'ייפירקה, בניגוד ל-cBTKi, יוצר קונפורמציה יציבה לא פעילה של BTK ובכך נמנע סינגל ה-BTK שאינו תלוי בקינאזות⁽⁸⁾.

ג'ייפירקה במטופלים עם MCL עמידה ל-cBTKi

במחקר BRUIN בפאזה 1/2^(10,9), נבדקו הסבילות, המינון, הפרמקולוגיה והיעילות של ג'ייפירקה במטופלים עם מחלות לימפופרוליפרטיביות חוזרות/ עמידות. במחקר נכללו 166 מטופלים עם MCL. מתוכם, 152 נחשפו בעבר ל-cBTKi ו-14 היו נאיבים ל-cBTKi. בקרב 152 המטופלים שנחשפו ל-cBTKi, נצפתה תגובה כוללת ORR ב-49% ותגובה מלאה CR ב-24%. במעקב חציוני של 14.7 חודשים, משך התגובה החציוני היה של 21.6 חודשים (תמונה מס' 1). ה-ORR וה-CR בקרב 14 המטופלים הנאיבים היו 85.7% ו-42.9% בהתאמה. מטופלים עם גורמי סיכון, כגון אינדקס

ASTRO-LIP

שמן חוחובה מועשר בחמצן פעיל לטיפול וטיפול השפתיים

הכירו את סדרת המוצרים החדשה שלנו המבוססים שמנים צמחיים מועשרים בחמצן פעיל המסייעים לשיפור בריאות העור הכללית.



- מחקרים קליניים הראו ששמנים צמחיים מועשרים באוזון יעילים בטיפול במקרים של Herpes labialis ו-Angular cheilitis בשפתיים. (1, 2)
- בכל המחקרים לא נצפו תופעות לוואי לא רצויות, מה שמצביע על פרופיל הבטיחות של המוצרים האלה. (1, 2)

1.Kumar T, Arora N, Puri G, Aravinda K, Dixit A, Jatti D. (2016) Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. Contemp Clin Dent; 7:51-4.

2.Stefanovska E et al. (2023) The Efficacy of Ozonated Olive Oil in the Treatment Oral Lesions: A Clinical Study, Macedonian Dental Review; 46 (2): 7177

בשורה לחולי לוקמיה לימפטית כרונית: טיפול חדש יעיל למחלה שהתקדמה על הטיפולים הקיימים

ד"ר אוהד בנימיני, מנהל מרפאת לוקמיה לימפטית כרונית CLL, המרכז הרפואי שיבא



לוקמיה לימפטית כרונית (CLL) היא הלוקמיה עם השכיחות הגבוהה ביותר מבין הלוקמיות בעולם המערבי. בניגוד ללוקמיה חריפה שבה מהלך המחלה מהיר עם הידרדרות תוך ימים ושבועות, ב-CLL מהלך המחלה נמשך חודשים רבים ואף שנים. בארץ מאובחנים כ-450 חולי CLL חדשים מדי שנה, כאשר מרבית החולים מאובחנים בגיל מבוגר עם גיל חציוני של 72 שנה⁽¹⁾. המחלה מתאפיינת בייצור לא תקין ומוגבר של לימפוציטים שמצטברים במח העצם, בבלוטות הלימפה ובטחול ועוברים לורם הרם. מרבית החולים מאובחנים בעקבות בדיקת דם אקראית וברוך כלל אינם סובלים מסימפטומים לאורך שנים. בשלבים מתקדמים מתפתחת הגדלה ניכרת של בלוטות לימפה, טחול או כבד, וכשלון מח עצם שמתבטא בירידה בהמוגלובין ובטסיות הרם וכן בנטייה מוגברת לזיהומים חוזרים.

הטיפולים בחולי CLL בקו הטיפול הראשון והשני

בעשור האחרון חל שינוי דרמטי בטיפול בלוקמיה לימפטית כרונית בעקבות הבנה טובה יותר של התהליכים בביווגיה של המחלה. גילויים אלה הביאו למעבר ממשלבים על בסיס כימותרפיה לטיפולים ביולוגיים ממוקדי מטרה המעכבים תהליכים ספציפיים המעורבים בשגשוג והישרדות תאי הלוקמיה, ואף משפיעים על האינטרקציה של תאי המחלה עם הסביבה שמגנה עליהם. השיפור ביעילות הטיפולים באה לידי ביטוי בתגובות טובות יותר, בהפוגות ארוכות יותר, בשיפור בתוחלת החיים ובהפחתת תופעות הלוואי בהשוואה לטיפולים הכימותרפיים⁽²⁾.

התרופות ל-CLL פועלות בשני מנגנונים עיקריים: 1. עיכוב אותות מקולטן תאי B (B cell receptor)

או BCR) אל גרעין התא על ידי חסימה של האנזים Bruton's tyrosine kinase (BTK). הטיפול במעכבי BTK מצריך נטילה יומית קבועה של התרופה. התוצאה היא שיפור בתסמיני המחלה, הקטנה של הבלוטות והטחול ושיפור בספירת הדם. על אף הצורך לטפל את הטיפול באופן מתמשך, השליטה במחלה נמשכת כל עוד תימשך נטילת התרופה, והפסקת הטיפול תביא בדרך כלל לחזרת מחלה. התרופה הראשונה השייכת לקבוצה זו היא איברוטניב (Ibrutinib), מעכבי BTK קוולנטי (לא הפיך), שבקבוצתה הגיע דור שני של מעכבי BTK קוולנטיים מסוג אקלברוטניב (acalabrutinib) וזנברוטניב (Zanubrutinib) אשר הרגישו שיפור בעיקר בפרופיל תופעות הלוואי. הדור המתקדם כולל את פירטוברוטניב (Pirtobrutinib), מעכבי BTK לא קוולנטי (הפיך), המתגבר על מוטציות המתפתחות במהלך הטיפול ומשמר את היעילות גם בחולים שמחלתם התקדמה על מעכבי BTK הקוולנטיים. 2. הפעלה של מנגנון השמדה עצמית בתאי המחלה (אפופטוזיס) על ידי עיכוב החלבון BCL2 עם מולקולה קטנה וסלקטיבית, ונטוקלקס (Venetoclax).

נוסף לטיפולים אלה, בחלק מהמקרים משלבים נוגדנים לקולטנים ספציפיים על גבי תאי הלוקמיה (CD20) שמגבירים את יעילות הטיפול. קשירתם לתאי הלוקמיה מפעילה תאים בולענים, ציטוטוקסים ומנגנוני השמדה אחרים. לקבוצה זאת שייכים הנוגדן ריטוקסימב (Rituximab) ונוגדן פוטנטי יותר, אובינוטוזומב (Obinutuzumab). טיפולים על בסיס מעכבי BCL2 יביאו לתגובה מלאה ועמוקה לאחר טיפול לזמן קצוב וככל שהתגובה תעמיק, משך הזמן ללא חזרת מחלה

יארך. טיפולים אלה, הכוללים מעכבי BCL2 בשילוב נוגדן CD20 או בשילוב עם מעכבי BTK קוולנטי, ניתנים למשך שנה עד שנתיים. כיום, משך התגובה הממוצע של כל טיפול הוא כחמש עד שבע שנים וחולה שמחלתו התקדמה על טיפול מסוג אחד יקבל את הטיפול מהסוג השני. בקבוצות החולים עם הסיכון המוגבר יש חולים עם הפרעות בגן TP35 – tumor suppressor gene. משך ההפוגה והתגובה לטיפול במטופלים הללו יהיה קצר יותר, במיוחד כשמדובר בטיפולים הקצובים בזמן.

Jaypirca (Pirtobrutinib) – מענה לחולים שמחלתם התקדמה על מעכבי BTK ומעכבי BCL2

עד לאחרונה, לחולים שמחלתם התקדמה לאחר שני סוגי הטיפולים לעיל לא היה מענה מתאים ותוחלת חייהם היתה קצרה. ג'יפירקה (Pirtobrutinib) היא תרופה חדשה וראשונה מסוגה מדור מתקדם של מעכבי BTK. קשירתה לאנזים המטרה בקשר לא קוולנטי (הפיך), לאנזים non-covalent BTKi (ncBTKi) יוצר קונפורמציה לא פעילה ועמידה שחוסמת אותות דרך ה-BCR באופן זמני אך ארוך מספיק כדי להיות אפקטיבי, ומתנתק ממנו כדי להיקשר לאנזים בתא נוסף⁽⁶⁾. התרופה אפקטיבית גם לאחר כישלון כפול, double exposed or double refractory. קרי, התקדמות על טיפול במעכבי BCL2 (ונטוקלקס) ועל טיפול במעכבי BTK קוולנטי (cBTKi) מהדרות הקודמים. יתר על כן, חולים המטופלים במעכבי BTK קוולנטיים ומחלתם מתקדמת מפתחים במקרים רבים מוטציה באתר הקישור לאנזים באזור C481s. פעילות ג'יפירקה נמצאה יעילה באותה מידה גם בחולים שפיתחו את המוטציה הזו ובמוטציות נוספות שנבדקו^(8,7).

הטיפול הופסק וב־4% בוצעה הפחתת מינון כתוצאה מאי סבילות לטיפול.

על בסיס התוצאות המרשימות של מחקר זה, ארגון הבריאות האמריקאי (FDA) אפשר תהליך מואץ לאישור התרופה⁽¹⁰⁾. כיום התרופה היא הראשונה שמאשרת לטיפול בחולים בקו השלישי אשר נכשלו גם על cBTKi וגם על BCL2i.

סיכום

בעקבות המעבר לטיפול בתרופות הביולוגיות הממוקדות על בסיס cBTKi ו־BCL2i חלה קפיצת מדרגה יוצאת דופן ביעילות, בבטיחות ובהארכת חיי החולים עם לוקמיה לימפטית כרונית. ההתפתחות העיקרית בדורות הבאים של תרופות אלו היתה בשיפור פרופיל תופעות הלוואי. ג'ייפירקה (פירטוברטיניב) היא תרופה חדשה, ראשונה במנגנון ncBTKi (לא קוולנטית – הפיכה) שנמצאה יעילה בחולים שמחלתם התקדמה על הטיפולים הקיימים והיא מאפשרת משך תגובה משמעותי בחולים שלא היה להם מענה עד כה. ●

- Jaypirca™ as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) MCL who have been previously treated with a BTK inhibitor.
- Jaypirca™ is indicated for the treatment of adult patients with CLL/SLL who have received at least two prior lines of therapy, including a BTK inhibitor and a BCL-2 inhibitor.

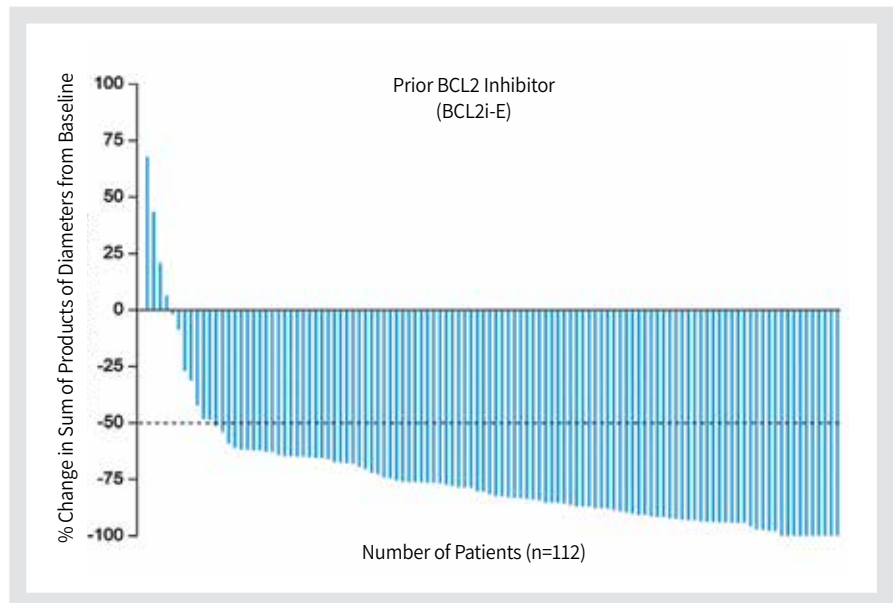
המאמר בחסות חברת אלי לילי

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא המאושר בישראל והמפורסם באתר משרד הבריאות.

כתבה זו עשויה להכיל מידע על תרופות שאינן רשומות בישראל. אין להסתמך או להתבסס על מידע זה לשימוש בתרופות שאינן מאושרות ע"י משרד הבריאות הישראלי

PP-PT-IL-0080

תרגום 1. תגובה לטיפול בג'ייפירקה (פירטוברטיניב) בחולים שטופלו בעבר גם במעכבי cBTK וגם במעכבי BCL2 (Woyach et al.; ASH 2023)



בחולים שטופלו לפני כן ב־cBTKi 16 חודשים בחולים שטופלו בנוסף גם במעכב BCL2, ונטוקלס. בתקופה של 30 חודשי מעקב, החולים לא הגיעו למועד ההישדרות החציוני (OS). לצורך השוואה, סקירה קודמת במטופלים שמחלתם התקדמה על שני הטיפולים (BTKi, BCL2) נכשלו או נפטרו לאחר טיפול נוסף בתוך פחות משישה חודשים.

ג'ייפירקה ניתנת באופן פומי במינון של 200mg במתן חד יומי. על אף היעילות המרשימה גם בקבוצת החולים הקשה, הודות לסלקטיביות הגבוהה של התרופה בקישור הספציפי לאנזים, פרופיל תופעות הלוואי לא היה גבוה יותר בהשוואה ל־cBTKi מהדורות הקודמים. על אף שמדובר בקבוצת החולים הקשה ביותר, רק ב־2.5% מהחולים

מחקר BRUIN בחן את פירטוברטיניב ב־778 חולים עם CLL ולימפומה, מרביתם עם מחלה חוזרת או עמידה. בכנס ASH האחרון פורסמו תוצאות המחקר בקרב 282 חולים שכבר נחשפו ל־cBTKi, מתוכם קבוצה של 128 חולים שטופלו גם במעכבי BCL2 (ונטוקלס)⁽⁹⁾.

תוצאות המחקר הראו תגובה ב־80% מהחולים שנחשפו לשני סוגי הטיפולים (double exposed). אנליזה של תת קבוצות במחקר הרגימה שהיעילות נשמרה גם בחולים מבוגרים (מעל גיל 75), בחולים עם דרגת מחלה מתקדמת, מעל שלושה קווי טיפול קודמים או הפרעות כרומוזומליות ומוטציות המקנות עמידות ודרגת סיכון גבוהה. משך שרידות חציונית ללא התקדמות מחלה (PFS) עמד על 23 חודשים

ספרות:

- Cancer statistics, 2024. Siegel RL, et al. CA Cancer J Clin. 2024
- Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedure. Hallek M, Al-Sawaf O. Am J Hematol. 2021
- Burger JA et al Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015
- Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.
- Al-Sawaf O et al. Lancet Oncol 2020
- Approach to a patient with "double refractory" chronic lymphocytic leukemia: "Double, double toil and trouble" Aronson JH et al. Am J Hematol. 2022
- Gomez EB et al Preclinical characterization of pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTK inhibitor Blood 2023
- Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. Mato AR, et al. N Engl J Med. 2023
- Mato RA et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023
- Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. Jennifer A. Woyach Dec 9 ASH 2023
- FDA grants accelerated approval to pirtobrutinib for chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. U.S. Food & Drug Administration. December 1, 2023

קרובאלימאב לטיפול בהמוגלובינוריה לילית התקפית (PNH)

ראיון עם ד"ר אשר וינדר, מנהל בנק הדם, המרכז הרפואי וולפסון



Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) היא מחלה נדירה המאופיינת בהרס אריתרוציטים (המוליזה) כתוצאה מפעולה לא מבוקרת של מערכת המשלים. זוהי מחלה כרונית שעד לעידן הטיפולים המודרניים הובילה לתחלואה קשה ולתמותה והטיפול היחיד בה, מעבר לטיפול תומך, כלל השתלת מח עצם.

המחלה נגרמת כתוצאה ממוטציה גנטית סומטית בתאי הדם והיא אינה תורשתית^(2,1). אמנם PNH יכולה להופיע בכל גיל, אך מרבית המקרים מאובחנים בעשור השלישי או הרביעי לחייהם.

התסמינים של המחלה משתנים באופן משמעותי בין החולים ולא כולם יחוו בהכרח תסמינים. בנוסף, כיוון שחלק מהתסמינים מופיעים גם במחלות רבות אחרות, המחלה קשה לאבחון ולעיתים קרובות האבחנה אורכת זמן רב – פחות מ-40% מחולי PNH מאובחנים במהלך השנה הראשונה להופעת התסמינים⁽³⁾.

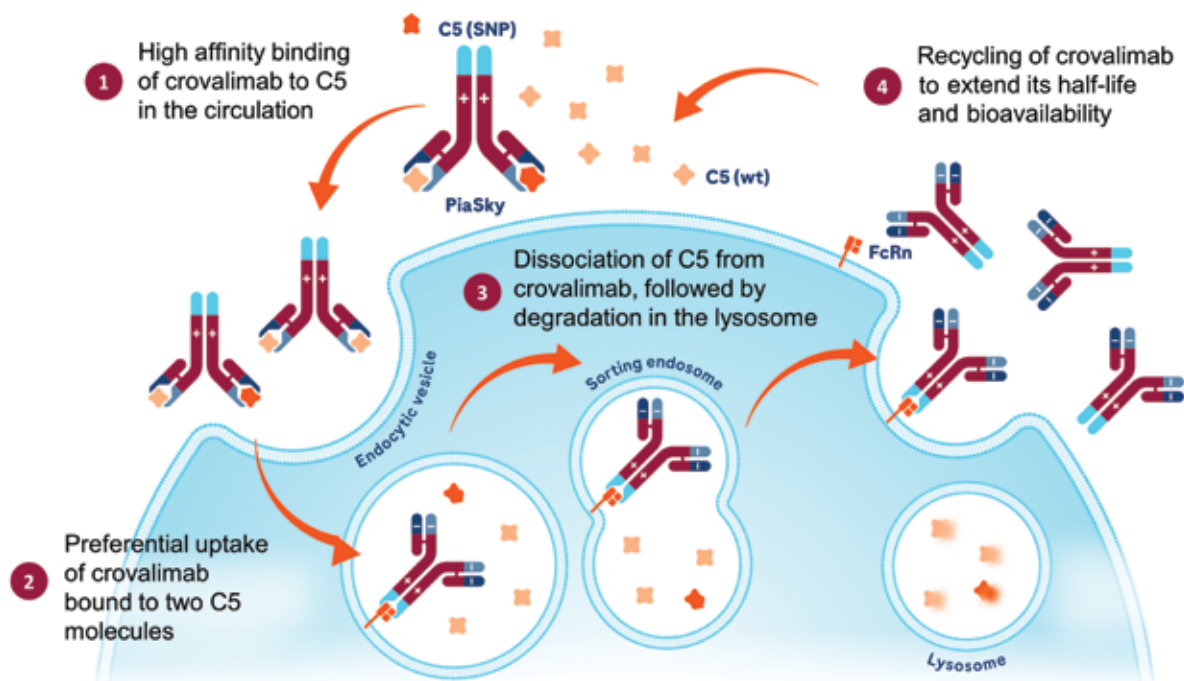
מהי מערכת המשלים וכיצד היא משפיעה על חולי PNH?

ד"ר וינדר: "מערכת המשלים התוקפת את האריתרוציטים היא חלק מה-Innate immunity

ויודעת לתקוף לא רק פתוגנים אלא גם חלבונים ותאים אחרים בזרם הדם. האריתרוציטים הם התאים הרגישים ביותר להרס על ידי מערכת המשלים וידוע כבר משנות ה-80 על שרשרת חלבונית – Glycosylphosphatidylinositol – המכונה GPI anchor שמגנה על האריתרוציטים מפני הרס על ידי המשלים.

"בחולי PNH שרשרת זו לא קיימת כתוצאה מפגם או חוסר בגן PIGA האחראי על יצירת GPI. כתוצאה מכך, האריתרוציטים חשופים למתקפת המשלים ועוברים המוליזה⁽⁴⁾. למרות שהמחלה מאופיינת בהמוליזה, עיקר התחלואה

תרשים 1. קרובאלימאב, מעכב C5 מדור חדש עם מנגנון recycling חדשני



נגרמת כתוצאה מתרומבוזיס באיברים שונים ובעיקר בכבד. במחלה זו עיקר ההמוליזה היא אינטרהוסקולרית ולכן יש הפרשת המוגלובין חופשי בשתן⁽²⁾.

"בעוד שבעבר היתה נטייה לחשוב שההמוליזה היא התקפית ומתרחשת בעיקר בלילה אנו יודעים כיום שהיא ככל הנראה מתרחשת בכל שעות היממה והסיבה שיש יותר המוגלובין בשתן שנלקח בבוקר המוקדם היא כי הוא מרוכז יותר. למרות ההתקדמות הגדולה בהבנת הפתופיזיולוגיה של PNH אנחנו עדיין לא יודעים בוודאות מדוע למחלה אפיניות לתרומבוזיס בעיקר במערכת הספלכנית⁽²⁾.

אילו טיפולים קיימים עבור חולי PNH?

"שנים רבות היו נסיונות לפתח תרופות החוסמות את מערכת המשלים. התרופה הראשונה שפותחה היתה אקוליוזומאב. תרופה זו קיימת מעל 15 שנה, ניתנת בעירוי תוך ורידי אחת לשבועיים ופועלת כנגד חלבון C5 המהווה חלק ממערכת המשלים. תרופה נוספת שאושרה בשנת 2020 היא רבוליוזומאב, שגם פועלת כנגד החלבון C5 וניתנת בעירוי תוך ורידי אחת לשמונה שבועות⁽⁵⁾. טיפולים אלה יעילים בהפחתת פעילות המחלה ושיפור איכות החיים של החולים, אך הם כרוכים במתן עירויים לווריד באופן קבוע, מה שעלול להוות נטל על החולים ועלולים לעתים להביא לשליטה מוגבלת במחלה".

אילו טיפולים חדשים קיימים עבור חולי PNH?

"לאור העובדה שהטיפול הקיימים ניתנים בעירוי תוך ורידי אחת לשבועיים או אחת לשמונה שבועות, דבר הדורש מהמטופלים שרובם צעירים ועובדים, להגיע לבית החולים, היה תמריץ גדול מאוד לפתח טיפולים חדשים, חלקם כבר קיבלו את אישור רשויות הבריאות בעולם. אחד הטיפולים הוא pegcetacoplan – תרופה הניתנת בזריקה תת עורית ומטרתה לעצור חלבון 'גבוה' יותר בשרשרת ההפעלה של מערכת המשלים – C3. היתרון בתרופה זו הוא בכך שבחלק מהחולים ישנה גם המוליזה אקסטרסהוסקולרית ועיכוב של חלבון זה מפחית גם אותה. מנגד, התרופה ניתנת תת עורית בנפח גדול פעמיים בשבוע.

"שתי תרופות חדשות נוספות הן iptacopan ו-danican, אשר גם הן מעכבות רכיבים של מערכת המשלים הקשורים בהמוליזה אינטרה

ואקסטרסהוסקולרית. Iptacopan מעכבת את פקטור B וניתלת פומית פעמיים ביום ו-danican מעכבת את פקטור D וניתלת פומית שלוש פעמים ביום בשילוב עם מעכב C5".

מהו מנגנון התרופה קרובאלימאב?

"קרובאלימאב (crotalimab, PiaSky)^(7,6) היא תרופה חשובה שאושרה ביוני 2024 על ידי ה-FDA ובאוגוסט 2024 על ידי הרשות האירופאית (EMA). תרופה זו היא נוגדן חד-שבטי החוסם את C5 בדומה לאקוליוזומאב ורבוליוזומאב. מצד אחד, התרופה מתבססת על עיקרון מוכר עם נסיון רב של חסימת C5 ומצד שני לקרובאלימאב יתרון של נוחות מתן בהשוואה לטיפולים הקיימים שניתנים בעירוי.

"הודות למנגנון ה-recycling החדשני של קרובאלימאב שמאריך את זמן מחצית החיים ואת הזמינות הביולוגית של הנוגדן (תרשים מס' 1), ניתן לתת את התרופה תת עורית פעם בארבעה שבועות ובנפח קטן של כ-5 מ"ל (לאחר זריקה ראשונית תוך ורידית). צורת טיפול זו למעשה מאפשרת להזריק את התרופה על ידי החולה בביתו באופן עצמאי⁽⁸⁾. תרופה זו מיועדת למבוגרים וילדים בני 12 ומעלה משתי אוכלוסיות חולים עיקריות: חולים עם תסמינים קליניים של המוליזה שטרם קיבלו טיפול נוגד משלים וחולים שטופלו

עם נוגדי משלים ומעוניינים להחליף לטיפול נוח יותר".

על בסיס אילו ממצאים מחקריים ניתן האישור לתרופה?

אישור התרופה התבסס על סדרת מחקרי פאזה 3 שממצאיהם פורסמו ב-American Journal of Hematology: מחקר COMMODORE 2 להערכת אי נחיתות בהשוואה לאקוליוזומאב בחולי C5i naïve שלא שטופלו במעכבי C5 קודם לכן (C5i naïve patients)⁽⁹⁾, ומחקר COMMODORE 1 להערכת הבטיחות של הטיפול בהשוואה לאקוליוזומאב בחולי PNH המטופלים במעכבי C5 (patients switch)⁽¹⁰⁾.

"ממצאי המחקרים הדגימו כי קרובאלימאב הביאה לעיכוב משמעותי של מערכת המשלים בחולים עם PNH ואינה נחותה מטיפול באקוליוזומאב בשני התוצאים העיקריים שנבדקו – שליטה בהמוליזה והימנעות מעירוי דם. הטיפול הביא לשליטה מיידית בהמוליזה אינטרה-וסקולרית ולהפחתת הצורך בעירוי דם בחולים נאיביים למעכבי C5 ושומר על השליטה במחלה בחולים שהחליפו טיפול לקרובאלימאב ממעכבי C5 אחר (טבלה מס' 1)^(10,9).

"בהיבט הבטיחותי, הטיפול נסבל היטב עם פרופיל בטיחותי דומה לזה של מעכבי C5

טבלה 1. קרובאלימאב יעילה הן בחולים נאיביים למעכבי C5 והן בחולים שהחליפו טיפול לקרובאלימאב ממעכב C5 אחר

	C5i-naïve patients COMMODORE 2 ¹		Switch patients COMMODORE 1 ²	
	Crotalimab (N=134) ^a	Ecuzumab (N=69)	Crotalimab (N=39)	Ecuzumab (N=37)
Hemolysis control^b (LDH≤1.5xULN), mean % (95% CI)	79.3% (72.9, 84.5)	79.0% (69.7, 86.0)	92.9% (86.6, 96.4)	93.7% (87.3, 97.0)
Odds ratio^c (95% CI)	1.0 (0.6, 1.8) Non-inferior ^d		0.9 (0.3, 2.8)	
Transfusion avoidance^e, % (95% CI)	65.7% ^f (56.9, 73.5)	68.1% (55.7, 78.5)	79.5% (63.1, 90.1)	78.4% (61.3, 89.6)
Difference in proportions, % (95% CI)	-2.8 (-15.7, 11.1) Non-inferior ^d		1.8 (-16.7, 19.9)	

CI, confidence interval; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal
^a One patient did not have a post-baseline LDH assessment; therefore, only 134 patients were analyzed for efficacy.
^b Hemolysis control was evaluated from baseline to Week 25 in COMMODORE 1 and from Week 5 to Week 25 in COMMODORE 2. ^c Odds ratio >1 favors crotalimab. ^d Non-inferiority was only assessed in COMMODORE 2. ^e Transfusion avoidance was evaluated from baseline to Week 25 in COMMODORE 1 and 2. ^f One patient in the crotalimab arm who discontinued treatment before Week 25 without a transfusion was conservatively assumed to have had a transfusion.
 1. Röth A, et al. EHA 2023; oral presentation [abs S181]; 2. Scheinberg P, et al. EHA 2023; oral presentation [abs S183].

PNH יכולה להשפיע באופן משמעותי על איכות החיים שלהם".

המאמר בחסות חברת רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ

המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. כמו כן, המאמר כולל מידע בנוגע לתכשירים שאינם רשומים בישראל ו/או להתוויות שאינן מאושרות. למידע הקובע בקשר לתכשיר כזה או אחר יש לפנות לעלון לרופא המאשר על ידי משרד הבריאות אותו ניתן למצוא באתר:

israel drugs.health.gov.il/#!/byDrug

הפחתת הצורך בעירויים ושיפור במדרד העייפות FACIT – fatigue score. רוב החולים שטופלו הן בקרובאלימאב והן באקוליוזומאב העדיפו את הטיפול עם קרובאלימאב עקב הפחתת הביקורים בבית החולים, דרך מתן נוחה וזמן הזרקה קצר^(10,9).

ד"ר וינדר מסכם: "קרובאלימאב מהווה פיתוח חשוב של משפחת מעכבי ה-C5, משפחת תרופות בעלות פרופיל יעילות ובטיחות גבוהה מאוד בחולי PNH. קרובאלימאב טומנת בחובה יתרונות נוספים בהיבט נוחות הטיפול וכתוצאה מכך בהיענות החולים לקבלת הטיפול. הנגשת התרופה לחולי

אחרים, תופעות לוואי חמורות הקשורות לטיפול לא היו שכיחות ולא דווחו אירועים של זיהומים מנינגוקוקליים או הפסקת טיפול עקב תופעות לוואי⁽¹¹⁾. עם זאת יש לציין כי בדומה למעכבי C5 אחרים, חסימת המשלים מעמידה את החולים בסיכון מוגבר לזיהומים ובעיקר זיהומים מנינגוקוקליים ולכן יש לתת חיסון מלא למטופלים לפני תחילת הטיפול. במידה שיש צורך בטיפול דחוף והחולה לא מחוסן, יש לתת טיפול אנטיבייטי מניעתי כנגד מנינגוקוק.

"גם בהיבט השפעה על איכות חיים נמצא כי קרובאלימאב מובילה להטבה קלינית על ידי

סברות:

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995;333:1253-8.
- Hill A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028
- Parker C. et al. 2005. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(12):3699-709
- Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993;73:703-11.
- Brodsky RA. Treatment and prognosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: UpToDate, Connor

- RF (Ed), Wolters Kluwer. https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-treatment-and-prognosis?source=mostViewed_widget. Accessed Sep 3, 2024
- <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2024>. Accessed Sep 3, 2024
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piasky>. Accessed Sep 3, 2024.
- Röth A, Nishimura JI, Nagy Z et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2020;135:912-920
- Röth A., He G., Tong H. et al, The phase III, randomized COMMODORE 2 trial: results from a multicenter study of crovalimab vs eculizumab in paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria patients naive to complement inhibitors. Am J Hematol. 2024;99(9):1768-1777

- Scheinberg P., Clé DV., Kim JS. et al, Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2024;99(9):1757-1767.
- Röth A., Fu R., He G. et al, Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pooled Results from the Phase III COMMODORE 1, COMMODORE 2, and COMMODORE 3 Studies. ASH 2023, Dec 9-12 2023, San Diego, CA, United States. Oral presentation.

OZONE OIL

שמן אוזון לטיפול וטיפול הציפורניים וכפות הרגליים



הכירו את סדרת המוצרים החדשה שלנו המבוססים שמנים צמחיים מועשרים בחמצן פעיל המסייעים לטיפול בריאות העור הכללית.

- ידוע ששמן זית מועשר באוזון הוא תכשיר אנטי בקטריאלי ואנטי פטרייתי יעיל. בנוסף, הוא מזרז ריפוי פצעים.⁽¹⁾
- הוכח ששמנים צמחיים מועשרים באוזון, כולל שמן זית, יעילים ביותר לטיפול בפטרת צפרניים, עם אחוזים נמוכים של חזרת המחלה.^(2,3)

1. Carata E, Anna Tenuzzo B and Dini L (2019) Powerful Properties of Ozonated Extra Virgin Olive Oil. Herbal Medicine. IntechOpen. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73211>.

2. Khater, ES, Elardy, A, Morsi, H (2024) A comparative study of Ozonized olive oil versus Tazarotene gel in the Treatment of Onychomycosis. Zagazig University Medical Journal 30(2):474-481. doi: 10.21608/zumj.2022.103759.2394

3. Guerrer LV, Cunha KC, Nogueira MCL, Cardoso CC, Soares MMCN, Almeida MTG (2012) "In vitro" Antifungal Activity of Ozonized Sunflower Oil on Yeasts from Onychomycosis, Brazilian Journal of Microbiology: 1315-1318

Epcoritamab לטיפול בלימפומה פוליקולרית בכווי טיפול מתקדמים

ד"ר שמרית רינגשלטיין-הרלב, מנהלת שירות לימפומה, הקריה הרפואית רמב"ם



לימפומה פוליקולרית (FL) היא הלימפומה השנייה בשכיחותה מכלל ה-non-Hodgkin lymphomas. (NHL) בקבוצת הלימפומות האינדולנטיות היא השכיחה ביותר עם גיל אבחון חציוני העומד על 65 שנה⁽¹⁾. למרות שמדובר במחלה אינדולנטית ששיעורי השרידות בה בעידן הריטוקסימאב עומדים על כ-80% לאחר עשר שנים, סיבת המוות בסופו של דבר אצל מרבית המאובחנים תהיה לימפומה⁽²⁾. ההתוויות לטיפול מבוססות על סדרת קריטריונים ותיקים שנוסדו על ידי שתי קבוצות מחקר גדולות שנקראות ה-GELF וה-BNLI criteria אך המשותף לשתייהן הוא שהטיפול ניתן בחולים סימפטומטיים או בחולים שבהם הלימפומה מסכנת תפקוד תקין של איבר חיוני. נכון לשנת 2024, אין יתרון הישרדותי במתן טיפול ללא שמתקיימות ההתוויות הללו. למרות שהרוב המכריע של המטופלים הזקוקים לטיפול יגיבו בתגובה מלאה לקו הראשון של הטיפול, המחלה מאופיינת במהלך של הפוגות והישנויות שדורשות גם הן לעתים טיפול. עם ההתקדמות בקווי הטיפול, שיעורי התגובה יורדים וההפוגות המושגות קצרות יותר. לדוגמה, שרידות חציונית ללא התקדמות מחלה (PFS) בקו טיפול ראשון עומדת על שנתיים, ואילו בקו טיפול שלישי מדובר על 6-9 חודשים בלבד⁽³⁾. בכ-20% מהחולים שמקבלים קו טיפול ראשון המחלה תישנה כעבור פחות משנתיים מתחילת הטיפול (נקראים POD24). חולים אלה, וחולים "רפרקטורים כפולים", רהיינו כאלו שנחשפו כבר ל-alkylating agents ולנוגדנים כנגד CD20, מהווים תת קבוצות של חולים בעלי הפרוגנוזה הגרועה ביותר.

אילו טיפולי קו ראשון ושני זמינים לחולי FL?

קו הטיפול הראשון המקובל בארץ הינו שילוב של כימותרפיה ונוגדנים חד-שבטיים כנגד CD20

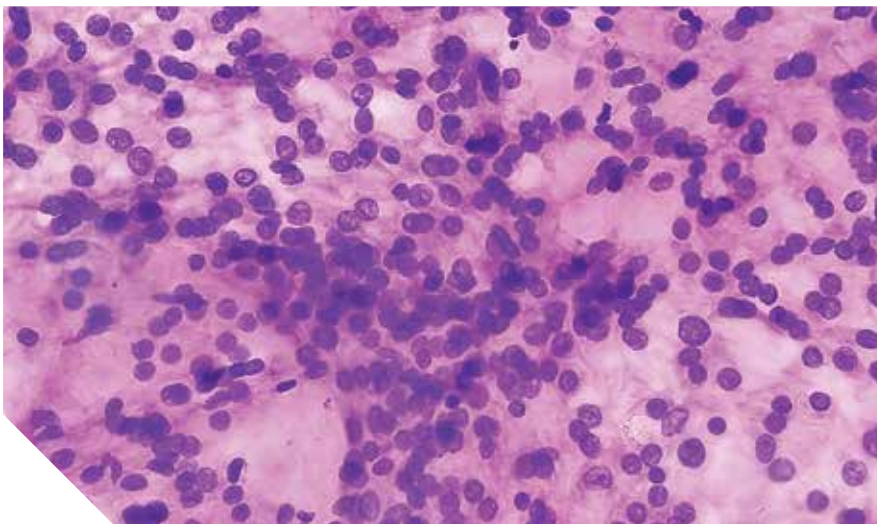
(ריטוקסימאב או אובינטוזומאב). ישנו משלב טיפולי נוסף המאושר לשימוש במדינות שונות בעולם אך הוא אינו בסל התרופות בקו ראשון בישראל, והוא כולל את התרופה האימונומודולטורית לנלירומיד יחד עם ריטוקסימאב. מטופלים אשר משיגים תגובה חלקית (partial response) ומעלה יקבלו ברובם טיפול משמר עם הנוגדן שהיווה חלק מטיפול האינדוקציה, טיפול שמאריך את ה-PFS⁽⁴⁾. בקו טיפול שני ניתן לטפל עם תרופות כימותרפיות ונוגדן מונוקלונלי שלא נעשה בהן שימוש טיפולי בקו הראשון, או לטפל במשלב של לנלירומיד וריטוקסימאב שהוזכר לעיל. חלק מהחולים אשר מגיבים לטיפול קו שני יתקרמו להשתלת מח עצם עצמית למיצוק התגובה.

מה קורה בקו שלישי ומעלה?

לפני כניסת התרפיות התאיות למערך הטיפולים ללימפומה, בקו שלישי ומעלה ב-FL נעשה שימוש בתרופות המעכבות מסלולים תאיים

שונים המקדמים את הלימפומה. מדובר בתרופות כמו tazemetostat שהינו מעכב האנזים EZH2 המאפשר התמיינות ויציאה של תאים מה-germinal center, או בתרופות מעכבות קינאזה תוך תאית PI3K שמדכאות סיגנלים אנטיאפופטטיים ופררפרוליפריטיביים המגיעים לגרעין התא. שתי קבוצות הטיפולים הללו למעשה אינן זמינות לשימוש בארץ ויעילותן מוגבלת (complete- CR response עד 10% ו-PFS חציוני סביב שנה)^(5,6). הטיפול בקו שלישי ומעלה השתנה באופן דרמטי עם הצגת תוצאות מחקרי הציר שבחנו תוצאות טיפול תאי בהתוויה הזו, ואלה כוללים את ה-CAR-T cells ואת הנוגדנים הביספציפיים (Bispecific T-cell engagers- BITE). שני מוצרי ה-CAR-T cell שאושרו לשימוש בהתוויה הזו ונמצאים בסל התרופות בישראל בקו רביעי ומעלה הם ה-axicel וה-tisacel. הטיפולים הללו הדגימו אחוזי תגובה ORR של 94% ו-86% בהתאמה, עם 3 year PFS של 54% ל-axicel

תמונה 1. נגע פוליקולרי תאי בבולטת התריס. אילוסטרציה: שאטרסטוק



שעברו יש זמן מעקב ארוך יותר, ו-2 year PFS של 57% עם tisacel^(8,7). אכן מדובר בטיפול מצוין אך יש להביא בחשבון שמתן הטיפול דורש אשפוז במרכז רפואי שהוכשר לטיפול מסוג זה ומדובר במוצר שהכנתו אורכת, נכון להיום, כחודש מרגע איסוף תאי החולה עד לעירויים מחדש. בפרק הזמן הזה לעתים קרובות נדרש מתן טיפול "גישור" כימותרפי או קרינתי נוסף, המעלה עוד את הרעילות ואת תופעות הלוואי של הטיפולים. נוגדנים ביספציפיים הם הטיפול התאי השני המאושר לטיפול בלימפומה פוליקולרית בקווי טיפול מתקדמים. מדובר במולקולה במבנה של נוגדן, המביא לקירבה פיזית בין תאי T תוקפים המבטאים CD3 לבין תאי הלימפומה המבטאים CD20. הקירבה הזו משפעת את תאי ה-T להתרבות ולהשמיד את תאי הלימפומה. מדובר במוצר "על המדף" ובישראל כבר יש בסל התרופות נוגדן אחד מסוג זה, Mosunetuzumab. תרופה זו ניתנת בעירוי לווריד למשך שמונה מחזורים אם הושג CR במחזור 8, או למשך 17 מחזורים אם במחזור 8 הושג רק PR. ה-ORR המדווח עם תרופה זו הוא 80% עם CR של 60%. PFS חציוני מעורכן הוא של 24 חודשים⁽⁹⁾.

אפקוריטמאב - אפשרות טיפול חשובה

אפקוריטמאב (Epcoritamab), גם הוא נוגדן ביספציפי המקרב בין תאי T ותאי הלימפומה (dual target CD20/CD3), מאושר כבר לשימוש בלימפומה אגרסיבית של תאים גדולים (DLBCL) מקו שלישי ומעלה ולאחרונה קיבל את אישור ה-FDA לטיפול ב-FL קו שלישי ומעלה. מדובר במוצר הניתן בזריקה תת עורית ולא לווריד, ונכון להיום הוא אינו מוגבל בזמן וניתן ברצף כל עוד מופקת ממנו תועלת. בלימפומה פוליקולרית הוא נבדק במחקר ציר שנקרא EPCORE NHL-1⁽¹⁰⁾ אשר גייס 128 חולים בקווי טיפול מתקדמים, כולל כאלה שטיפלו ב-T cells CAR-T בעבר (7% מהקהורט). אוכלוסית המחקר היתה אוכלוסיה קשה לטיפול עם 70% המוגדרים כ"פרקטורים כפולים" ו-53% עם POD24. מספר קווי הטיפול החציוני בטרם קבלת אפקוריטמאב עמד על שלושה, כאשר שלישי מהחולים היו כבר אחרי ארבעה קווי טיפול ומעלה. אחוזי התגובה לטיפול היו גבוהים, עם ORR של 82%, CR של 62.5% ו-MRD negativity ב-67% מהמקרים. התגובות הושגו מהר, בזמן חציוני של חודש וחצי ולא נצפו הבדלים בעלי משמעות סטטיסטית באחוזי התגובה בין קבוצות

החולים השונות, כולל בקבוצות הסיכון הגבוה כמו POD24. הקבוצה היחידה של החולים שבלטו בה אחוזי תגובה נמוכים יותר היתה של חולים שכבר היו בקו טיפול חמישי ומעלה. זמן המעקב החציוני עומד של שנה וחצי, כאשר בנקודת הזמן הזו 58% מהחולים שמרו על התגובה שלהם ו-49% היו בחיים ללא התקדמות מחלתם. מבין אלה שהשיגו CR אחוזים, היו אלה גבוהים יותר עם הימשכות תגובה ב-72% מהחולים ו-74% PFS. אחוז תסמונת שחרור ציטוקנים (CRS) במחקר היה 67%, אך הוא ירד ל-49% (כאשר כל המקרים דרגות 1-2) בעזרת מספר שינויים ב-step up dosing שנעשו בקוהורט נוסף שכלל 85 חולים. בקוהורט הזה הוסף מינון ביניים חדש בחודש הראשון וניתן טיפול מונע בדרסהמטון והידרציה בימי העליות במינונים. הירידה בשכיחות והחומרה של CRS בפרוטוקול החדש הובילה להטמעת השינויים האלה בפרוטוקול המומלץ לשימוש. תסמונת נוירוטוקסיות ICANS עד דרגה 2 רווחה ב-6% מהקהורט הגדול, וירדה ל-0 בקוהורט של step up dosing החדש. תופעות לוואי נוספות שדווחו במחקר באחוזים שמעל 10% כללו תסמינים צפויים כמו רגישות מקומית באזור ההזרקה, ניוטופניה, עייפות, חום, שלשולים, עצירות, פריחה וכאבי ראש.

ספרות:

- Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, Erlanson M, Hagberg H, Rådlund A, Hagberg O, Wahlin BE. Leukemia. 2015;29(3):668
- Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. J Clin Oncol. 2019;37(2):144-152
- Batlevi, C.L., Sha, F., Alperovich, A. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020)
- Bachy E, Pierre Feugier et al, Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study
- Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, McKay P, Phillips T, Assouline S, Batlevi CL, Campbell P, Ribrag V, Damaj GL, Dickinson M, Jurczak W, Kazmierczak M, Opat S, Radford J, Schmitt A, Yang J, Whalen J, Agarwal S, Adib D, Salles G. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1433-1442. doi: 10.1016/S1473-2045(20)30441-1
- Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. J Clin Oncol. 2018;36(23):2405-2412
- Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Neelapu S.S, Chavez J.C et al. Blood 2024
- Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, María Ferrer AJ, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Paule I, Zia A, Awasthi R, Han X, Germano D, O'Donovan D, Ramos R, Maier HJ, Masood A, Thieblemont C, Schuster SJ. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. Blood. 2024 Apr 25;143(17):1713-1725
- Schuster et al, Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study ASH 2023 oral presentation
- Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Suredda A, Christensen JH, Hess B, Tilly H, Cordoba R, Lewis DJ, Okada C, Hutchings M, Clausen MR, Sancho JM, Cochrane T, Leppä S, Chamuleau MED, Gernhardt D, Altıntaş I, Liu Y, Ahmadi T, Dinh MH, Hoehn D, Favaro E, Elliott B, Thieblemont C, Vose JM. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol. 2024 Aug;11(8):e593-e605
- Phillips et al, Comparative effectiveness of Epcoritamab versus real-world usual care in relapsed/refractory follicular lymphoma, EHA abstract 2024

מחקר רטרוספקטיבי אשר השווה קבוצות חולים עם נתוני רקע דומים שטיפלו באפקוריטמאב מול כל standard of care אחר שאינו טיפול תאי, הרגים עלייה של לפחות 30% בסיכוי להשיג CR עם אפקוריטמאב מול כל טיפול אחר⁽¹¹⁾. בהתבסס על התוצאות המעורדות האלו, מחקרים נוספים בודקים את היעילות של שילוב אפקוריטמאב עם משלבים אחרים מקובלים לטיפול בלימפומה פוליקולרית גם בקווי טיפול מוקדמים יותר, ועל כך תהיינה תשובות בשנים הקרובות. לסיכום, מתן הנוגדן הביספציפי אפקוריטמאב בהישנות שנייה ומעלה של לימפומה פוליקולרית פותח אפשרות טיפול חשובה נוספת עבור קבוצת החולים הזו. הטיפול משיג תגובות מהירות, עמוקות וממושכות, ובמתן ב-step up dosing האופטימלי הוא גם מדגים שכיחות נמוכה יותר וקלה יחסית של CRS שמקל עוד על מתן הטיפול. ●

המאמר בחסות חברת ABBVIE וללא מעורבות בתכנים. המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו.

תוכן מאמר זה נועד לספק מידע קליני הרלוונטי לצרכי דיונים הנוגעים למימון ציבורי של התכשיר טרם האישר הרגולטורי של המוצר ו/או טרם הכללתו בסל התרופות.

תאי CAR-T לטיפול בלימפומה פוליקולרית בזמן שלישי

ראיון עם פרופ' עירית אביבי, מנהלת המערך ההמטולוגי, המרכז הרפואי תל אביב



לימפומות הן קבוצה של גידולים המעריבים תאים של מערכת החיסון בבלוטות הלימפה. מקובל לסווג לימפומות ל"אגרסיביות", המתפתחות במהירות ול"אינדולנטיות", הגדלות בקצב איטי.

מהי לימפומה פוליקולרית?

פרופ' עירית אביבי: "לימפומה פוליקולרית היא הלימפומה השנייה בשכיחותה מכלל הלימפומות בעולם המערבי והראשונה מקרב הלימפומות האינדולנטיות. מרבית הלוקים בה מבוגרים יחסית (גיל חציוני 60-65 שנה). לימפומה פוליקולרית מתאפיינת בקצב גדילה איטי ומרבית החולים מאובחנים לאחר שכבר יש בגופם קשרי לימפה מרובים הנוגעים במחלה".

מהו הטיפול ללימפומה פוליקולרית?

"מקובל לטפל בחולים אלה כאשר קשרי הלימפה גדולים יחסית ו/או גורמים לתסמינים משנית ללחץ על איברים סמוכים או לתסמינים כלליים כדוגמת חום, ירידת משקל או הוצעת ליליות. הטיפול מביא, על פי רוב, לתגובה לאורך מספר שנים, אך מרבית המטופלים חווים התלקחויות חוזרות של מחלתם ונזקקים לטיפולים נוספים לאורך חייהם. עם זאת, תוחלת החיים החציונית של הלוקים בלימפומה פוליקולרית נעמדת במספר עשורים".

אילו טיפולים קיימים עבור לימפומה פוליקולרית בזמן ראשון ושני?

"במטופלים המאובחנים עם מחלה המערבת אזור בורר של קשרי לימפה, המהווים מיעוט מהחולים, מקובל לטפל על פי רוב בקרינה מקומית. במטופלים המאובחנים עם מחלה המערבת קשרי לימפה מרובים, לא בהכרח נדרש להתחיל בטיפול

מיד עם אבחון מחלתם. יש מספר מדרגים הקשורים למסת הגידול ונטל התסמינים של המחלה המהווים קריטריונים להתחלת טיפול.

"קו הטיפול הראשון במחלה נשען על פיו רוב על כימותרפיה. מדובר בשילוב של כימותרפיה עם נוגדן שנקשר לחלבון ספציפי אשר מסייע בגיוס תאי מערכת חיסון (מקרופגים ו"תאים הורגים טבעיים") כנגד תאי הגידול. לעתים, בגמר הטיפול הכימותרפיה ניתנת טיפול אימונותרפי משמר שנשען על התרופה הביולוגית בלבד, אשר הוכח כמאריך את משך התגובה המושגת.

"בקו טיפול שני ניתן לתת פעם נוספת תשלובת כימותרפיה אימונותרפית, או לחלופין טיפול המקובל יותר בישראל, הכולל תרופות אימונומודולטוריות יחד עם אימונותרפיה. טיפול זה גורם להרג ישיר של תאי הגידול כמו גם לגיוס תאי מערכת החיסון כנגד תאי הגידול".

אילו טיפולים קיימים בקו שלישי עבור חולי לימפומה פוליקולרית?

"כשהלימפומה חוזרת פעם נוספת ונדרש קו טיפול שלישי, ניתן לטפל בכימותרפיה אימונותרפיה, בטיפול אימונומודולטורי עם אימונותרפיה, בנוגדנים דו צדדיים או בתאי CART, המגייסים את תאי מערכת החיסון מסוג T כנגד תאי הלימפומה. נוגדנים דו צדדיים נקשרים בצידם האחד לתאי מערכת החיסון מסוג T ובצידם השני לתאי הגידול עצמו, ומביאים את תאי ה-T להרוג את תאי הלימפומה.

"תאי CAR-T הם תאי T שהופקו מדמו של החולה ועברו במעבדה שינוי גנטי ההופך אותם עם החזרתם לחולה לתאים התוקפים את תאי הגידול. טיפול זה זמין כיום בישראל בסל התרופות לחולי לימפומה פוליקולרית כקו טיפול רביעי".

מהו מנגנון הפעולה של תאי CAR-T?

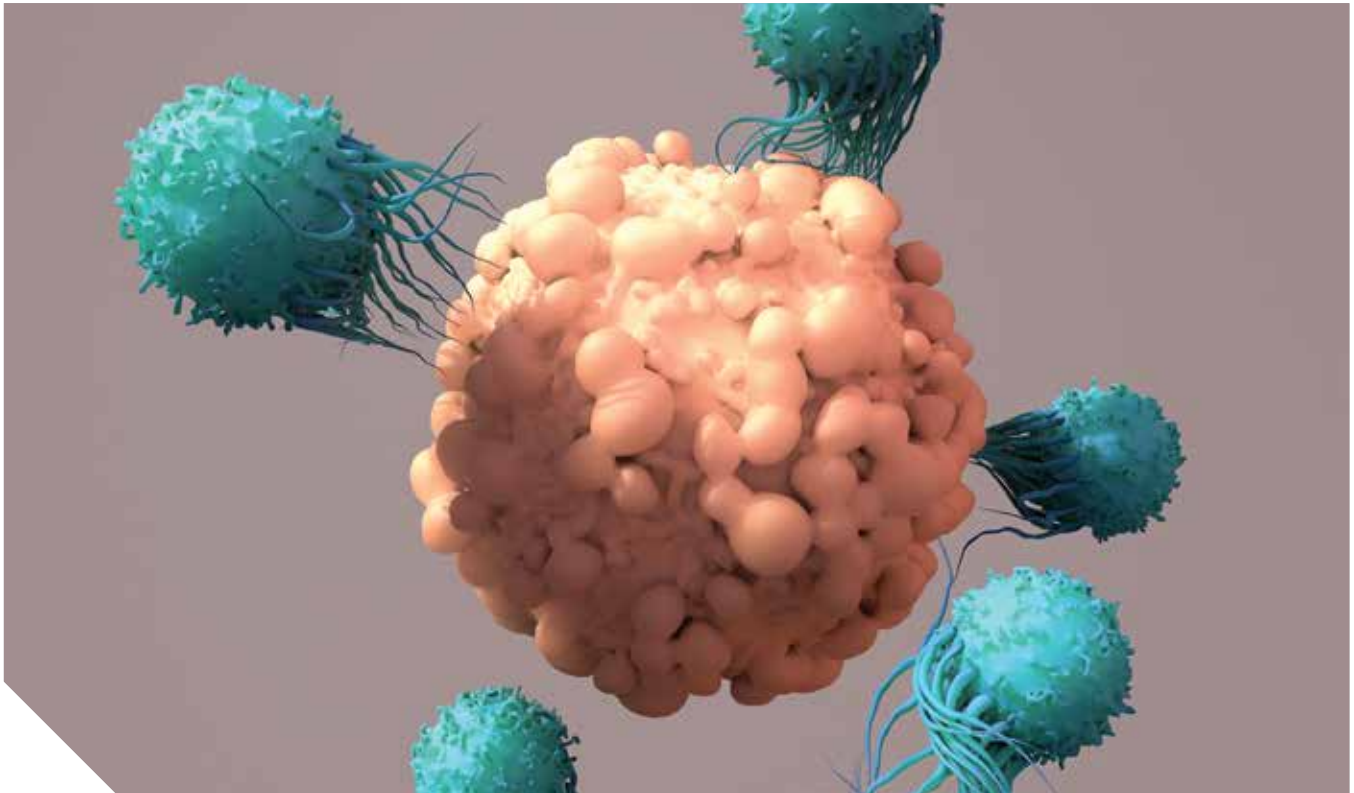
"מאחר שאנו יודעים שלמערכת החיסון יש תפקיד חשוב במלחמה בלימפומה פוליקולרית, הרי שיש היגיון רב בשימוש בתאים היעילים ביותר של מערכת החיסון, תאי T, על מנת להרוג את תאי הלימפומה. תאי ה-T של החולה נלקחים מדם המטופל בתהליך הנקרא אפרזיס. התאים נשלחים למעבדה ובתהליך מורכב של עיבוד גנטי מוסיפים להם קולטנים כימריים (Chimeric Antigen Receptors) היכולים לזהות תאים סרטניים ולגרום להם להרוגם שלהם.

"אחד מיתרונות הטיפול הוא היותו טיפול חד-פעמי ולמרות שלוקח כחודש להכין את הטיפול, הרי שעל פי רוב אין בכך בעיה, היות שלימפומה פוליקולרית מתקדמת בדרך כלל באיטיות יחסית. עם זאת, הטיפול ניתן במסגרת אשפוז ויש צורך במתן כימותרפיה טרם החזרת התאים".

אילו מחקרים ביססו את היעילות והבטיחות של תאי CAR-T כטיפול קו שלישי בחולי לימפומה פוליקולרית?

"מחקר ה-ELARA, מחקר הרגל, בהן את היעילות והבטיחות של תאי CAR-T בחולי לימפומה פוליקולרית עמידה או נשנית לאחר שני קווי טיפול קודמים, ובמקביל למחקרים נוספים הוביל לאישור הטיפול באמצעות תאי CAR-T בחולי לימפומה פוליקולרית כטיפול בקו שלישי. במחקר השתתפו 98 מטופלים והתוצאה העיקרית שנבדקה היה שיעור תגובה כולל (ORR).

"תוצאות המחקר הרגמו כי לאחר זמן מעקב חציוני של 41 חודשים, שיעור החולים עם תגובה מלאה (CR) עמד על 68%, בעוד שיעור 18% מהחולים השיגו תגובה חלקית. בסה"כ ORR של 86%. כמו כן, בחולים עם תגובה מלאה, היא נשמרה לאורך זמן.



במערכת החיסון, בפרט נוגדנים דו־צדדיים ותאי CAR-T המגייסים את תאי ה-T כנגד תאי הלימפומה, מעניקים למטופלים תגובות ממושכות ביותר, כולל בחולים שחוו הישגיות מוקדמות של מחלתם. האפשרות לטפל באמצעות תאי CAR-T בקו שלישי בלימפומה פוליקולרית תאפשר לאוכלוסיית חולים זו לקבל טיפול חד פעמי, יעיל ובטוח כבר בשלב מוקדם יותר של מחלתם, בדומה למקובל במדינות רבות בעולם. ●

מוגש מטעם חברת נוברטיס ישראל בע"מ – המידע המוצג מוגש לשירותכם כעדכון מדעי ואין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. למידע נוסף יש לפנות לעלון לרופא המאשר על ידי משרד הבריאות באתר israelihealth.gov.il

הלוואי המשמעותית ביותר היא סערת ציטוקינים, אך הורות לניסיון הרב שנצבר עד כה, ניתן לנהל סיבוך זה בצורה יעילה וטובה.

האם קיימים טיפולים נוספים בקו שלישי לחולי לימפומה פוליקולרית?

”טיפול נוסף לחולי לימפומה פוליקולרית הוא טיפול עם נוגדנים דו־צדדיים אשר קושרים את תאי ה-T של המטופל לתאי הגידול. לעומת טיפול עם תאי CAR-T, זהו טיפול ממושך יותר, הכולל מספר שבבי טיפול”.

לסיכום, אומרת פרופ' אביבי, “אפשרויות הטיפול בלימפומה פוליקולרית הולכות ומתרבות, וכניסתם לשימוש של טיפולים העושים שימוש

”חציון השרידות ללא התקדמות מחלה (mPFS) עמד על 37 חודשים וחציון השרידות הכוללת (mOS) טרם הושג. הטיפול הוביל לתגובות ממושכות וחציון משך התגובה (mDOR) והזמן עד קו טיפול הבא (TTNT) לא הושגו בתום מעקב של 41 חודשים.

”יעילות הטיפול באמצעות CAR-T הוכחה גם במחקר ZUMA-5 שבו הורגמה תגובה מלאה ב־81% מהחולים וכן במחקר DESCARD-T, מחקר רישום של הקבוצה הצרפתית העוקבת אחרי כלל חולים המטופלים ב־CAR-T בצרפת, ובו דווח על תגובה ב־96% מהחולים, כולל תגובה מלאה ב־86% מהם.

”לכל תכשירי ה־CAR-T יש בטיחות גבוהה בהינתנם כטיפול בלימפומה פוליקולרית. תופעת

Beyfortus: הגנה לכל התינוקות למשך כל עונת ה-RSV במנה בודדת

פרופ' גליה גריסרו סואן, מומחית ברפואת ילדים ומחלות זיהומיות, מנהלת היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בית החולים דנה'דואק לילדים, המרכז הרפואי תל אביב



לימפומות נגיף ה-RSV (Respiratory syncytial virus) הוא נגיף נשימתי נפוץ מאוד אשר גורם לתחלואה ואשפוז בגין זיהומים בדרכי הנשימה בכל קבוצות הגיל ובעיקר בקרב תינוקות⁽¹⁾. נגיף ה-RSV הוא המחולל השכיח ביותר לברונכיוליטיס המתבטאת בקוצר נשימה, בצפצופים ובשיעול. RSV הוא גם גורם סיכון עיקרי לדלקת ריאות בקרב תינוקות מתחת לגיל שנה. בחלק מהמקרים, כתוצאה מהירבקות בנגיף ה-RSV עלולה להתפתח מצוקה נשימתית משמעותית, כאשר חלק מהתינוקות שנרדקים בנגיף נזקקים לטיפול באשפוז ולתוספת חמצן^(2,3). נגיף ה-RSV פעיל בישראל בין החודשים נובמבר עד מרץ, וכמעט כל הילדים יידבקו בו עד גיל שנתיים (כ-90% מהילדים)⁽⁴⁾. אצל תינוקות עד גיל שנה, נגיף ה-RSV הוא גורם האשפוז המוביל בעונת החורף⁽⁵⁾. בנוסף, כל התינוקות שנרדקים בנגיף נמצאים בסיכון לזיהום חמור בדרכי הנשימה התחתונות (LRTI: Lower Respiratory tract infection) במהלך תקופת הינקות, כאשר אין כיום דרך להעריך איזה תינוק נמצא בסיכון לפתח מחלה חמורה וגם תינוקות שנולדו לאחר הריון מלא וללא מחלות רקע נמצאים בסיכון⁽⁶⁾.

עומס על מערך האשפוז ועל רפואת הקהילה

כאמור, הירבקות תינוקות בנגיף ה-RSV עלולה להיות מורכבת מאחר שהמחלה שנגרמת בעקבותיה עלולה להיות חמורה. בחלק מהמקרים מדובר באשפוז ממושך. נכון להיום, אין לנגיף טיפול ייעודי והדרך היחידה לסייע לחולים היא באמצעות מתן טיפול תומך (אינהלציות, עירוי נוזלים ואף חמצן) עד ההחלמה. תינוקות אלה סובלים מקוצר נשימה, התקפי שיעול קשים וארוכים, ומתקשים לאכול. תחלואה מהירבקות בנגיף ה-RSV מכבירה מאוד גם על הצוותים הרפואיים ועל מערכות הבריאות כולה וגורמת בעונת החורף לצפיפות

בבתי החולים, בחדרי המיון ובמחלקות הילדים והן לעומס במרפאות הקהילה. לפי נתוני המרכז האמריקאי לבקרת מחלות (CDC), נגיף ה-RSV גורם ל-50 אלף עד 80 אלף אשפוזים של ילדים מדי שנה ול-100 עד 300 מקרי מוות בשנה של ילדים מתחת לגיל 5 שנים^(7,8).

ככלל, 1 מתוך 50 תינוקות יאושפו במהלך שנת החיים הראשונה עקב תחלואת RSV⁽⁹⁾. בישראל המצב דומה: בחורף האחרון נרשמה בישראל עלייה דרמטית בתחלואה בהשוואה לשנה שעברה ובבתי החולים דווח על עומס במחלקות הילדים כתוצאה מהירבקות בנגיף. בישראל, בממוצע בכל שנה בשל הירבקות בנגיף ה-RSV יש כ-2,400 אשפוזים שמוערכים בלא פחות מ-9,197 ימי אשפוז⁽¹⁰⁾. כמו כן, ההשפעות של RSV וסיבוכיו נקשרות לאלפי ביקורים במוקדי רפואה רחופה שאינם מסתיימים באשפוז ואלפי ביקורים אצל רופאי הילדים בקהילה.

מעבר לעומס ולהשפעתו על הצוותים הרפואיים, התחלואה כתוצאה מנגיף ה-RSV מהווה נטל כלכלי כבד על מערכת הבריאות. על ידי מתן הגנה מפני RSV לכל התינוקות ניתן להפחית נטל כלכלי זה בעונת החורף באופן משמעותי. התחלואה פוגעת כלכלית גם במשפחות עצמן ובמשק כולו. מעבר לאשפוז עצמו, כאשר תינוק חולה כתוצאה מהירבקות ב-RSV ההורים נאלצים להפסיד ימי עבודה, להגיע לביקור אצל רופא בקהילה, לשהות בבית החולים, להשיג עזרה בטיפול בילדים האחרים בבית וכדומה.

הטיפול הטוב ביותר – מניעה

כאמור, לתחלואה ב-RSV אין טיפול ספציפי ולכן הדרך הטובה ביותר להתמודד עם הנגיף היא באמצעות מניעת הרבקה. עד היום, החיסון היחיד בישראל ל-RSV הוא Synagis (Palivizumab), נוגדן חד שבטי (Monoclonal antibody) המותווה רק לתינוקות שנמצאים בסיכון גבוה לתחלואה

RSV⁽¹¹⁾. מדובר בקבוצת תינוקות קטנה מאוד מסך כל התינוקות שנולדים.

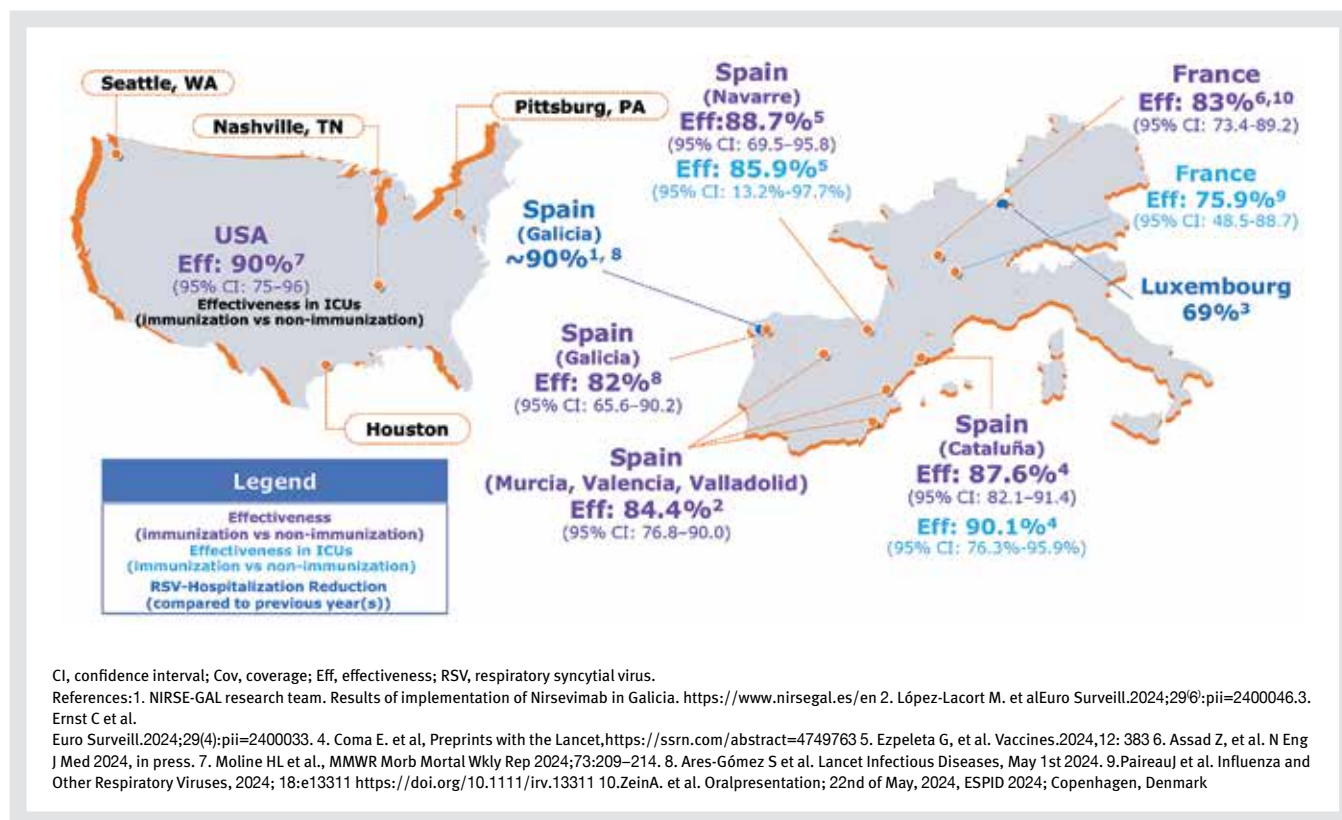
בנוסף, Synagis ניתן כזריקה לשריר פעם בחודש במהלך עונת ה-RSV (מנובמבר עד מרץ), כך שנדרשות חמש זריקות של Palivizumab כדי לתת הגנה לתינוק מפני RSV במהלך העונה.

איננו יכולים לחזות אילו מבין התינוקות יפתחו מחלת RSV חמורה. כלל התינוקות נמצאים בסיכון לזיהום RSV חמור שאף יכול להוביל לאשפוז, כולל תינוקות שנולדו לאחר הריון מלא וכאלו ללא מחלות רקע. דהפקטו, רוב התינוקות המאושפזים במחלקות הילדים בגין הירבקות בנגיף וסיבוכיו הם תינוקות שנולדו בריאים ובזמן וכאלה שאין להם גורמי סיכון מקדימים⁽¹²⁾.

בשנה שעברה אישר מניהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) וקודם לכן גם סוכנות התרופות האירופאית (EMA) את התכשיר Nirsevimab (Beyfortus)^(13,14). התכשיר הינו נוגדן חד שבטי, רקומביננטי, IgG1K אנושי שעבר שינוי עם החלפת שלוש חומצות אמינו (YTE) באזור ה-Fc כדי להאריך את זמן מחצית החיים בסרום. הארכת זמן מחצית החיים מאפשרת מתן מנה בודדת של Beyfortus לפני או במהלך עונת ה-RSV, כדי להעניק הגנה ממושכת לכל עונת ה-RSV. החיסון החדש פועל על ידי קשירה לחלבון שנמצא בתצורת pre-F של נגיף ה-RSV ומונע ממנו להדביק תאים בדרכי הנשימה⁽¹⁵⁾. Beyfortus מותווה בישראל למניעת זיהום RSV בדרכי הנשימה התחתונות בילודים ובתינוקות במהלך עונת ה-RSV הראשונה לחייהם ובילדים מתחת לגיל שנתיים שנמצאים בסיכון מוגבר למחלת RSV חמורה, במהלך עונת ה-RSV השנייה לחייהם⁽¹⁶⁾.

יעילות מוכחת במחקרים קליניים ובמחקרי עולם אמיתי

Beyfortus הדגים הן במחקרים קליניים והן בעבודות מ"העולם האמיתי" יעילות בהורדת



האיגוד הספרדי לרפואת ילדים המליץ על מתן שגרתי של מנה אחת של Beyfortus לכל היילודים והתינוקות בני פחות משישה חודשים ומנה שנתית לילדים בסיכון בני פחות משנתיים. כמו כן, בנייר עמדה שכתבו במשותף מספר איגודים בצרפת הקשורים לרפואת ילדים והמליץ על מתן Beyfortus לכל התינוקות מתחת לגיל 6 חודשים במהלך עונת ה-RSV וילדים בסיכון גבוה לזיהום RSV חמור, החיסון יינתן עד לגיל שנה. האגודה המדעית הצרפתית הלאומית לרפואת ריאות ילדים המליצה על מתן Beyfortus לכל התינוקות מתחת לגיל שנה. נייר עמדה דומה, שיצא בהמלצה לחסן את כלל הילדים עד גיל שנה, יצא מטעם מספר איגודים באיטליה⁽²⁵⁻²³⁾. כמו כן, הועדה המייעצת לחיסונים של גרמניה (STIKO) המליצה על הגנת כל התינוקות מפני RSV על ידי מתן Beyfortus לפני תחילת עונת ה-RSV לתינוקות שנולדים מחוץ לעונת ה-RSV ובמהלך העונה לתינוקות שנולדים בעונה⁽²⁶⁾. בשנה שעברה האיגוד הישראלי לרפואת ילדים, החוג למחלות זיהומיות בילדים וכן איגודי

מועילות של 83% במניעת אשפוזים RSV-associated bronchiolitis וכן מועילות של 69.9% עבור RSV-associated bronchiolitis אשר הסתיים בטיפול נמרץ⁽²⁰⁾. פרסום נוסף מספרד (קטלוניה), מחקר עוקבה רטרוספקטיבי שבו הקוהורט הכיל 26,525 תינוקות, הציג את התוצאות להלן: ירידה של 87.6% ו-90.1% עבור אשפוז והגעה לטיפול נמרץ (RSV Bronchiolitis) בהתאמה. בנוסף, הפחתה של 48.1% ב"פחות ב"פחות של 55.4% בהגעה לחדרי מיון בעקבות bronchiolitis⁽²¹⁾.

המלצות האיגודים המקצועיים בעולם

על בסיס נתוני היעילות של התכשיר, החליט ה-ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) האמריקאית לחיסונים) המליץ על מתן Beyfortus לכלל התינוקות בעונת ה-RSV הראשונה לחייהם ולתינוקות שבסיכון מוגבר גם בעונה השנייה⁽²²⁾.

תחלואה ואשפוזים עקב RSV. במחקר HARMONIE שפורסם ב"New England Journal of Medicine" נמצא כי Beyfortus הפחית במעל ל-80% את שיעורי האשפוז⁽¹⁶⁾ ובמחקר פאזה 3 Beyfortus (MELODY trial) הפחית ב-76.8% את ההפניות לשירותים אמבולטוריים בקהילה בגין תחלואת RSV וסיבוכיה בקרב כלל התינוקות מתחת לגיל שנה^(17,18). בעונת ה-RSV של 23/24 מספר מדינות החלו בהטמעה ומתן Beyfortus לתינוקות והרגימו תוצאות מרשימות בנתוני עולם אמיתי (RWE - Real World Evidence). בספרד, שבה נערך מחקר ה-RWE המקיף ביותר, נרשמה ירידה של 89% במספר אשפוזי התינוקות עקב RSV ביחס לעונות קודמות⁽¹⁹⁾.

בצרפת נעשתה עבודה פרוספקטיבית, רב-מרכזית, (matched case-control) אשר באה לבחון את המועילות של Nirsevimab בהפחתת אשפוזים על רקע RSV bronchiolitis בתינוקות מתחת לגיל שנה. המחקר אשר פורסם ב"NEJM", כלל 1,035 תינוקות ותוצאות המחקר הציגו

להפחתת עלויות הקשורות לאשפוזים ולהוצאות בריאות נוספות הקשורות לזיהומי RSV, להקל על הצוותים הרפואיים ועל משפחות רבות.

לאור הנתונים שהובאו על נטל התחלואה מזיהומים עם RSV בשנה הראשונה לחיים ובעיקר על היקף התחלואה מברונכיוליטיס כולל אשפוזים עקב כך, ניתן לומר שבחישובי cost effectiveness, הרווח הצפוי מהכנסת החיסון עולה על העלות, כולל העלות הכלכלית של הוצאות האשפוזים והתחלואה הנלווית לזיהום בנגיף. היות שהיקף התחלואה ב-RSV בשנה הראשונה לחיים הוא עצום, יש לו עדיפות עליונה בהכנסה לסל שירותי הבריאות. ●

הכתבה בחסות חברת סאנופי

MAT-IL-2400512

לעונת ה-RSV, יוכלו לקבל את החיסון יחד עם חיסוני השגרה בטיפת חלב, במועד הקרוב ביותר לתחילת עונת החורף מבלי צורך בקביעת תור ייעודי נוסף (כלומר כחלק מביקורי השגרה שלהם). זו למעשה הדרך היעילה והפשוטה ביותר להנגשת Beyfortus להגנה מפני RSV מבלי להוסיף עוד תורים, שכן היא מאפשרת היענות גבוהה של הציבור מחד והימנעות מהיערכות מיוחדת, יקרה ומורכבת לספקי הבריאות בישראל מאידך.

במדינות מערביות אחרות כבר החלו לחסן ב-Beyfortus את כלל התינוקות וכאמור העבודות שפורסמו הוכיחו את היעילות של התכשיר. הכללת Beyfortus בסל שירותי הבריאות לשנת 2025 היא חשובה והכרחית משום שבאופן זה מדינת ישראל תוכל לספק הגנה ארוכת טווח לאוכלוסיית התינוקות, האוכלוסייה הפגיעה ביותר, להביא

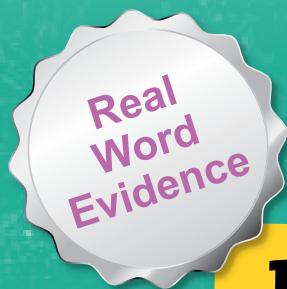
הנאונטולוגיה וריאות ילדים בישראל המליצו פה אחד על מתן Beyfortus לכלל התינוקות עד גיל שנה ולהחליף את ה-Palivizumab ב-Beyfortus באינדיקציות הקיימות בשתי עונות ה-RSV הראשונות לחיים של פגים ולתינוקות המצויים בקבוצת סיכון⁽²⁷⁾.

ישראל לא יכולה להישאר מאחור

הנגשת Beyfortus לכל אוכלוסיית התינוקות בישראל נשמע הליך מורכב אך אינו בהכרח אמור להיות כזה, שכן קיימים פתרונות לוגיסטיים פשוטים ליישום: תינוקות שייוולדו לקראת ובמהלך עונת ה-RSV בבתי החולים (תינוקות שנולדים בין החודשים אוקטובר למרץ) יוכלו לקבל את החיסון לאחר הלידה בבית החולים, טרם שחרורם הביתה. שאר התינוקות, שייוולדו מחוץ

ספרות:

1. R K. Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds Plotkin's Vaccines 7th ed Philadelphia. 2018;7th ed. Philadelphia:943-9.
2. Leader S, Kohlhasse K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. The Pediatric infectious disease journal. 2002;21(7):629-32.
3. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. New England Journal of Medicine. 2016;374(1):62-72.
4. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. American journal of diseases of children. 1986;140(6):543-6.
5. Hall CB et al. Pediatrics 2013; 132: e34-e348.
6. Bianchini S et al. Microorganisms 2020; 8(12): 2048.
7. <https://www.cdc.gov/rsv/infants-young-children/index.html>
8. Byington CL et al. Pediatrics 2015; 135(1): e24-e31.
9. McLaughlin, et al. JID,2020;jiaa752.
10. A. Glatman-Freedman, Z. Kaufman and Y. Applbaum et al., Respiratory Syncytial Virus hospitalizations burden: A nation-wide population-based analysis, 20 0 0-2017, Journal of Infection, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.078>.
11. <https://israelidrug.health.gov.il/#!/medDetails/155%2056%2034505%2000>
12. SHMUELI ET AL. Pediatric Pulmonology. 2021;56:2204-2211.
13. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers>
14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
15. Zhu et al, Sci Transl Med 2017;9
16. Draysdale et al. N Engl J Med 2023;389:2425-35
17. Hammit LL, et al. N Engl J Med. 2022;386(9):837-846.6.
18. Muller WJ, et al. N Engl J Med. 2023;388:1533-1534.
19. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2024 Jul;24(7):e419. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00355-4]. Lancet Infect Dis. 2024;24(8):817-828. doi:10.1016/S1473-3099(24)00215-9
20. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. N Engl J Med. 2024;391(2):144-154. doi:10.1056/NEJMoa2314885
21. Coma E, Martínez-Marcos M, Hermsilla E, et al. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). Arch Dis Child. Published online June 10, 2024. doi:10.1136/archdischild-2024-327153
22. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-08-3/04-RSV-Jones-508.pdf>
23. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2023 Recommendations. An Pediatr (Engl Ed). 2023;98(1):58.e1-58.e10. doi:10.1016/j.anpede.2022.11.002
24. <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2023/1869-lien-1-strategie-de-prevention-des-bronchiolites-a-rsv-des-nourrissons>
25. https://www.sin-neonatalogia.it/wp-content/uploads/2023/02/Position-Paper_Anticorpo-monoclonale-per-VRS.pdf
26. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/26_24.pdf?__blob=publicationFile
27. <https://cdn.doctorsonly.co.il/2023/07/%D7%A0%D7%99%D7%99%D7%A8-%D7%A2%D7%9E%D7%93%D7%94-%D7%A0%D7%99%D7%A8%D7%A1%D7%91%D7%99%D7%9E%D7%90%D7%91-%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%99-2023.pdf>
28. <https://israelidrug.health.gov.il/#!/medDetails/177%2006%2037590%2000>



90% יעילות במניעת

אשפוזי תינוקות עקב RSV¹



לכל התינוקות

מגיעה הגנה

מפני RSV

Beyfortus® is indicated for the prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) lower respiratory tract disease in:

- Neonates and infants born during or entering their first RSV season.
- Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season.

1. CDC- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) March 7, 2024 / 73(9);209–214

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא המעודכן כפי שאושר על ידי משה"ב

אימטיברי (IMCIVREE/ Setmelanotide) לטיפול בהשמנה בתסמונת ברדט בידל

ראיון עם פרופ' דוד צנגן, מנהל היחידה לאנדוקרינולוגיה ילדים וסוכרת נעורים, המרכז הרפואי הדסה



תסמונת Bardet – Biedel – BBS syndrome – היא מחלה נדירה, השכיחה יותר בקרב אוכלוסיות עם נישואי קרובים. המחלה פוגעת במערכות רבות בגוף ובכלל זאת ניוון רשתית שיכול להוביל לעיוורון, פגיעה בגונדרות ובהתפתחות המינית, פולידקטילי, עיכוב התפתחותי ופגיעה כלייתית עד כדי אי ספיקת כליות. אחד המאפיינים הבולטים של התסמונת הוא היפרפגיה קשה בגיל צעיר. הלוקים בתסמונת סובלים מהעדר תחושת שובע ומתמודדים עם התעסקות קבועה באוכל, תיאבון מוגבר וחיפוש אחרי מזון. הדבר מתבטא בגניבת אוכל, באכילת לילה, בהתפרצויות זעם כאשר נמנע מהחולה אוכל וחשיבה כפייתית על מזון. חלק מהשינויים, כדוגמת מבנה כליות ופנים חריג, ניתנים לזיהוי כבר בהריון, ההיפרפגיה לרוב מופיעה סביב גיל שנתיים וסביב גיל עשר מופיעה הפגיעה ברשתית שלקראת העשור השני

והשלישי עלולה לגרום לעיוורון. ההשמנה הנגרמת כתוצאה מהתסמונת מכונה השמנה "מונוגנית" והלוקים בתסמונת יכולים להגיע ל-BMI עצום של 50-60 ק"ג/מ"ר.

כיצד מטפלים בתסמונת?

פרופ' דוד צנגן: "לאור ריבוי המערכות הפגועות בתסמונת, הטיפול בה הוא מולטידיסציפלינרי וכולל רופאי ילדים, אנדוקרינולוגים, רופאי עיניים, נירולוגים ונפרולוגים. איכות החיים של חולי BBS ושל משפחותיהם ירודה מאוד כתוצאה מההיפרפגיה הקשה. בנוסף לביטויים הגופניים של המחלה, המטופלים סובלים מבעיות חברתיות ונפשיות כדוגמת בדידות, דכאון, חרדה וקושי ביצירת קשרים חברתיים ומשפחתיים".

מה גורם לתסמונת BBS?

"איננו מבינים לחלוטין את האטיולוגיה של המחלה אך בהחלט ישנו מרכיב גנטי. המרכיב

הגנטי יכול להיות הן כתוצאה מהורשה של מוטציות והן כתוצאה ממוטציות דה-נובו. המוטציות גורמות לפגיעה בקומפלקס הנקרא 'ביביזום'. הביביזום הוא קומפלקס המורכב מ-20 חלבונים הממוספרים S1-S20. פגיעה בכל אחד מהם יכולה לגרום ל-BBS.

"הביביזום מעורב במסלול הלפטין – חלבון המופרש מתאי שומן במצב של שובע, מגיע אל המוח ומשפיע על נוירונים בהיפותלמוס בשני גרעינים. הקולטן ללפטין מפעיל חלבון הנקרא POMC, שאחד מתוצרי הפירוק שלו הוא מלנוקורטין אשר קושר את הקולטן מלנוקורטין 4. תיתכן פגיעה בכל אחד מהמרכיבים של המסלול הזה. הביביזום מתווך את הקשירה של לפטין לקולטן שלו ובעיקר את מערכת האותות התוך תאית לאחר קשירת הלפטין המביאה ליצירת המלנוקורטין. בהעדר פעולה תקינה של הביביזום, יש פחות יצירה של מלנוקורטין ופחות הרגשת שובע גם לאחר ארוחה דשנה".

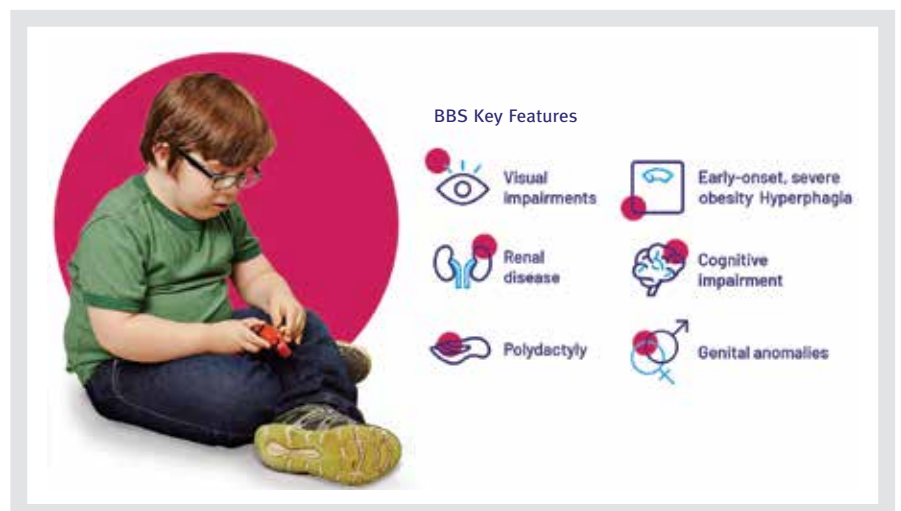
האם קיימים טיפולים יעילים ל-BBS?

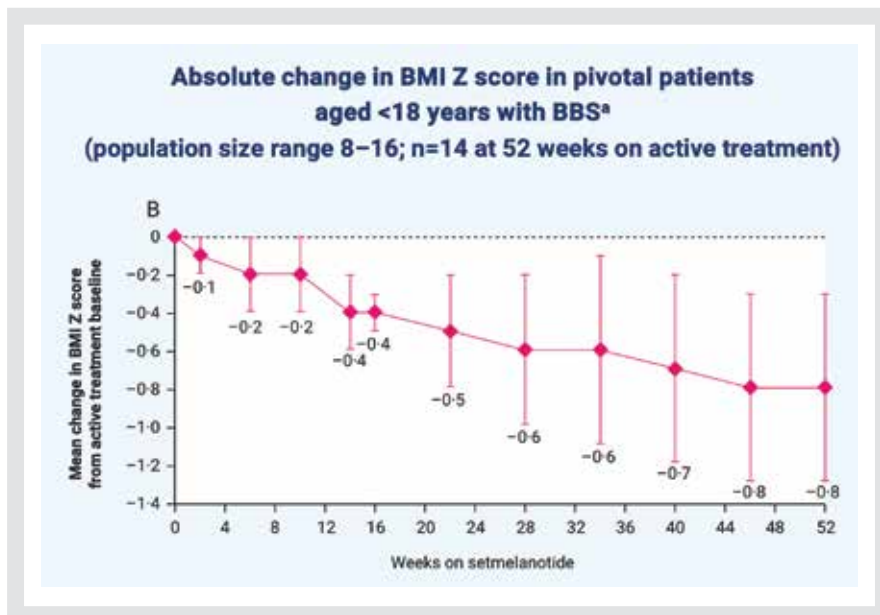
"למרות שקיימות כיום מספר תרופות לטיפול בהשמנת יתר מטבולית ולעתים הן נתפשות כתרופות המסייעות לחולי BBS, בפועל הן לא מותאמות לחולים אלה ועוברות במנגנונים אחרים. הקווים המנחים לטיפול ב-BBS בבדיטניה מציינים⁽²⁾ כי בשונה מתסמונות השמנה אחרות, לאחר ניתוח בריאטרי חולים לרוב לא חווים ירידה בתחושת הרעב ומחקרים קודמים שבדקו את יעילות הניתוח בחולי BBS הדגימו כי היעילות נמוכה מזו שהודגמה בתסמונות השמנה אחרות".

האם התרופה אימטיברי היא בשורה לחולי BBS?

"התרופה אימטיברי היא למעשה אנלוג של מלנוקורטין. האנלוג קושר את הקולטן וגורם לירידה בתחושת הרעב. אישור התרופה בחולי

תמונה 1. BBS Key Features⁽¹⁾





“פרופיל הבטיחות של אימסיברי הוא שפיר. הטיפול עם אימסיברי ניתן בזריקה תת עורית ורוב תופעות הלוואי הן קלות. הנפוצות ביותר הן היפרפיגמנטציה שדווחה ב־56% מהמטופלים ואורם באתר הזריקה – 50% מהמטופלים. לא היו תופעות לוואי חמורות הקשורות בטיפול⁽²⁾”.

האם חשוב להתחיל טיפול מוקדם?

“יש חשיבות גבוהה להתחלת טיפול מוקדמת. כיוון שברוב המחלות המונוגניות ובכלל זאת BBS יש ירידה בעוצמת ההיפרפגיה עם הגיל לקראת העשור השלישי לחיים, ירידה מוקדמת במשקל יכולה להוביל לשיפור בסיבוכי ההשמנה, לשיפור באיכות חיים ולהפחתה פוטנציאלית של סיבוכים קרדיווסקולריים. הקווים המנחים בבדיטניה למשל ממליצים על תחילת טיפול בגיל שש⁽¹⁾”.

לסיכום, אומר פרופ' צנגן, “ירידה במשקל על ידי הפחתת תחושת הרעב היא יעד טיפולי ראשון במעלה בתסמונת BBS. הנגשת הטיפול עם אימסיברי באמצעות סל התרופות לחולים תאפשר טיפול המוביל לירידה במשקל, לשיפור איכות החיים וייתכן שגם להפחתה בסיבוכים קרדיווסקולריים”.

הכתבה בחסות חברת מדיסון פארמה

למידע נוסף יש לפנות לעלון לרופא כפי שאושר על-ידי משרד הבריאות

ספרות:

1. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl syndrome - now and in the future. Front Pediatr 2018;6:23
2. www.nice.org.uk/guidance/ht31
3. Haqq AM, et al. Lancet Diabetes & Endocrinology. 2022;10(12):859–866.

היתה 9.4 ק"ג (7.6%) ו־46.7% מהמשתתפים השיגו ירידה במשקל של יותר מעשרה ק"ג. במשתתפים מעל גיל 12, 32.3% השיגו ירידה במשקל של מעל 10% בשבוע 52. גם בהיבט של ההשפעה על תחושת רעב הטיפול היה יעיל ובשבוע 52 נצפה שיפור של 30.5% בציון הרעב החמור ביותר בקרב משתתפים מעל גיל 12 ללא פגיעה קוגניטיבית. מתוך משתתפים אלה, 57.1% דיווחו גם על הפחתה של 25% ומעלה בציון הרעב היומי שלהם. “ממצאים ארוכי טווח חדשים שהתפרסמו מהמחקר מרגימים ירידה נוספת במשקל של 15% במשתתפים. עם מעקב ארוך טווח ייתכן מאוד שבעתיד יודגם שאימסיברי מובילה לשיפור בתוצאים קרדיווסקולריים גם כן”.

BBS התבסס על מחקר פאזה 3 שממצאיו התפרסמו בשנת 2022 בכתב העת Lancet Diabetes & Endocrinology⁽³⁾. במחקר השתתפו 32 חולים עם BBS, אשר עברו חלוקה אקראית ביחס של 1:1 לקבל אימסיברי או פלצבו במשך 14 שבועות. גיל החולים היה מעל שש שנים עם BMI מעל 30 ק"ג/מטר רבוע. המחקר התנהל עד לשבוע 52 במתכונת open-label, כאשר כל המשתתפים קיבלו את הטיפול. התוצא העיקרי שנבדק במחקר היה שיעור המשתתפים בגילאי 12 ומעלה ששיגו ירידה במשקל של 10% ומעלה בבדיקה לאחר 52 שבועות טיפול.

“תוצאות המחקר⁽³⁾ הדגימו כי במשתתפים מעל גיל 18 הירידה הממוצעת במשקל בשבוע 52

Vorasidenib – תקווה חדשה לטיפול בגליומות עם מוטציה ב-IDH

פרופ' שלומית יוסט, מנהלת היחידה לניו-אונקולוגיה, מרכז דוידוף לסרטן, המרכז הרפואי רבין



גידולי מוח, ובפרט גליומות, מהווים אתגר רפואי משמעותי. גליומות הן גידולים שמקורם בתאי התמך של המוח והן מגיעות במגוון סוגים ותכונות ביולוגיות. בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בהבנת הגורמים הגנטיים העומדים בבסיס התפתחות הגליומות, כאשר אחת התגליות המשמעותיות ביותר היתה זיהוי המוטציה בגן IDH⁽¹⁾.

Isocitrate Dehydrogenase (IDH) ⁽¹⁾ הם אנזימי מפתח במטבוליזם התאי. מוטציה בגן ל-IDH1 או IDH2 קיימת כמעט בכל הגליומות הדיפוזיות דרגה 2⁽²⁾. מוטציה ב-IDH גורמת לייצור 2-hydroxyglutarate, שמצטבר ברקמה. הצטברות זו משפיעה על פעילותם של פקטורי שעתוק ומשנה את האפיקציה של התאים, מה שיכול להשפיע על התנהגות הגידול⁽³⁾. באופן כללי, מוטציה ב-IDH קשורה לפרוגנוזה טובה יותר בגליומות.

מוטציות ב-IDH קיימות גם בסרטנים אחרים כגון לוקמיה מיאלודית אקוטית, כולנגיקרצינומה, כונדרוסרקומה, קרצינומה של התיירואיד. המוטציה השכיחה ביותר בגליומות היא מוטציה ב-IDH-R132H⁽²⁾.

קליסיפיקציה של גליומות

בשנת 2021 עודכנה הקליסיפיקציה של גליומות על ידי ארגון הבריאות העולמי⁽⁴⁾. מהות הערכון הזה היתה מעבר ממערכת הקטגוריזציה הקודמת, שהתמקדה בעיקר בתכונות היסטופתולוגיות של הגידול, למערכת חדשה המתחשבת גם בפרופיל הגנטי והאפיגנטי של התאים הסרטניים⁽⁴⁾. קליסיפיקציה זו משפרת את יכולתנו להבין את הביולוגיה של הגידול ואת התגובה לטיפול. בקליסיפיקציה זאת למוטציה ב-IDH תפקיד מרכזי, שכן למעשה היום הגליומות מחולקות לשתי קבוצות עיקריות: גליומות עם מוטציה ב-IDH וללא מוטציה ב-IDH. גליומות עם מוטציה ב-IDH יכולות להיות מדרגה 2 ועד דרגה 4. כאשר

בנוסף למוטציה ב-IDH קיימת מחיקה לא מאוזנת בין כרומוזומי 1 ו-19q (1p19q co-deletion), הגידול מוגדר כאוליגודנדרוגליומה. כאשר שינוי כרומוזומלי זה אינו קיים, הגידול מוגדר כאסטרואצטומה עם מוטציה ב-IDH⁽⁴⁾.

אוליגודנדרוגליומות ואסטרואצטומות בדרגה 2 עם מוטציה ב-IDH הן גידולים המופיעים בקרב צעירים בגילאי 30-40. גידולים אלה גדלים באופן רציף (אם כי איטי), חוזרים לרקמת מוח תקינה ולבסוף הופכים לגידולים אגרסיביים. תוחלת החיים מגידולים אלה היא כ-8-15 שנה, לכן לזמן ההישרדות ללא התקדמות המחלה progression free survival (PFS) משמעות רבה המתבטאת באיכות החיים של החולים, בהתפתחות חסרים נירולוגיים ויכולת תפקוד החולים⁽⁵⁾.

הטיפול בגליומות

הכלים שהיו בידנו עד כה לטיפול בגליומות כוללים ניתוח, קרינה, כימותרפיה וטיפול ביולוגיים. ניתוח משמעותו הסרה כירורגית של הגידול כאשר הדבר אפשרי ובטוח. כשאין הדבר אפשרי, נלקחת ביופסה בלבד. בקרינה נעשה שימוש בקרינה מייננת. הטיפול בקרינה יעיל מאוד בטיפול בגליומות, אך לצערנו הוא עלול לגרום לתופעות לוואי משמעותיות הכוללות שינויים בזיכרון ובחשיבה⁽⁶⁾. כימותרפיה כגון טמודול, פרוקרבזין ולומסטין, נמצאת בשימוש לגידולים אלה אך טיפולים אלה עלולים לגרום לתופעות לוואי כגון ירדה בספירת הדם העלולה לחשוף לזיהום ודימום ועוד⁽⁷⁾.

לגבי גליומות בדרגה 2 עם מוטציה ב-IDH (אסטרואצטומה דרגה 2 עם מוטציה ב-IDH ואוליגודנדרוגליומה דרגה 2), תהליך הטיפול כולל לעתים קרובות ניטור קפדני בלבד של התקדמות המחלה ולעתים טיפול בקרינה וכימותרפיה, בהתאם למידת התקדמות המחלה ומאפייני הגידול. היות שמדובר באנשים צעירים עם תוחלת חיים

ארוכה, לתופעות הלוואי של הטיפול הקרינתי והכימותרפי משמעות קריטית על איכות החיים של החולים ותפקודם⁽⁷⁾. מכל הנאמר כאן עולה כי יש צורך בטיפולים חדשים יעילים עם פחות תופעות לוואי למחלות אלו.

Vorasidenib

Vorasidenib הוא מעכב של האנזימים המוטנטים IDH1 ו-IDH2 החודר דרך מחסום הדם-מוח⁽⁸⁾. תרופה זאת נבדקה בניסוי שלב 3 רב-מרכזי בינלאומי בשם INDIGO⁽⁹⁾, במחקר שגייס 331 מטופלים בגיל 12 ומעלה עם גליומות בדרגה 2 עם מוטציה ב-IDH שנותחו או חזרו לאחר ניתוח ולא קיבלו טיפול נוסף מלבד ניתוח. מרכזים רפואיים מישראל גם השתתפו במחקר זה והיו חלק משמעותי מהמחקר.

במחקר נכללו חולים עם מחלה ניתנת למדידה ב-MRI מוח 1 ס"מ בשני ממדים, מצב תפקודי גבוה (Karnofsky Performance Status 80), ללא שימוש בסטרואידים. המטופלים הוקצו אקראית לקבל טיפול עם vorasidenib (40 מ"ג פעם ביום בטבליה) או פלצבו. גיל החציון של המשתתפים היה כ-40 שנה (טווח, 16 עד 71 שנה), ויותר מ-80% מהמטופלים היו עם מחלה שנותרה בעלת קוטר של <2 ס"מ. מבחינת סוג הגידול, 52% היו עם אוליגודנדרוגליומה ו-48% עם אסטרואצטומה דרגה 2 עם מוטציה ב-IDH.

לאחר מעקב חציוני של 14.2 חודשים, המטופלים בקבוצת vorasidenib הראו progression free survival ארוך יותר משמעותית יותר בהשוואה לקבוצת הפלצבו – 27.7 חודשים, לעומת 11.1 חודשים בקבוצת הפלצבו [HR 0.39, 95% CI 0.27-0.56] (תרשים מס' 1). הסיכוי שלא לקבל טיפול אונקולוגי נוסף היה גבוה יותר בקבוצת vorasidenib לאחר 18 חודשים (85.6% לעומת 47.4%) ולאחר 24 חודשים (83.4% לעומת 27.0%) (תרשים 1).

מבחינת תופעות לוואי, הטיפול ב־vorasidenib נסבל היטב, עם שיעור נמוך של תופעות לוואי חמורות (2% בשתי הקבוצות). תופעת הלוואי השכיחה ביותר בדרגה 3 הקשורה לתרופת המחקר היתה רמת אלנין אמינוטרנספראזה גבוהה (9.6%). שיעורי הפסקת טיפול עקב תופעות לוואי היו 4% בשתי הקבוצות⁽⁹⁾.

בעקבות תוצאות מחקר זה, הטיפול ב־Vorasidenib אושר באוגוסט 2024 על ידי ה־FDA ובמקביל נכנס להנחיות הטיפוליות לגידולים אלה.

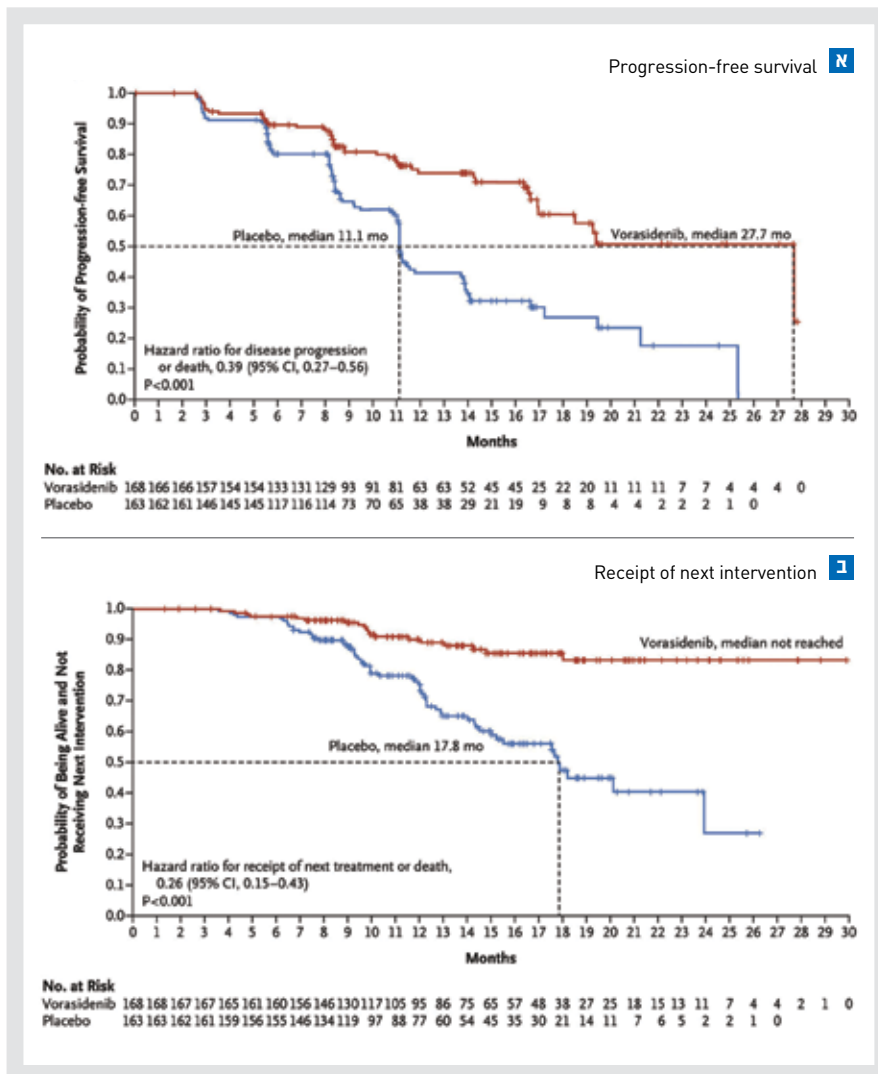
מעכבי IDH נוספים

כמה מעכבי IDH נוספים אושרו על ידי ה־FDA לסוגי סרטן אחרים ונחקרים עבור גליומות עם מוטציה ב־IDH, כולל Ivosidenib (Tibsovo), Olutasidenib ו־Safusedinib (מעכבים של מוטציה ב־IDH1) ו־Enasidenib (מעכב של מוטציה ב־IDH2)⁽¹²⁻¹⁰⁾. דרושים עוד נתונים מניסויים קליניים כדי להבין את תפקידם בגליומות עם מוטציה ב־IDH.

לסיכום, גליומות ממושטות עם מוטציה ב־IDH מייצגות את סוג הגידולים הסרטניים הראשוניים השכיח ביותר במח במבוגרים מתחת לגיל 50. גידולים אלה אינם ניתנים לריפוי עם הטיפולים הקיימים עד היום, הכוללים ניתוח, קרינה וכימוטרפיה. Vorasidenib, תרופה המעכבת את האנזים המוטנטי IDH1,2, מהווה תקווה חדשה לחולים אלה. טיפול זה הוכח כמעכב את התקדמות המחלה בחולים עם גליומה דרגה 2 ומוטציה ב־IDH. זהו הטיפול ממקד מטרה הראשון בגידולים מסוג זה, המהווה פריצת דרך בטיפול בגליומות ומשנה את הסטנדרט הטיפולי הקיים לגידולים אלה. ●

המאמר בחסות חברת מדיסון, ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

תרשים 1. א. גרף קפלן-מאייר המראה את הסיכוי להישרדות ללא התקדמות המחלה על פי הדמיה (PFS), בקרב חולים שהוקצו אקראית לקבוצת vorasidenib לעומת חולים שהוקצו אקראית לקבוצת פלצבו. **ב.** גרף קפלן-מאייר של הסבירות להיות בחיים ולא לקבל טיפול אונקולוגי נוסף בקרב חולים בקבוצת ה־vorasidenib לעומת חולים מקבוצת הפלצבו



ספרות:

- Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321:1807-1812.
- Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009;118:469-474.
- Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012;483:474-478.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
- Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 2003;53:524-528.
- Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002;360:1361-1368.
- Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO-SNO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:403-426.
- Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, et al. Vorasidenib (AG-881): a first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma. *ACS Med Chem Lett* 2020;11:101-107.
- Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2023 Aug 17;389(7):589-601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37272516.
- Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130:722-731.
- DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378:2386-2398.
- DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1597-1608.

טיפול ב־Lecanemab (Leqembi) בשלבים מוקדמים של מחלת אלצהיימר

ד"ר תמרה שיינר, מנהלת המרכז לטיפולים מתקדמים למחלת אלצהיימר, המרכז הרפואי איכילוביתל אביב



מחלת אלצהיימר היא המחלה הניונית המוחית השכיחה ביותר. שכיחות המחלה עולה משמעותית ככל שעולים בגיל, כאשר מעל גיל 65, אחד מכל תשעה אנשים יפתח את המחלה.

משקעים תוך מוחיים של חלבון β -עמילואיד הם סימן ההיכר הפתולוגי המרכזי של מחלת אלצהיימר, כפי שהוגדר על ידי המכון הלאומי להזדקנות (2018) ואחד מהעידים העיקריים במחקרים תרופתיים למחלה זו.

עד לאחרונה היו הטיפולים למחלת אלצהיימר סימפטומטיים בלבד. כלומר, הביאו לשיפור קל ביכולת הקוגניטיבית, אך לא השפיעו על קצב ההתקדמות של המחלה או על התהליכים הפתולוגיים במוח. עד ינואר 2022, מספר רב של תרופות המכוונות כנגד חלבון העמילואיד לא הצליחו להראות השפעה על קצב ההתקדמות של המחלה.

בחודש ינואר 2022 אושרה תרופה בשם אדוקנומאב – aducanumab, נוגדן מונוקלונלי המכוון כנגד חלבון העמילואיד, במנגנון אישור מואץ של מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA). אדוקנומאב היתה התרופה הראשונה שהראתה הן פינוי של משקעי העמילואיד מהמוח והן האטה בקצב התקדמות התסמינים הקליניים. הטיפול באדוקנומאב ניתן בארה"ב ובמרכזים רפואיים מועטים מחוץ לארה"ב, אולם בשל קשיים רגולטוריים, על רקע תוצאות לא אחידות במחקרי הרישום שלה, השימוש שלה היה מוגבל והיא לא נרשמה מחוץ לארה"ב.

בחודש יולי 2023 קיבלה לקאנמאב – lecanemab (לקמבי, LEQEMBI) אישור מלא של ה-FDA לטיפול בחולים בשלבים מוקדמים של מחלת האלצהיימר. בעקבות זאת, ביולי 2024 התרופה נרשמה גם על ידי משרד הבריאות בישראל.

לקאנמאב – תוצאות מחקר Clarity AD

לקאנמאב הינו נוגדן מונוקלונלי אשר נקשר לאוליגומרים, פרוטופיברילים, וסיבים עמילואידיים בלתי מסיסים. לקאנמאב נבדק במסגרת מחקר Clarity AD, מחקר פאזה שלישית, כפול סמיות שגייס מטופלים החל ממרץ 2019 ב־235 מרכזים ברחבי ארה"ב, אירופה ואסיה.

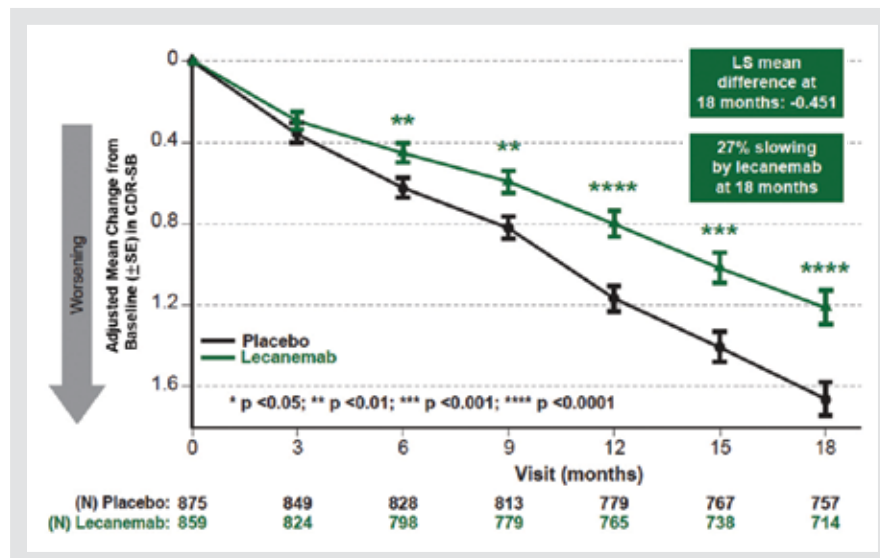
המחקר נמשך 18 חודשים ובמסגרתו גויסו 1,795 נבדקים עם ירידה קוגניטיבית קלה או דמנציה קלה על רקע מחלת אלצהיימר. לכל הנבדקים שנכללו במחקר היתה בדיקת מיופי מוח עמילואיד חיובית או מדידה של רמת עמילואיד נמוכה בנזול השדרה (הוכחה למשקעי עמילואיד במוח). כמו כן, לכל הנבדקים היה ציון מעל 22 נקודות בבדיקת Mini mental state examination (MMSE) ולא היתה להם ירידה תפקודית משמעותית בחיי היומיום.

הנבדקים ביצעו בדיקה גנטית לפולימורפיזם בגן APOE בשל העובדה שפולימורפיזם מסוג APOE E4 הוא גורם הסיכון הגנטי השכיח ביותר להתפתחות מחלת אלצהיימר.

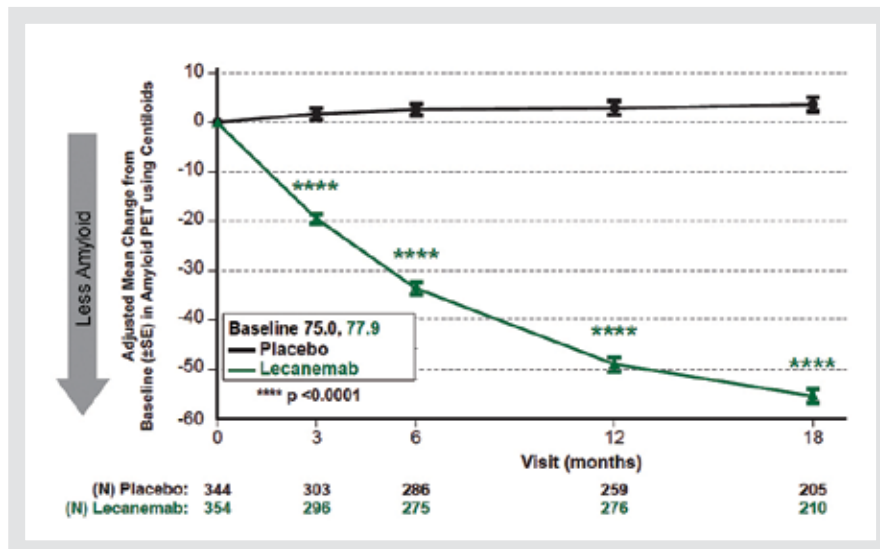
מתוך 1,795 נבדקים שגויסו למחקר, מחצית טופלו בלקאנמאב במינון של 10 מ"ג לק"ג ומחצית בפלצבו בעירוי תוך ורידי פעמיים בחודש. התוצא העיקרי (primary outcome) היה שינוי בסולם דירוג דמנציה קלינית (Clinical Dementia Rating scale – Sum of Boxes – CDR-SB).

סולם דירוג דמנציה קליני מתבסס על ראיון חצי מובנה של מטופלים ושל המלווים שלהם, ובו היכולות הקוגניטיביות מדורגות בשישה תחומים: זיכרון, התמצאות, שיפוט ופתרון בעיות, מעורבות חברתית, תפקוד בבית ותחביבים וטיפול עצמי. כל תחום מדורג בנפרד וציון ה-CDR-SB מתקבל על ידי סכום כולל של כל אחד מציוני התחומים.

תרשים 1. Results for primary endpoint: CDR SB



תרשים 2. Change from baseline in amyloid burden on PET as measured in centiloids



היא לבצע MRI לפני תחילת טיפול (עד שנה לפני תחילת הטיפול) ולאחר חודשיים, שלוש חודשים וחצי שנה של טיפול.

מחקר המשך: Open Label Extension

לאחרונה הוצג בכנס AAIC, תוצאות מחקר המשך על לקאנמאב שבו עקבו אחרי הנבדקים במשך שלוש שנים. במסגרת מחקר המשך, המטופלים שהחלו טיפול בלקאנמאב המשיכו בטיפול וכל המטופלים שהיו בקבוצת הפלצבו למשך 18 חודשים הראשונים הועברו לטיפול בלקאנמאב. שתי הקבוצות הללו הושאו אחת לשנייה וגם לקוהורת Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) cohort, שמהווה קבוצת בקרה היסטורית, כאשר למטופלים מה-ADNI היו פרמטרים קליניים וביורקרים והם לנבדקי מחקר.

התוצאות הרגישו שלאחר שלוש שנות טיפול בלקאנמאב, היה הבדל של 0.95 נקודות ב-CDR-SB בין המטופלים שהתחילו טיפול בלקאנמאב לבין הקוהורת של ה-ADNI לאחר שלוש שנות מעקב. כמו כן הודגם שלנבדקים שהיו ב"delayed start" (כלומר אלה שהתחילו לקאנמאב אחרי 18 חודשי טיפול בפלצבו) היתה פחות הידרדרות לעומת קבוצת ה-ADNI וכי קצב ההידרדרות שלהם נהיה דומה לזו של הקבוצה אשר טופלה בלקאנמאב מתחילת המחקר ואיטי מזה של קבוצת ה-ADNI (תרשים 3). מאידך, נשמר פער מובהק סטטיסטי

העמילואיד ARIA (Amyloid related imaging abnormalities), שניתן לראות בהרמיה מוחית באמצעות MRI. ההשערה היא שנוגדנים כנגד עמילואיד מאיצים פירוק וסילוק של $A\beta$, מה שעלול להגדיל את חדירות כלי הדם ולגרור לדליפה של נוזלים או דם לתוך רקמת המוח. יש שני סוגים של ARIA-E: ARIA-E⁽¹⁾ – בצקת ווגנית או תפליט סולקלי; ARIA-H⁽²⁾ – מיקרודימומים וסידרוזיס שטחי.

שיעור ה-ARIA היה 21% בקבוצת הטיפול לעומת 9% בקבוצת הפלצבו. רוב אירועי ה-ARIA היו אסימפטומטיים. 2.8% מהנבדקים בקבוצת הטיפול היה ARIA-E סימפטומטי. הסימפטומים הנפוצים ביותר היו כאבי ראש, הפרעות ראייה ובלבול. שיעור ה-ARIA-H (ללא ARIA-E) הסימפטומטי היה 0.7% בקבוצת הטיפול לעומת 0.2% בקבוצת הפלצבו. הסימפטום הנפוץ ביותר היה סחרחורת. רוב האירועים של ARIA-E היו בשלושת החודשים הראשונים של הטיפול, אולם אירועי ARIA-H ללא ARIA-E אירעו לאורך כל המחקר ושיעורם היה דומה בקבוצת הטיפול (8.9%) ובקבוצת הביקורת (7.8%).

השיעור של ARIA-E היה גבוה יותר בקרב נשאים של APOE E4, כאשר להומוזיגוטים היה את השיעור הגבוה ביותר (32.6%), לעומת הטרוזיגוטים (10.9%) ולא נשאים (5.4%). הסתמנות דומה נראתה גם לגבי שכחות הופעת ARIA-H. על מנת לעקוב אחרי שיעורי ה-ARIA יש חשיבות למעקב באמצעות MRI מוח. ההמלצה

ונע בין 0 ל-18. ל-CDR-SB יש מהימנות טובה כמנבא של ממצאים נוירופתולוגיים.

התוצאים המשניים העיקריים במחקר היו שינוי בעומס משקעי העמילואיד במוח בבדיקת מיפוי עמילואיד וסקאלות קליניות אחרות הבודקות יכולות קוגניטיביות, רגשיות ותפקודיות (לדוגמה: ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL). במחקר גם נמדדו סמנים ביולוגיים בנוזל השררה כולל מדרים של חלבון טאו מזורחן ועמילואיד.

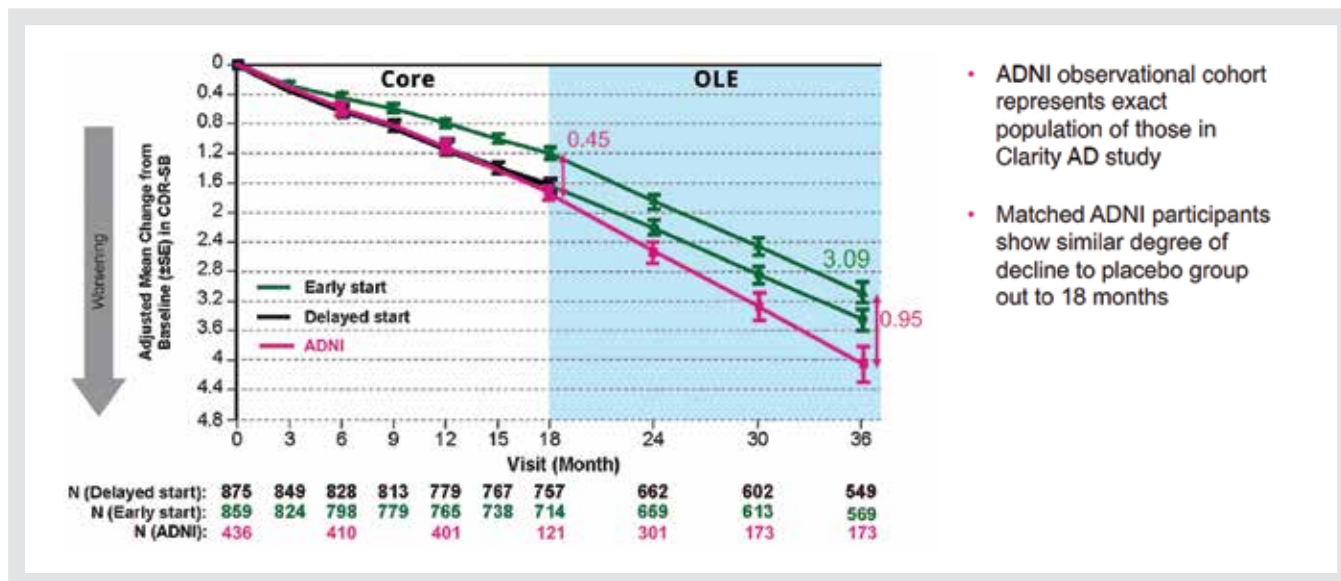
תוצאות המחקר – יעילות – קבוצות המחקר היו דומות מבחינת גיל ומדרי חומרת המחלה. מספר הנשאים ההטרוזיגוטיים וההומוזיגוטיים לפולימורפיזם של APOE E4 היה שווה בקבוצת המחקר וקבוצת הפלצבו. התוצא העיקרי היה שינוי ב-CDR-SB, ועמד על 1.21 נקודות בקבוצת הטיפול לעומת 1.66 נקודות בקבוצת הפלצבו (תרשים 1) (ציון גבוה יותר מעיד על מחלה קשה יותר). שינוי זה היה מובהק סטטיסטי (p-value=0.00005) ומשקף האטה של כ-27% בקצב התקדמות המחלה בקבוצת הטיפול.

בתת מחקר אשר ברק עומס עמילואיד במיפוי מוח (תוצא משני עיקרי) וכלל 698 משתתפים, השינוי מנתוני הבסיס לאחר 18 חודשים הראה ירידה של 55.48 centiloids בקבוצת הטיפול, לעומת עלייה של 3.64 centiloids בקבוצת הפלצבו (תרשים 2). כמו כן, היה אפקט חיובי ומובהק סטטיסטי גם בתוצאים הקליניים האחרים שנמדדו (ADCOMS, ADCS-MCI-ADL, ADAS-Cog).

יש לציין שבאנליזות של תוצאים על בסיס הסטטוס הגנטי, הודגמה האטה מועטה יותר בקרב נשאים של APOE E4, כאשר הומוזיגוטים ל-APOE E4 הגיבו באופן פחות משמעותי לטיפול מבחינת השינוי ב-CDR-SB, לעומת מטופלים שאינם נשאים או הטרוזיגוטיים.

בטיחות – שיעור התמותה היה דומה בין הקבוצות במהלך המחקר (0.7% בקבוצת הטיפול לעומת 0.8% בקבוצת הפלצבו). תופעת הלוואי הנפוצה ביותר היתה תגובה לעירוי (infusion related reaction) שנצפו בשיעור של 26% בקבוצת הטיפול לעומת 7% בקבוצת הפלצבו. תופעות הלוואי היו ברובן קלות או בינוניות (96%) והתרחשו בעיקר לאחר העירוי הראשון (75%).

נוגדנים מונוקלונליים המכוונים נגד β -עמילואיד ($A\beta$) (כולל לקאנמאב), עלולים לגרום לתופעה של שינויים הרמייתיים הקשורים לפינוי

תוצאות של Open Label Extension (OLE) study **3. תוצאות**

לאחרונה אושרה על ידי ה-FDA תרופה נוספת בשם דונאנומאב - donanemab, גם היא נוגדת מונוקלונלית כנגד עמילואיד שהראתה תוצאות חיוביות. התרופות הללו מהוות שינוי מהותי ביכולת לטפל בחולים עם מחלת אלצהיימר, המחלה הניונית השכיחה ביותר בעולם. ●

הכתבה בחסות חברת אסאיי ישראל

ספרות:

1. Van Dyck H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. 2023; 388:9-21
2. Cummings J. et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 2023;10(3):362-377
3. Sims JR et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. The Journal of the American Medical Association. 2023 Aug 8;330(6):512-527
4. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2024 July 28 - August 1, 2024 / Philadelphia, PA, USA

פרופיל הבטיחות של הטיפול שנצפה עד כה דומה בסך הכל לזה שרווח במחקרים. הצפי הוא למתן טיפול במרכזים נוספים בארץ בתקופה הקרובה.

סיכום

מחקר פאזה שלישית כפול סמיות, שברק את ההשפעה של טיפול בלקאנמאב בקרב מטופלים בשלבים מוקדמים של מחלת אלצהיימר, הדגים האטה בקצב התקדמות המחלה ב-27% לאורך 18 חודשים, לעומת מטופלים שקיבלו פלצבו. נתון זה משתווה לעיכוב של התקדמות המחלה של כשישה חודשים במהלך 18 חודשי המחקר.

תופעות הלוואי העיקריות כוללות ARIA, שינויים הרמייתיים שמשקפים היווצרות בצקת ו/או דימומים, שבאחוז קטן עלולים להיות סימפטומטיים. במחקר המשך עד לשלוש שנים הורגם המשך השפעה חיובית של הטיפול ויתרון להתחלת טיפול מוקדמת.

בין קבוצת החולים שטופלה בלקאנמאב מתחילת המחקר (early start) לעומת אלה שהחלו טיפול לאחר 18 חודשים, מה שמעיד על אפקט משנה מהלך מחלה של הטיפול - Disease Modifying Effect.

מבחינת בטיחות, לאחר שלוש שנות טיפול, ניכרה עלייה בכמות התופעות לוואי בשל עלייה בזמן וכמות ה-exposure לתרופה. כאשר עושים התאמה לחשיפה (adjustment exposure) ל-100 איש לשנה, כמות התופעות לוואי דומה מאוד לזו שרווחה במחקר המקורי. כמו כן, הורגם שאין תופעות לוואי קליניות משמעותיות חדשות אשר מופיעות בין 18 ל-36 חודשי טיפול.

ניסיון בישראל

מתן ללקאנמאב התחיל בישראל בחודש נובמבר 2023 והיא כעת ניתנת בבתי החולים איכילוב בתל אביב ורמב"ם בחיפה לכ-60 מטופלים פעילים.

הטיפול החדשים לטיפול ומניעת מחלת המיגרנה

ד"ר אמילי אלפנט, מנהלת מרפאת כאבי ראש, המרכז הרפואי מאיר



מיגרנה היא מחלה נוירולוגית שכיחה מאוד הפוגעת ב־12% מאוכלוסיית העולם ומתבטאת בכאב ראש התקפי, לרוב חד צידי, המתגבר בהדרגה עד עוצמה משמעותית ומלווה בתלונות נוספות כבחילות, הקאות, רגישות לאור ורעש. מבחינה אטיולוגית, מיגרנה היא מחלה תורשתית עם רקע משפחתי בכ־70% מהמקרים.

מיגרנה מוכרת כגורם מוביל המייצר מוגבלות תפקודית בקרב אנשים צעירים (15–49) כפי שעולה ממדריגי "נטל התחלואה הגלובלית" של ארגון הבריאות העולמי. ברור כי מחלה זו משפיעה רבות על חייו של האדם ומייצרת נטל פיזי, נפשי וכלכלי. קיימים שני סוגים עיקריים של מיגרנה: עם אאורה וללא (שכיחה יותר). אאורה היא חסר נוירולוגי הפיך, המקדים את הופעת המיגרנה במספר דקות עד כשעה. אאורה לרוב תהיה מופע ויזואלי המתואר כהבזקים ו/או כתמים, המתפתח בהדרגה ומערב את כל שדה הראייה. באופן פחות שכיח, אאורה יכולה להתבטא כהפרעה תחושתית, מוטורית או שפתית, היכולה לחקות אירוע מוחי. חשוב לציין כי אאורה לרוב אינה תופעה מסוכנת אך היא מצריכה התייחסות מיוחדת בעיקר בנשים בגיל הפוריות.

מיגרנה כמחלה נשית

מיגרנה יכולה להתחיל בגיל צעיר. בילדות, שכיחותה בין המינים שווה אך בגיל ההתבגרות חלה עלייה חדה בקרב נשים (פי שלושה), מה שמצביע על הקשר ההורמונלי שבבסיסה. העובדה שמגרנה שכיחה יותר בקרב נשים חשובה משתי סיבות עיקריות. הראשונה, מיגרנה משתנה רבות במהלך חייה של האישה ונמצאת בשכיחות שיא בקרב נשים בגיל הפוריות, נוטה להשתפר במהלך הריונות ומחמירה בעיקר בתקופת הפרהמנופאזה כאשר השינויים ההורמונליים הופכים חדים יותר. יש צורך להתאים טיפול תוך התייחסות לשלבים השונים בחייה של האישה.

כמו כן, מיגרנה נמצאת בשורה אחת עם מחלות נשיות נוספות המתאפיינות בפער בין הסבל הפיזי האמיתי שהן מייצרות לבין בירור רפואי

אובייקטיבי תקין. פער זה מוביל לחוסר אמון וזלזול מצד המערכת הרפואית. סקר שנעשה על ידי "קרן בריאה" בקרב נשים הלוקות במיגרנה הראה נתונים מדאיגים, כאשר לאחוזים משמעותיים מהנשים נאמר כי כאבי הראש שלהן הוא ממקור נפשי (28%) ואף הוצע להן טיפול פסיכולוגי (17%). יש צורך בהעלאת המודעות ושיפור הגישה הטיפולית.

הפתוגנזה של המחלה

בעשורים האחרונים חלה התפתחות משמעותית בהבנה שלנו את הפתופיזיולוגיה של המיגרנה, אם כי עדיין קיימים פערים. בעבר שלטה "התאוריה הוסקולרית" שלא היה בה די להסביר את מכלול התהליכים המתרחשים בזמן התקף מיגרנה. כיום ברור כי מדובר במחלה נוירוסקולרית, הכוללת תהליכים אלקטרופיזיולוגיים, דלקתיים וכן שינויים בכלי הדם המוחיים.

תחילתו של התקף הוא בטריגר, שיכול להיות פנימי או חיצוני. אין אנו יודעים מדוע הטריגרים השונים גורמים להתקף אצל אנשים מסוימים בעוד אותו טריגר בדיוק לא ישפיע על אחרים. הטריגר גורם למעשה להפעלה של המערכת הטריגמינוסקולרית ומרכזים עצביים בגזע המוח ובהמשך גם מערב אזורים מוחיים גבוהים יותר, עד שלמעשה מתקבלת הפרעה בוויסות הכאב. גירוי היתר של מרכזים אלה גורם בתורו להפעלת העצבים הטריגמינליים ולהפרשה של חומרים וזואקטיביים המייצרים דלקת. תהליך דלקתי זה נמצא בבסיסה של המיגרנה. הבנת התהליך וויהי החומרים המופרשים במהלכו הביאו למחקר רב בתחום הטיפול במיגרנה ולפיתוחן של אפשרויות טיפול יעילות ובטוחות.

ההליך האבחנתי

אבחון המחלה מבוסס על קריטריונים קליניים בלבד. מטופל/ת בגיל הפוריות העומדים בקריטריונים האבחנתיים, ללא דגלים אדומים באנמנזה ובנכחות הערכה נוירולוגית תקינה, מקבלים את האבחנה ללא צורך בבירור הדמייתי או אחר. לא קיימת בדיקת הדמיה או בדיקה מעבדתית היכולות לאשש את האבחנה, ובכל זאת, על אף

שמדובר במחלה קלה לאבחון, קיימים אחוזים גבוהים של תת אבחון הקשורים הן למגבלות הרפואה הציבורית והן לקהילת המטופל/ת אשר נוטים לא לפנות לעזרה. הסיבות לכך כוללות את הסטיגמות הסובבות את המחלה וכן היכולת לטיפול על ידי משככי כאב שלא מצריכים מרשם רופא.

הטיפול במחלת המיגרנה

לא קיים טיפול היכול לרפא מיגרנה אך יש ביכולתנו לאזן את המחלה בצורה אפקטיבית ולהחזיר למטופלים/ת שלנו את השליטה בחייהם. הטיפול מבוסס על ההבנה כי מיגרנה מושפעת רבות מטריגרים חיצוניים כחשך שינה, צריכה מוגברת של קפאין, סטרס ועוד, ועל כן יש להקפיד על אורח חיים בריא. המלצות לא תרופתיות נוספות כוללות: טיפולי רפואה משלימה (דיקור סיני, טווינא) וכן נוירומודולציה, שהינו טיפול מכשירי המשפיע על ההולכה העצבית ועל מנגנוני הכאב המוחיים. קיימים שני סוגים של טיפולים תרופתיים במיגרנה – טיפולים בהתקף חריף וטיפולים שמטרתם למנוע את הופעת ההתקפים.

טיפול אקוטי

מטרתו של הטיפול האקוטי הוא לעצור את התקף המיגרנה. יש טיפולים אקוטיים לא ספציפיים כפרצטמול (אקמול, דקסמול), מרכאי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs), דיפירון (אופטלגין ודלגין) וכן אנלגטיקת המשלב. חשוב להרגיש כי משככי כאב המכילים אופיאטים אינם מומלצים לשימוש במיגרנה.

יש טיפולים אקוטיים ספציפיים אשר נועדו לשימוש במיגרנה בלבד, שכן הם פועלים לבלימת התהליך הדלקתי הגורם לכאב המיגרנתי. תרופות אלו מצריכות מרשם רופא. הקבוצה הוותיקה היא הטרפטנים (רולט, רלרט, סומטרידקס). מדובר בתרופות יעילות אך קשורות בתופעות לוואי וכן עם התוויות נגד – השימוש בהן מוגבל במטופלים עם רקע קרדיווסקולרי עשיר.

בשנים האחרונות נוספה אפשרות טיפול אקוטית חדשה וספציפית יותר, טיפול פומי בשם

יעיל יכול לשפר את התגובה לטיפול האקוטי, לאזן תחלואה נלוות ולהפחית את נטל המחלה.

יש טיפולים מניעתיים לא ספציפיים, קבוצה של תרופות בעלות התוויות רפואיות שונות אשר נמצאו יעילות בהפחתת ימי המיגרנה החודשיים. בקבוצה זו נכללים נוגדי דכאון, נוגדי פרוס, טיפולים נגד יל"ד ועוד. לתרופות אלו, מצד אחד, תימוכין מחקרי וניסיון רב, אך מנגד תופעות לוואי שונות, אינטראקציות בין-תרופתיות, השפעה אשר אינה מיידית והתוויות נגד רבות. מסיבות אלו ניתן להתרשם משיעורי היענות נמוכים לטיפולים המניעתיים הנ"ל – רק 17% מאוכלוסיית המיגרנאים חוקקים לטיפול מניעתי מטופלים בפועל.

ATOGEPANT / קיוליפטא, הוא טיפול פומי (משפחת הגפנטים) בהתוויה מניעית. מחקר כפול סמיות אשר בדק את יעילותו ובטיחותו בהתוויה זו הדגים הפחתה של 50% ויותר בימי כאב הראש, עם השפעה מהירה ואף יכולת להגיע לרולוציה מלאה של ההתקפים עם אפס ימי כאב לאחר שנת טיפול, תוך שמירה על פרופיל בטיחות גבוה (תרשים מס' 2).

ATOGEPANT / קיוליפטא נחשב לקו טיפול מתקדם. על פי נייר העמדה האירופאי והאמריקאי, מומלץ על טיפול מניעתי ספציפי לאחר כשל של שני קווי טיפול קודמים. בישראל, הדרישה משתנה מעט בין קופה לקופה. טיפול זה אינו כלול בסל התרופות אלא זמין דרך השב"ן.

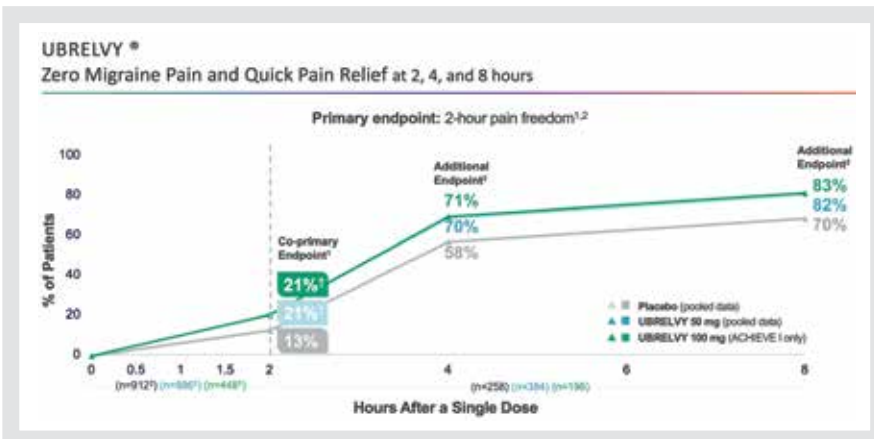
סיכום

אפשרויות הטיפול מבוססות מנגנון פעולה ספציפי ANTI CGRP, הן בהתוויה אקוטית והן בהתוויה מניעית, שינו את עולם המיגרנה מקצה לקצה. הניסיון הקליני והמחקרי הולך ומצטבר עם תוצאות מרשימות. לאור יעילותם ובטיחותן של התרופות, נראה כי הן יכולות להתאים כטיפול קו ראשון. החסמים המונעים זאת הם כלכליים ורגולטוריים. נכון להיום הטיפולים אינם כלולים בסל התרופות, יש צורך במיצוי קווי טיפול קודמים והשתתפות עצמית ועל כן הם אינם נגישים לכלל המטופלים חוקקים להם.

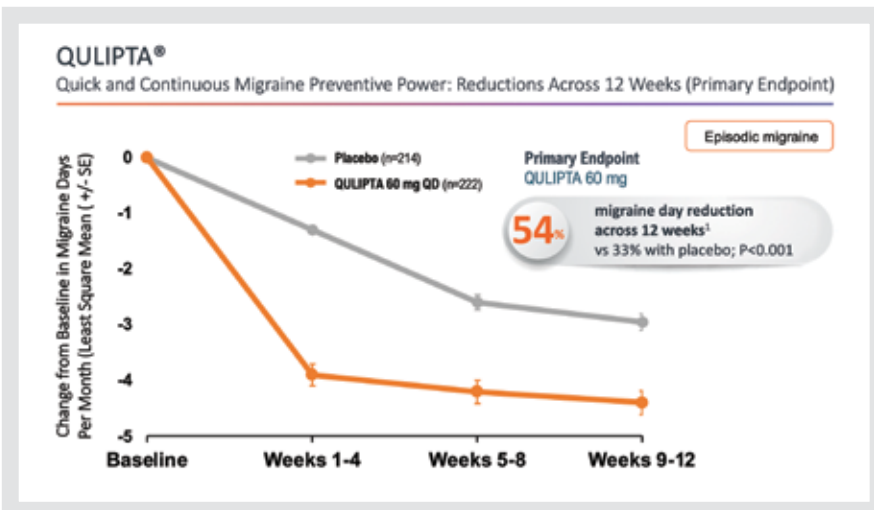
הכתבה בחסות חברת ABBVIE וללא מעורבות בתכנים

המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. תוכן מאמר זה נועד לספק מידע קליני הרלוונטי לצרכי דיונים הנוגעים למימון ציבורי של התכשירים טרם האישור הרגולטורי של המוצרים ו/או טרם הכללתם בסל התרופות

תרשים 1. הקלה בכאב הראש לאורך ציר הזמן



תרשים 2. הפחתה בימי המיגרנה החודשיים



האקוטי האדיאל: טיפול יעיל, מהיר השפעה, שאינו מצריך משככי כאב נוספים, ללא עלייה בסיכון הקרדיוסקולרי וללא פגיעה בשגרת החיים. הנחיות הטיפול הבינלאומיות ממליצות על טיפול ב-UBROGEPANT / אוברלוי כקו טיפול שני בהתקפים בינוניים עד קשים. יש צורך בניסיון קודם של שני סוגים של טריפטנים, באם ללא הטבה נוכח להמליץ על טיפול זה. יש לציין, טיפול זה אינו כלול בסל שירותי הבריאות בישראל, אך זמין דרך השב"ן.

טיפול מניעתי

מטרתו הראשונית של הטיפול המניעתי היא להפחית את תדירות, משך ועוצמת ההתקפים המיגרנתיים, אך למעשה השפעתו רחבה הרבה יותר. טיפול מניעתי

UBROGEPANT / אוברלוי אשר שייך לקבוצת הגפנטים. מנגנון פעולתו הוא חסימה של קולטני CGRP, אותו חומר וזאקטיבי המקדם את התהליך הדלקתי המיגרנתי.

מחקר ACHIEVE פאזה 3, כפול סמיות, בדק את יעילות ובטיחות הטיפול ב-UBROGEPANT / אוברלוי בזמן התקף חריף. מטרת המחקר הראשונית הושגה עם רולוציה מלאה של כאב הראש שעתיים לאחר הנטילה באופן מובהק סטטיסטית. בנוסף, הושגו מטרות משנה: הורגמה השפעה מהירה ומתמשכת וכן יכולת לחזור לפעילות שגרתית. פרופיל הבטיחות נמצא גבוה עם תופעות לוואי קלות וזמניות שכללו: בחילות, עייפות ויובש בפה, בשכיחות נמוכה (תרשים מס' 1). תוצאות אלו מבטאות את יתרונותיו של הטיפול

0 במיגרנה זה אפשרי



0 כאב מיגרנה

חופש מכאב נצפה
תוך שעותיים^{2a}



0 ימי מיגרנה

48% מהמטופלים דיווחו על
הגעה ל-0 ימי מיגרנה במהלך
שבועות 49-52^{1,*}

טיפול במיגרנה זה בידיים שלך!

לקיוליפטא ואוברלוי פרופיל בטיחותי מוכח!^{b,c}

UBRELVEY[®]
(ubrogepant) tablets | 50mg
100mg

אוברלוי משמש לטיפול אקוטי (בעת התקף) בהתקפי מיגרנה
עם או ללא אאורה (הילה) במבוגרים²

QULIPTA[™]
(atogepant) tablets | 10 mg
30 mg
60 mg

קיוליפטא מיועדת לטיפול מונע במיגרנה במבוגרים³



לעלוניס לחופא יש לסרוק
את קוד ה-QR

*Results from long-term open-label study of Qulipta 60 mg with episodic migraine patients.

Efficacy endpoints were not classified as primary, secondary or additional endpoints. In the 52-week SAFETY TRIAL, OF N=546 randomized to the QULIPTA 60 mg arm, n=521 were included in the MITT population and n=373 completed 52-week treatment. In an open-label extension with observed data, there is potential for enrichment of the long-term data as those who remain in the study generally fare better than those who discontinue.

a. Pain freedom at 2 hours (co-primary endpoint) demonstrated in 21% (50 mg: 182/886 and 100 mg: 95/448) of patients vs 13% (placebo: 119/912). b. The most common adverse reactions for Ubrely (≥2% and greater than placebo) were nausea (2.4% vs 2% placebo), somnolence (2.3% vs 1% placebo) & dry mouth (<1.2% vs 1% placebo)². c. The most common adverse reactions for Qulipta (≥2% and greater than placebo) were nausea (5.9% vs 3% placebo), constipation (6.8% vs 2% placebo), fatigue/somnolence (4.5% vs 4% placebo), decreased appetite (2.3% vs <1% placebo) & dizziness (2.3% vs 2% placebo).³

REFERENCES: 1. Ashina, M et al., Headache. 2023; 63: 79-88. 2. Ubrely Prescribing Information. 3. Qulipta Prescribing Information.

Full prescribing information can be received from Abbvie Biopharmaceuticals Ltd., Israel at 4 Hacharash street, Hod Hasharon 4524075. Tel: 09-7909600, Fax: 09-7909606.

טיפול בטרשת אמיורופית צידית (ALS) עם מוטציית SOD1

ראיון עם פרופ' ויזאן דרורי, מנהלת היחידה למחלות עצבי שריר, המרכז הרפואי תל אביב



Amyotrophic Lateral) ALS (Sclerosis היא מחלה נוירודגנרטיבית פרוגרסיבית של מערכת העצבים המתאפיינת באובדן תאי עצב מוטוריים עליונים ותחתונים במוח, בגזע המוח, בחוט השדרה ובמערכת העצבים הפריפריית. אובדן תאים אלה גורם לירידה במסת השרירים ובכוח, לפגיעה בדיבור ובלעיה, בפעילות שרירי הגפיים והנשימה, מה שמוביל לשיתוק מלא ובסופו של דבר למוות כתוצאה מכשל נשימתי, בדרך כלל כשלוש עד חמש שנים לאחר הופעת התסמינים הראשונים. כיום המחלה היא חשוכת מרפא.

המחלה יכולה להופיע בכל גיל, החל מגיל 18 ועד גיל מבוגר, כאשר הגיל הממוצע באבחנה עומד על 60 שנה. המחלה שכיחה יותר בגברים מאשר בנשים ושכיחותה היא 3-8 חולים לכל 100,000 אנשים. כל שנה מאובחנים שני חולים לכל 100,000 איש, דהיינו 150-200 חולים חדשים בישראל מדי שנה. עיכוב האבחון של ALS נפוץ ועומד על 7-22 חודשים.

האם ידוע בסיס גנטי למחלה?

ברוב החולים האטיולוגיה של המחלה אינה ברורה, אך בכ-10% מהחולים יש בן משפחה עם ALS ובעוד בכ-15% יש פגם גנטי בריאתור למרות שאין בני משפחה עם המחלה. שיעורים אלה גבוהים ממה שהיה ידוע בעבר בנוגע להורשה של ALS. גם היום, עדיין אנחנו לא יודעים לזהות את כל הגנים אשר גורמים ל-ALS.

מבין המקרים עם פגם גנטי ידוע, ל-20% מהחולים (כלומר 2% מכלל החולים) יש מוטציית SOD1. גן זה אחראי על יצירת חלבון בעל אותו שם, אשר במצב לא תקין פעיל ביתר וגורם למחלה. למרות נדירותו, זהו הגן הראשון שזוהה במחלה ועל כן הפיתוח של תרופה המכוונת כנגד פגם זה החל בשלב מוקדם. החולים עם פגם זה מאובחנים בדרך כלל בגיל צעיר יחסית של 20-40

שנה, אך יש גם חולים המאובחנים בגיל מתקדם יותר. נכון להיום זהו מעל 200 מוטציות בגן זה, חלקן גורם למחלה חריפה וחלקן למחלה מתונה יותר.

נכון להיום, הטיפול ב-ALS הוא טיפול מולטידיסציפלינרי תומך ולא קיים טיפול המשנה באופן משמעותי את מהלך המחלה. למרות שהטיפול התומך מקל על תסמינים כרוגמת ריור, כאבים, עייפות וקוצר נשימה, הפרוגנוזה של חולים עם ALS עודנה עגומה.

האם ישנם טיפולים ל-ALS המשנים את מהלך מחלה?

בשנים האחרונות נעשים נסיונות רבים לפתח תרופות ה"תוקפות" פגם גנטי ספציפי. לפני מספר שנים פותחה לראשונה תרופה ממשפחת ה-antisense oligonucleotides (ASO) שפועלת כנגד חלבון SOD1 הפתולוגי. התרופה טופרסן (Tofersen) נקשרת ל-mRNA של SOD1 ומביא לדגרדציה של ה-mRNA על ידי RNase-H וכתוצאה מכך לירידה בסינתזת החלבון SOD1 והצטברותו.

על בסיס אילו ממצאים מחקריים התרופה אושרה לשימוש?

אישור התרופה התבסס על מחקר בהשתתפות 108 מטופלים שפורסם בכתב העת New England Journal of Medicine⁽¹⁾ בשנת 2022. למחלה נדירה כמו SOD1-ALS מדובר במספר חולים גדול.

הטיפול ניתן בתחילה במשך חצי שנה במתכונת כפולת-סמיות והודגם כי למרות שלא היו הברלים קליניים משמעותיים, רמת חלבון SOD1 הטוקסי ושל הנוירופילמנטים (סמנים של מחלה פעילה במחלות נוירודגנרטיביות) בקבוצת התרופה הפעילה ירדו באופן מובהק לעומת קבוצת הביקורת. לאחר חצי השנה הראשונה של המחקר,

כלל החולים קיבלו את הטיפול למשך שנה נוספת והודגם כי קצב ההידרדרות התפקודית של החולים ירד בצורה משמעותית בסולם ALSFRS-R ונצפתה האטה בהידרדרות היכולת הנשימתית. יתרה מכך, הודגם כי בחולים אשר קיבלו את הטיפול מתחילת המחקר התוצאים היו טובים מאשר במי שהחלו את הטיפול לאחר חצי שנה.

באופן מעניין, במחקר דווח כי בחלק מהחולים היה אף שיפור תפקודי קטן, ממצא מפתיע לאור העובדה שאנו סבורים כיום שתאי עצב אינם עוברים רהגנרציה משמעותית. ניתן להסביר את הממצא בעובדה שכנראה קיימים תאי העצב שעדיין לא הרוסים לחלוטין, אלא רק פגועים.

לאור תוצאות חיוביות ומשמעותיות אלו, התרופה אושרה על ידי FDA באפריל 2023 ועל ידי EMA במאי 2024. לאחרונה ה-EAN (האקדמיה האירופאית לנוירולוגיה) פרסמה הנחיות מעודכנות לאבחון וטיפול ב-ALS. בהנחיות אלו טיפול ב-Tofersen בחולי SOD1-ALS זוכה להכרה כטיפול קו ראשון, עם דרגת ההמלצה הגבוהה ביותר ++⁽²⁾.

הניסיון המקומי

מרפאת ה-ALS במרכז הרפואי תל אביב בראשותי השתתפה במחקר הבינלאומי שצוטט לעיל. במסגרת זו חולה אחת, שחלתה בגיל 34, מטופלת כבר יותר משלוש שנים בתרופה. בתחילת הטיפול ה-ALSFRS-R שלה היה 23 והיא לא רק התייצבה, אלא אף השתפרה מעט עם ALSFRS-R שעלה ל-26.

חמישה חולים נוספים מטופלים במרפאה שלי על ידי Tofersen במסגרת תכנית הנגשה מוקדמת של החברה. ככולם ראינו התייצבות של המחלה ואף שיפורים קטנים במהלך טיפול של שנה עד שנתיים, ללא תופעות לוואי משמעותיות. ארבעה



רמת הנוירופילמנטים בנוזל השדרה ובסרום ירדה משמעותית בכמעט כל המטופלים⁽⁴⁾.

חשוב לציין כי רוב החולים שהגיבו לטיפול היו חולים עם מוטציות הגורמות למחלה איטית ויש חשיבות גבוהה לריצוף הגן כחלק מאבחנת המחלה.

בהתחשב בפיתוח שמאפשר למטופלים עם SOD1-ALS לקבל טיפול שמשנה את מהלך המחלה, ובשל האופי הפרוגרסיבי והסופני של המחלה, יש מקום לבחון את האפשרות להכללת הטיפול בסל הבריאות הקרוב כדי להבטיח את הנגישות עבורו למטופלים המתאימים. ●

המאמר בחסות חברת מדיסון ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ספרות:

1. Miller TM et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 387, 1099–1110 (2022).
2. Van Damme P et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol, e16264, 2024.
3. Meyer T et al. Clinical and patient-reported outcomes and neurofilament response during tofersen treatment in SOD1-related ALS – a multicenter observational study over 18 months. Muscle Nerve Jun 2024 epub ahead of print
4. Sabatelli M et al. Long-term treatment of SOD1 ALS with tofersen: a multicenter experience in 17 patients. J Neurol 271, 5177–5186, Aug 2024

בגרמניה במשך 6–18 חודשים הראו ירידה יחסית של קצב ההחמרה של המחלה של 25% לעומת הצפוי. מתוכם, בשבעה מטופלים נצפה שיפור מסוים במדרג התפקודי שנבדק. כמו כן, רמת הנוירופילמנטים בסרום ירדה ב־58% לעומת הערכים לפני הטיפול⁽³⁾. בריווח דומה מאיטליה, מתוך 17 חולים שטופלו במשך יותר משנה, תשעה התייצבו לחלוטין או השתפרו קלות.

מתוך שישה המטופלים ממשיכים לעבוד ולתפקד בצורה סבירה מאוד במסגרת המשפחה והחברה. כל החולים, מתוך ששת המטופלים, מעריכים את הטיפול כיעיל ושווה את המאמץ הניכר של הזרקות אינטראטקאליות מדי חודש. ממצאים דומים דווחו לאחרונה ממרכזים רפואיים נוספים בעולם בהם החלו להשתמש ב־Tofersen לאחר אישור ה־FDA: 16 מטופלים

טיפול עם Omaveloxolone (SKYCLARYS) בפרידריך אטקסיה

ראיון עם פרופ' שרון חסין, נוירולוגית מומחית, מנהלת המכון להפרעות תנועה, המרכז הרפואי שיבא



פרידריך אטקסיה (FA – Friedreich's ataxia) היא מחלה ניוונית קשה של מערכת העצבים, שמתחילה ברוב המקרים לפני גיל 25 (בממוצע 10–15), ומובילה בתוך פחות מעשור לאיבוד יכולת התפקוד העצמאי. שני שליש מהלוקים בה מפתחים גם קרדיומיופתיה ושליש מפתחים סוכרת. זוהי מחלה תורשתית אוטוזומלית רצסיבית, וברוב הארצות זוהי האטקסיה הגנטית הנפוצה ביותר, עם שכיחות של 2:100000–4. בארץ ישנם כמה עשרות חולים. המוטציה השכיחה ב־FA היא הארכה של רצף חוזר של שלושה נוקלאוטידים (GAA) באינטרון הראשון בגן FXN, הגורמת לירידה ברמות החלבון המקודד פראטקסין. מספר חזרות גבוה נמצא בהתאמה למחלה שמתחילה בגיל מוקדם יותר ובקצב התקדמות מהיר יותר. לחולי FA יש רמות נמוכות מאוד של חלבון פראטקסין שגורמת להפרעה בתפקוד מיטוכונדריאלי ולעודף ברזל במיטוכונדריה. בנוסף, יש רמות נמוכות של חלבון

ה־Nrf2, שהינו פקטור שיעתוק בעל חשיבות בהגנה מפני עקה חמצונית, שמירה על הומאוסטזיס תוך־תאי של תהליכי חמצון חוזר, העלאת ביטוי של חלבונים חשובים במטבוליזם של ברזל בתא ובעל תפקיד בייצור ATP בתאים ובביטוי גנים אנטי דלקתיים כגון IL-6.

מה הם תסמיני המחלה?

פרופ' שרון חסין: "המחלה גורמת לפגיעה נרחבת במערכת העצבים בעיקר בגנגליונים סנסוריים, מסילות אחוריות ופירמידליות בחוט השדרה ובצרבלום, והניווט המתקדם גורם להפרעה בתחושת המצב (פרופריוספציה) ולתחושת רטט (ויברציה) עם התפתחות של אטקסיה סנסורית, בעיקר חולשה בגפיים, אובדן ההחזרים הגדיים והפרעה בולברית".

"התסמינים הראשונים של FA הם הפרעה בקואורדינציה, חוסר שיווי משקל ונפילות ובתוך 10–15 שנים כמעט כל החולים יהיו מרותקים

לכיסא גלגלים. במשך השנים גם פלג הגוף העליון מאבד מיומנות ומופיעה חולשה ואטקסיה של הגפיים העליונות ובכך המטופל מאבד את עצמאותו לחלוטין. עם הזמן מתפתחות גם בעיות דיבור ובלעיה משמעותיות".

"חלק מהמטופלים מפתחים חירשות סנסוריונרלית וניווט עצב הראייה. ב־FA יש פגיעה רב מערכתית ובכלל זאת קרדיומיופתיה היפרטרופית בכמעט כל החולים, עם תמותה של 60% כתוצאה מאי ספיקת לב, סוכרת בכ־30% מהחולים, וסקוליוזיס ב־90% מהחולים".

כיצד מדורגים הליקויים הנוירולוגיים?

"ניתן לעקוב אחרי התקדמות הליקויים הנוירולוגיים ב־FA באמצעות סולם ייעודי הנקרא mFARS (modified Friedreich ataxia rating scale). זהו סולם הבורק פרמטרים של קואורדינציה של גפיים עליונות, קואורדינציה

תרשים 1. שינוי בסולם הדירוג של פרידריך אטקסיה (mFARS), בחולים שקיבלו טיפול ב־Omaveloxolone לעומת קבוצת פלצבו לאורך 48 שבועות

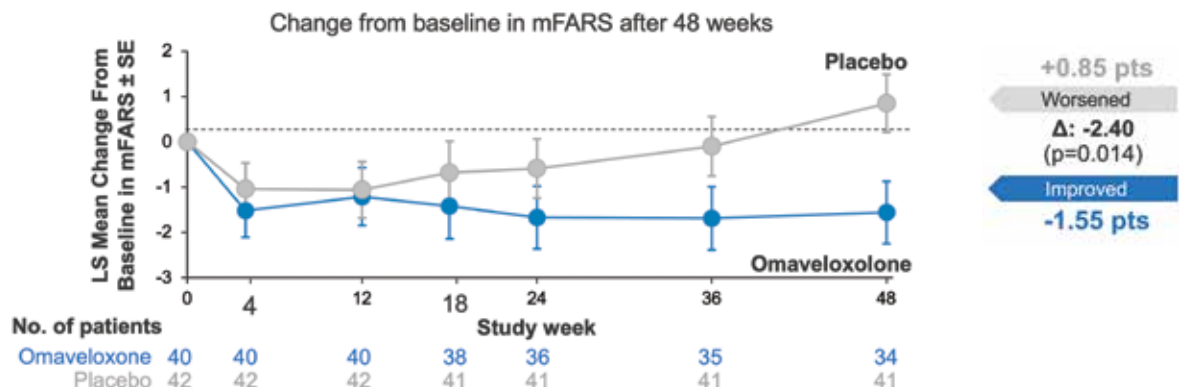
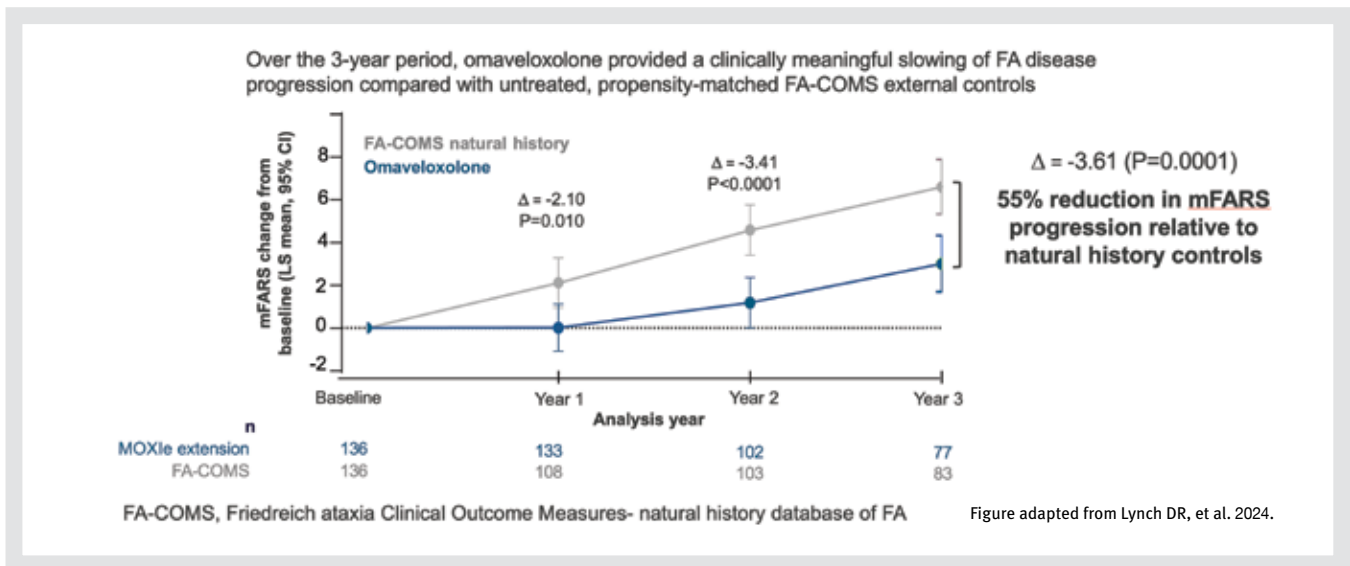


Figure adapted from Subramony S, et al. 2023.



טווח ב־Omaveloxolone הראה גם כן סבילות טובה, בדומה לפרופיל תופעות הלוואי במחקרים הקודמים הקצרים יותר. לא הורגמו הפסקות טיפול או מקרי מוות. תופעות הלוואי החמורות הוגדרו כלא קשורות לטיפול.

לסיכום, אומרת פרופ' חסין, "התרופה Omaveloxolone מהווה נקודת מפנה בטיפול במחלת FA לאחר שנים רבות של מחקר ונסיונות כושלים למצוא מזור. הטיפול בתכשיר Omaveloxolone מסייע בהאטת התקדמות המחלה, ובכך מאפשר לחולי פרידריך אטקסיה לשמר יכולות תפקודיות ולמנוע את הידרדרות הנכות".

המאמר בחסות חברת מריסון ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ספרות:

1. Delatycki MB, Corben LA. J Child Neurol. 2012 Sep;27(9):1133-7.
2. Parkinson MH, et al. J Neurochem. 2013 Aug;
3. Cook A and Giunti P. Br Med Bull. 2017;124(1):19-30.
4. Pandolfo M, Pastore A. Journal of neurology. 2009;256:9-17.
5. Mateo I, et al. Acta Neurol Scand. 2004 Jan;109(1):75-8.
6. Profeta V, et al. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2023;32(1):5-16.
7. Chiang S, et al. Clinical science. 2016;130(11):853-70.
8. Lynch DR, et al. Ann Neurol 2021;89(2):212-225;
9. Lynch DR, et al. Mov Disord. 2023;38(2):313-320.
10. Lynch DR, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024;11(1):4-16.

על אילו מחקרים התבסס אישור התרופה?

"אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר פיבוטלי בו השתתפו 103 חולי FA בגילאי 16-40, עם ציון mFARS של 20-80, אשר עברו הקצאה אקראית לקבל Omaveloxolone או פלצבו. לפיכך הוכללו מטופלים בטווח רחב של חומרת מחלה, החל מחולים שאך הופיעו אצלם התסמינים וכלה בחולים שכבר איבדו יכולת להתנייד."

"תוצאות המחקר הדגימו כי טיפול עם Omaveloxolone הוביל לשיפור משמעותי בציון ה-mFARS לאחר 48 שבועות, לעומת קבוצת הפלצבו – הבדל של 2.4 נקודות בציון mFARS בין שתי הקבוצות (p=0.014) (תרשים מס' 1).

"בעקבות המחקר הפיבוטלי בוצע מחקר המשך, במתכונת תווית גלויה, למשך שלוש שנים. נעשתה השוואה בין חולים ממחקר זה לחולים במהלך מחלה טבעי, אשר מקבלים טיפול תומך בלבד, והורגם כי התרופה מאטה את התקדמות המחלה ב־55% (תרשים מס' 2).

מה לגבי ההיבט הבטיחותי ותופעות הלוואי?

"בהיבט הבטיחותי, Omaveloxolone הראתה נתוני סבילות טובים במחקרים. רוב תופעות הלוואי היו קלות עד בינוניות. הפסקת טיפול כתוצאה מתופעות לוואי נצפתה ב־7.8% מקבוצת המחקר לעומת 3.8% מקבוצת הפלצבו. טיפול ארוך

של גפיים תחתונות, יציבות ותפקוד בולברי. הציון הסופי נע בין 0-93 כאשר בזמן האבחון הציון הוא בדרך כלל סביב 20 נקודות. במהלך המחלה הטבעי יש עלייה בשתי נקודות בשנה. איבוד הניידות קורה בציון 65."

"עלייה של כל נקודה בסולם זה היא משמעותית מבחינה תפקודית. לדוגמה, הבדל של נקודה אחת הוא הבדל בין עמידה ללא תמיכה של מעל דקה לעמידה של שניות בודדות בלבד; הבדל של נקודה אחת בתת מרכיב הריבור מבדיל בין מצב שבו מרבית המילים ברורות לבין ריבור שבו ניתן להבין מילים בודדות בלבד."

מהו הטיפול בפרידריך אטקסיה?

"עד לאחרונה לא היה קיים טיפול שמשנה את מהלך מחלת FA ועיקר הטיפול היה תומך. נעשו ניסויים קליניים עם תרופות שפועלות במספר מנגנונים – לכידה של ברזל, תרופות עם פעילות נוגדת חמצון (כולל coenzyme Q₁₀, idebenone), תרופות שמעלות רמות או פעילות פרטקסין, אך הניסויים נכשלו כיוון שהם לא הדגימו תוצאות יעילות או בטיחות ברמה מספקת."

"לאחרונה, ה־FDA וה־EMA אישרו תרופה ראשונה לטיפול ב־FA: Omaveloxolone (SKYCLARYS). התרופה ניטלת פומית במינון של 150 מ"ג פעם ביום. מנגנון הפעולה של התרופה מבוסס על כך שהיא משפעת חוקה של Nrf2 שהוזכר לעיל ובכך מעודדת תהליכים נוגדי חמצון ודלקת."

נורטק - מענה לחולי מיגרנה עם התוויית נגד קרדיווסקולרית

ד"ר אסף הוניג, נירולוג בכיר, מנהל יחידת שבץ, המרכז הרפואי סורוקה



התרופה Rimegepant® ODT Nurtec עשויה ממולקולה סינתטית קטנה הניתנת פומית ובעלת ספיגה מהירה וזמן מחצית ארוך. תרופה זו משתייכת למשפחת הג'פנטים ותכונות אלו מהוות את הבסיס לאפקטיביות הגבוהה והממושכת של התרופה. מנגנון הפעולה של נורטק פועל על הנקודה הקריטית ממנה מתחיל כל התקף מיגרנה: חסימת הקולטן CGRP ובכך מונעת את הרחבת כלי הדם ומעכבת את הגעת גורמי הדלקת אל האזור וכך נמנעת התגובה הדלקתית המובילה לכאב. התרופה אמנם מונעת את הרחבת כלי הדם, אולם אינה מכווצת אותם ובכך אינה מסכנת רקמת מח או לב באיסכמיה של תאי הרקמה. נורטק הוכחה כאפקטיבית ובטוחה לטיפול בהתקף מיגרנה גם בקרב מי שחוו בעברם שבץ מוחי או התקף לב במחקרים הקליניים ובניסיון מהעולם האמיתי שהצטבר עד כה. הטיפולים הנהוגים בסל כיום עבור טיפול במיגרנה אקוטית הם הטרופטנים. אולם, לצד האפקטיביות, מנגנון הפעולה של הטרופטנים מערב התכווצות של כלי דם ובכך מסכן רקמה באיסכמיה תאית. הדבר מבוסס על מחקרים IN VIVO ו-IN VITRO שהדגימו אפקט של כיווץ כלי דם קורונריים בתגובה לטרופטנים^(2,1). הטרופטנים הם אגוניסטים לסרטונין והרצפטורים לסרטונין אותם משפעלים הטרופטנים (5-HT₁) מצויים הן על כלי דם מוחיים והן על כלי הדם הקורונריים בלב. לפיכך, ארגון FOOD AND DRUG ADMINISTRATION הכריז על התוויית נגד ברורה ממתן טריפטנים במטופלים עם מחלת לב איסכמית או קורונרית, היסטוריה של MI או היסטוריה של אירוע מוחי איסכמי. זאת ועוד, קווים מנחים חדשים של IHS (International Headache Society), הכוללים את ההמלצות הטיפוליות האקוטיות במיגרנה ממליצים על טיפול בתרופה ממשפחת הג'פנטים כנורטק כקו שני (לאחר ניסיון באקמול) למטופלים

עם היסטוריה של שבץ, מחלה לבבית או יתר לחץ דם שאינו מאוזן⁽³⁾.

בטיחות טריפטנים לעומת ג'פנטים

לאחרונה התפרסם מחקר אוכלוסיה המחקר של 429,612 דנים במהלך השנים 1995-2022 שנטלו טריפטן לראשונה בחייהם⁽⁴⁾. המחקר כלל 325,687 נשים בגיל ממוצע 38 (IQR 28-48) ומצא 59 מטופלים שחוו אירוע מוחי או MI בשבועיים שלאחר נטילת טריפטן. בהשוואה לתקופות זמן אחרות, הסיכון לחוות MI היה פי 3.3 בשבועיים שלאחר נטילת טריפטן. בהשוואה לאוכלוסיית בקרה על פי גיל ומין של 4,130 איש, תחילת טיפול בטרופטן היה עם סיכון גבוה יותר לחוות התקף לב במטופלי מחלה קורונרית ידועה (OR 5.3), יל"ד (OR 4) ומטופלים צעירים מגיל 60 (OR 6).

על פי אותו מחקר אוכלוסיה, הסיכון לחוות אירוע מוחי בשבועיים לאחר נטילת טריפטן לראשונה גבוה פי 3 בהשוואה לתקופות ביקורת של אותם מטופלים (case crossover study). בהשוואה לאוכלוסיית בקרה, הסיכון לאירוע מוחי היה גבוה בפרט בגברים (OR 8), בחולי סוכרת (OR 16), מתחת לגיל 60 (OR 5).

בניית רגישות לשבוע הראשון בלבד לאחר נטילת טריפטן נמצא סיכון מוגבר ל-MI (OR 5.3) ולשבץ איסכמי (OR 5). מבחינת בטיחות השימוש בתרופות ממשפחת

סברות:

הג'פנטים בקרב אוכלוסיה עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים, לא צפויה סכנה היות שבעוד טריפטנים גורמים כיווץ כלי דם מוחיים וכן קורונריים, אין התכווצות כלי דם בתגובה לג'פנטים. בטיחות ג'פנטים באוכלוסיה עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים פורסמה במספר מחקרים תצפיתיים⁽⁵⁾, כאשר בטיחות קרדיווסקולרית של נורטק הודגמה אף בקרב אוכלוסיה של למעלה ממאה מטופלים עם סיכון ניכר לאירוע קרדיווסקולרי FRAMINGHAM RISK SCORE ≥ 20%⁽⁶⁾.

לסיכום, ניסיון טיפולי בתרופות ג'פנטים מעיד כי הן אפקטיביות בטיפול בהתקף מיגרנה ובנוסף בטוחות בקרב מטופלים עם היסטוריה של אירוע מוחי, ללא מחלה קורונרית וללא עדות לאירוע מוחי חוזר תחת שימוש בתרופה נורטק על פי בדיקות MRI מוח שביצעתי כמעקב למטופלים אלה. כולי תקווה שהתרופה תכלול בסל התרופות 2025 לאוכלוסיית מטופלים זו.

המאמר בחסות פיידר ומיועד לאנשי מקצוע בתחום הרפואה בלבד.

Pfizer has reviewed the content to meet the specified standards in this document but not to ensure references are correctly cited

לדיווח תופעות לוואי: ISR.AEReporting@pfizer.com

לדיווח על תלונות איכות:

israelProdComplaints@pfizer.com

לפניות בנושא מידע רפואי:

medical.information@pfizer.com

PP-NNT-ISR-0343

- MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, Gemmill JD, Hillis WS. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT₁ agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation. 1993;87:401-405. doi: 10.1161/01.cir.87.2.401
- Welch KM, Mathew NT, Stone P, Rosamond W, Saiers J, Gutterman D. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. Cephalalgia. 2000;20:687-695. doi: 10.1111/j.1468-2982.2000.00116.x
- Puledda F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, Burstein R, Liebler E, Cipriani A, Chu MK, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. Cephalalgia. 2024;44:03331024241252666.

doi: 10.1177/03331024241252666

- Petersen CL, Hougaard A, Gaist D, Hallas J. Risk of Stroke and Myocardial Infarction Among Initiators of Triptans. JAMA Neurol. 2024;81:248-254. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.5549
- Croop R, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry A, Lovegren M, L'Italien G, Lipton RB. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia. 2024;44:3331024241232944. doi: 10.1177/03331024241232944
- True D, Mullin K, Croop R. Safety of Rimegepant in Adults with Migraine and Cardiovascular Risk Factors: Analysis of a Multicenter, Long-Term, Open-Label Study. Pain and Therapy. 2024;13:1203-1218. doi: 10.1007/s40122-024-00626-1

Olive Oil (+) Activated Oxygen

שמן זית אורגני (+) מועשר בחמצן פעיל
לטיפול אינטנסיבי לעור הפנים והגוף



הכירו את סדרת המוצרים החדשה שלנו המבוססים שמנים צמחיים מועשרים בחמצן פעיל המסייעים לשיפור בריאות העור הכללית.

- מחקרים הראו ששמן זית מפחית נזקי חימצון ודלקות, ומעודד החלמה של נזקים בעור. ⁽¹⁾
- שמן זית מועשר באוזון משלב את היתרונות הבריאותיים של שמן זית עם אילו של אוזון. שמן אוזון הוא תכשיר אנטי-מיקרוביאלי עוצמתי, וכן מעודד ריפוי פצעים ונגעים בעור. ⁽²⁾
- מידע קליני הראה ששמן זית מועשר באוזון הוא טיפול יעיל ביותר מ-50 מצבים פתולוגיים, כולל זיהומים עוריים שונים, dermatitis, allergic diseases, ריפוי של נגעים אקוטיים וכרוניים וכן פסוריאזיס. ⁽³⁾

1. Lin TK, Zhong L, and Santiago JL (2018) Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils, Int. J. Mol. Sci., 19, 70.

2. Carata E, Anna Tenuzzo B and Dini L (2019) Powerful Properties of Ozonated Extra Virgin Olive Oil. Herbal Medicine. IntechOpen. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73211>.

3. Zeng J. et al. , (2020) Ozone Therapy Attenuates NF- B-Mediated Local Inflammatory Response and Activation of Th17 Cells in Treatment for Psoriasis, Int. J. Biol. Sci. 16(11): 1833-1845.

Imlifidase: תרופה חדשנית לדה-סנסיטיזציה מאפשרת השתלת כליה לחולים מרוגשים

פרופ' איילת גרופר, מנהלת השירות לטפול במושגלי כליה, המרכז הרפואי איכילוב-תל אביב



להשתלת כליה יש יתרונות רבים על פני טיפול כרוני בדיאליזה: שיפור בתוחלת החיים ובאיכות החיים, הפחתת סיכון לתחלואה קרדיווסקולרית ואף תועלת מבחינת העלות הכספית של הטיפול הרפואי⁽¹⁾, ולכן זהו הטיפול הכלייתי התחליפי המועדף לחולים באי ספיקת כליות סופנית, end stage renal disease (ESRD). למשך הטיפול הכרוני בדיאליזה לפני ההשתלה יש משמעות מבחינת תוצאות ההשתלה: ככל שמשך הטיפול ארוך יותר כך עולה הסיכון לתמותה לאחר השתלה ולאובדן השתל⁽²⁾. המצב האיראלי להשתלת כליה הוא לבצע את ההשתלה עוד לפני תחילת הטיפולים הכרוניים בדיאליזה, מצב שנקרא pre-emptive transplantation. השתלה במצב זה מתאפשרת רק כשיש תורם חי מתאים.

מהי ההתאמה הנדרשת בין התורם לנתרם?

ההתאמה האימונולוגית הנדרשת בהשתלת כליה היא בשני תחומים: התאמת סוג דם (ההתאמה הנדרשת דומה להתאמה של תוצרי דם) והעדר נוגדנים כנגד HLA של התורם (donor specific antibodies, DSA). הימצאות של נוגדנים כנגד HLA מהווה מחסום משמעותי להשתלה כיוון שהסיכון במצב כזה לדחייה חריפה של השתל הוא גבוה מאוד. לחולים רבים עם אי ספיקת כליות סופנית יש תורם חי שמוכן לתורם, אך עקב הימצאות DSA, ההשתלה לא מתאפשרת. נוגדנים כנגד HLA יכולים גם לעכב לזמן רב השתלה מתורם נפטר ולגרום להמתנה ממושכת של שנים ארוכות ולעיכוב במציאת תורם מתאים.

איך מפתחים נוגדנים כנגד HLA?

שלא כמו נוגדנים נגד סוג דם (anti A, anti B) שמתפתחים במהלך השנים הראשונות לחיים גם

ללא חשיפה לסוגי דם אחרים, נוגדנים כנגד HLA מתפתחים לרוב רק לאחר חשיפה לאנטיגנים זרים של HLA, לדוגמה במהלך הריון, חשיפה לתוצרי דם או להשתלות איברים. מטופל שיש לו נוגדנים כנגד HLA נחשב למטופל "מרוגש", sensitized. הימצאות של נוגדנים נגד HLA של התורם לפני ההשתלה (preformed antibodies) מהווה גורם סיכון משמעותי לדחייה הומואלית (דחייה מתווכת נוגדנים) היפראקוטית, אקוטית וגם כרונית, עם סיכון גדול מאוד לאובדן השתל בשלב מוקדם.

על מנת למנוע סיכון זה של דחייה הומואלית, לפני כל השתלה מבוצעת בדיקת הצלבה (cross match). אם הבדיקה שלילית, הסיכון לדחייה נמוך.

אילו בדיקות בודקות הימצאות נוגדנים ל-HLA?

לפני השתלת כליה חשוב לבדוק הן את היקף הימצאות הנוגדנים (כנגד כמה אחוזים מפאנל האנטיגנים של HLA קיימים נוגדנים) וכן את עוצמת הנוגדנים.

את המדרג הראשון בודקים בבדיקת PRA – panel reactive antibodies; בדיקת נוגדנים ל-HLA נגד פאנל אנטיגנים רחב. ככל שפאנל הנוגדנים רחב יותר כנגד מספר גבוה יותר של אנטיגנים, כך קשה יותר יהיה להתאים כליה להשתלה. בצורה זו ניתן להעריך את מידת הריגוש של המועמד להשתלה וכן להעריך את סיכויי למצוא תרומת כליה מתאימה. הסיכוי להשתלה יורד ככל ששיעור הנוגדנים עולה. אם לדוגמה cPRA הוא 90%, המשמעות היא ש-90% מהכליות המוצעות לתרומה לא יהיו מתאימות לאותו חולה. לאחרונה עברנו בישראל, כמו בהרבה מדינות אחרות בעולם, לבדיקת cPRA (calculated PRA), בה מתוקנן שיעור הנוגדנים לפי השכיחות של HLA הרלוונטי באוכלוסיה המקומית. כ-10% מהחולים ברשימת ההמתנה הארצית להשתלת

כליה נושאים cPRA של 80% ומעלה, כך שסיכויי ההשתלה אצלם קטנים והם ממתנים שנים ארוכות להשתלה בשל כך. לפני כל השתלה מבוצעת בדיקת cross match בין דם התורם לסרום של נתנם. כשבדיקה זו חיובית, הסיכון לדחייה גבוה ביותר אם לא יינתן טיפול לנטרול נוגדנים אלה. את עוצמת הנוגדנים בודקים בבדיקת Luminex, ביחידות של MFI (mean fluorescence intensity).

מה הן האפשרויות להתגבר על מחסום השתלה לחולה מרוגש?

- **תכניות הצלבה (Paired Kidney Exchange Programs)** – מאפשרות למועמדים להשתלה עם תורמים חיים לעבור השתלה ללא צורך בטיפול מיוחד לסילוק הנוגדנים, ולכן זו האופציה האיראליה למועמדים מרוגשים להשתלת כליה. בישראל יש כיום תכניות הצלבה הן ברמה הארצית והן בשיתוף עם מדינות אחרות.
- **טיפול דה-סנסיטיזציה** – טיפולים שמסלקים את הנוגדנים ל-HLA ומפחיתים את ייצורם מחדש. מטרות טיפולי דה-סנסיטיזציה הן להוריד את טיטר הנוגדנים כך שתתאפשר השתלה ולהפחית את הסיכון לדחייה הומואלית בהמשך. כשטיטר הנוגדנים גבוה מאוד, קיים סיכון מוגבר גם בטיפולי דסנסיטיזציה ולא תתאפשר השתלה גם בדרך זו. אין אחידות לגבי סף זה בין המרכזים. לכן, הסיכויים של חולים שהם מאד מרוגשים לעבור השתלה הם נמוכים.

אילו טיפולים קיימים לדה-סנסיטיזציה?

פרוטוקול הטיפול לדה-סנסיטיזציה אינו אחיד בכל המרכזים, אך לרוב כולל קומבינציה של הסעיפים הבאים:



- סילוק הנוגדנים הקיימים ל-HLA על ידי טיפולי פלזמהפרזיס או immunoadsorption.
- אימונומודולציה של מערכת החיסון (לדוגמה, על ידי מתן IVIg).
- תרופות שמונעות המשך ייצור של נוגדנים נגד HLA (לדוגמה rituximab או Bortezomib).

מה הן תוצאות טיפולי דה-סנסיטיזציה?

ישנה דילמה קשה בהחלטה אם לבצע השתלת כליה לחולה מרוגש במחיר של דיכוי חיסוני משמעותי יותר שנגזר מטיפול דה-סנסיטיזציה וסיכון לאובדן שתל מוקדם מהצפוי, או להמתין זמן רב יותר לתורם מתאים, במחיר של הארכת זמן הטיפול בדיאליזה בצורה משמעותית. כמעט בכל אוכלוסיות המטופלים, הסיכון לתמותה בטווח הזמן הארוך הוא נמוך יותר לאחר השתלת כליה בהשוואה לדיאליזה, כולל גם בקרב חולים שעברו השתלה שנמצאו חיוביים בבדיקת ההצלבה ושעברו טיפולי דה-סנסיטיזציה⁽³⁾. במחקרים רבים נמצאו תוצאות משביעות רצון של הישרדות החולה והשתל לאחר טיפולי דה-

סנסיטיזציה, שדומים או נמוכים רק כמעט, יחסית להשתלות ללא טיפולים כאלו, בשנים הראשונות לאחר השתלה⁽⁴⁾.

יחד עם זאת, למושתלים עם נוגדנים כנגד HLA יש סיכון גבוה יותר לדחייה, בעיקר דחייה הומוראלית, לאובדן השתל בשלב מוקדם ולתמותה, שהם ביחס ישיר לחוסר התאמת HLA ולטיטר הנוגדנים⁽³⁾. המידע לגבי הסיכון לזיהומים ולממאירות בעקבות הדיכוי החיסוני המשמעותי יותר בטיפול דה-סנסיטיזציה אינו אחיד ורק בחלק מהעבודות נמצא כי סיכון זה עולה⁽⁵⁻⁷⁾.

טיפול חדשני לדה-סנסיטיזציה לפני השתלת כליה לחולים מרוגשים: Imlifidas

למרות אפשרויות הטיפול לחולים מרוגשים, עדיין יש מועמדים להשתלת כליה שנושאים נוגדנים בטיטרים גבוהים בפאנל נרחב מאוד, שהם מעבר ליכולת הטיפול של דה-סנסיטיזציה, וסיכויי ההשתלה שלהם נמוכים מאד בשל כך. Imlifidas הוא תכשיר חדש שפותח למטרה זו. מקור התרופה הוא באנזים המופק מהחידק

Streptococcus pyogenes, שגורם לדגרציה של נוגדנים מסוג IgG על ידי שבירת הקשר בין שני חלקי הנוגדן, ה-Fab וה-Fc. על ידי פירוק הנוגדן נמנע שפעול מערכת המשלים והתגובה התאית התלויה בנוגדנים, כך שלמעשה טיטר הנוגדנים כנגד HLA יורד בצורה משמעותית, ומתאפשרת השתלה.

יעילות התרופה imlifidase כטיפול דה-סנסיטיזציה נבדקה לראשונה בשנת 2017 על 25 חולים מרוגשים מארה"ב ומשוודיה⁽⁸⁾. לרוב החולים (20 מתוך 25) שנכללו במחקר היה מבחן הצלבה וירטואלי חיובי לפני מתן התרופה. כשש שעות לאחר מתן התרופה, ההצלבה הפכה לשלילית ובכך התאפשר ביצע ההשתלה.

החולים בזרוע של ארה"ב קיבלו, בנוסף ל-imlifidase, טיפול בריטוקסימאב וב-IVIg. לחלק משמעותי מהחולים היה ריבאונד של רמת הנוגדנים ברם, אך דחייה הומוראלית התרחשה רק בשליש מהחולים (עשרה מתוך 25). בחמישה החודשים הראשונים לאחר ההשתלה, כולם הגיבו לטיפול לדחייה. בנוסף, היה אובדן שתל אחד, שיוחס לדחייה היפראקוטית מתווכת בנוגדנים

מזיהום, ללא תמותה או אובדן של השתל. לסיכום, נוגדנים כנגד HLA מהווים מחסום משמעותי להשתלת כליה. לאור הניסיון בעולם, נראה כי הטיפול החדשני imlifidase יכול להיות פתרון טוב לחולים מרוגשים מאוד שלא יכולים לעבור השתלת כליה באמצעים המקובלים כיום של דה-סנסיטיזציה.

יש מקום לשקול הכנסת טיפול זה גם בישראל, לפי קריטריונים שייקבעו על ידי ועדת מומחים, עבור חולים מרוגשים מאוד שאין להם סיכוי סביר להגיע להשתלת כליה בדרך אחרת. ●

המאמר בחסות חברת מדיסון, ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

פרופ' קאמר מצרפת הציג לאחרונה את הניסיון בתרופה בארצו⁽¹²⁾ בקרב תשעה מטופלים מרוגשים עם cPRA של 99%-100%, שהיו בממוצע על רשימת ההמתנה יותר מעשר שנים, ו-MFI ממוצע של כ-9,500. כל החולים הפכו בדיקת cross match חיובית לשלילית בעקבות מתן imlifidase, ובכך התאפשרה ההשתלה. לחמישה חולים היה ריבאונד של DSA בשבועיים הראשונים לאחר ההשתלה, מתוכם לשני מושתלים היתה רחייה הומוראלית ולשני מושתלים אחרים היתה רחייה הומוראלית תת קלינית. למושתלים שלא היה ריבאונד, לא היתה עדות לרחייה. כעבור שבועה חודשי מעקב לאחר ההשתלה, תפקוד השתל היה משיביע רצון עם GFR ממוצע של 56 מ"ל/דקה. במשך תקופת המעקב, ארבעה חולים סבלו

IgM ו-IgA. התפקוד הכלייתי בתום תקופת המעקב של המחקר היה משיביע רצון (GFR של 70 מ"ל/דקה, בורע בשוויה לעומת ארה"ב, בהתאמה).

במחקר המשך⁽⁹⁾ נבדקה יעילות התרופה על 19 חולים מרוגשים מאוד, עם cPRA ממוצע של 99.8%, מתוכם (89%) הפכו מבחן הצלבה חיובי לשלילי בתוך יממה ממתן התרופה. ריבאונד של DSA קרה במרבית החולים תוך 14 יום, אך ברמה נמוכה יותר בהשוואה לרמה ההתחלתית. כעבור חצי שנה, שיעור שרירות המטופלים והשתלים היה 100% ו-89% בהתאמה.

במאמר שפורסם בשנת 2021⁽¹⁰⁾ סוכם שלוש שנות ניסיון בתרופה ב-39 חולים בארבעה מרכזים שונים: שלושה חולים נפטרו בתקופת הזמן של 6-12 חודשים אחרי ההשתלה; אחרי השנה הראשונה לא היו עוד מקרי תמותה; ושיעור הישרדות החולים היה 90% בתקופת המעקב של שלוש שנים. 15 מהם (38%) פיתחו רחייה הומוראלית. בקרב החולים שפיתחו רחייה הומוראלית, הישרדות החולים היתה 85% לעומת 94% בקרב החולים שלא פיתחו רחייה כזו.

הישרדות השתל היתה 84% בתום תקופת המעקב. בקרב החולים שפיתחו רחייה הומוראלית היא היתה 93% לעומת 77% בקרב החולים שלא פיתחו רחייה. ה-GFR המוערך היה 49 לעומת 61 מ"ל/דקה בקרב החולים שפיתחו רחייה הומוראלית, יחסית לאלה שלא. 13 מתוך 39 החולים שנכללו במחקר היו עם PRA של מעל 99.9%, כלומר סיכוי קלוש שהיו עוברים השתלה בדרך אחרת. בקרב קבוצה זו שיעור הישרדות השתל היה 92%, בדומה ליתר קבוצת המחקר. לשבעה מתוך 13 חולים אלו (54%) היתה רחייה הומוראלית תוך שישה חודשים מההשתלה, אך אף לא אחד מהם איבד את השתל כתוצאה מהרחייה. בהודעה לתקשורת של חברת Hansa הוצג כי הטיפול ב-Imlifidase אפשר השתלה במטופלים מרוגשים מאוד עם תוצאות של: שרירות החולים - 90%, שרירות השתל הכלייתי - 82% ותפקוד כלייתי ממוצע של 50 מ"ל/דקה במעקב של חמש שנים אחרי ההשתלה⁽¹¹⁾.

ספרות:

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, Klarenbach S, Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011 Oct;11(10):2093-109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21883901.
2. Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Apr 1;34(4):555-560. doi: 10.1093/ndt/gfy099. PMID: 29897595.
3. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Seggev DL. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):940-50. doi: 10.1056/NEJMoa1508380. PMID: 26962729; PMCID: PMC4841939.
4. Toyoda M, Shin BH, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, Rodriguez E, Chao C, Petrosyan A, Galera OA, Vo A, Choi J, Peng A, Kahwaji J, Jordan SC. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res.* 2017;2017:5672523. doi: 10.1155/2017/5672523. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28265581; PMCID: PMC5317146.
5. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation.* 2015 Feb;99(2):400-4. doi: 10.1097/TP.0000000000000312. PMID: 25050471.
6. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, Lai CH, Villicana R, Peng A, Jordan S, Vo A. Infectious complications in kidney-transplant recipients desensitized with rituximab and intravenous immunoglobulin. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;6(12):2894-900. doi: 10.2215/CJN.03710411. PMID: 22157713; PMCID: PMC3255382.
7. Couzi L, Manook M, Perera R, Shaw O, Ahmed Z, Kessaris N, Dorling A, Mamode N. Difference in outcomes after antibody-mediated rejection between abo-incompatible and positive cross-match transplantations. *Transpl Int.* 2015 Oct;28(10):1205-15. doi: 10.1111/tri.12621. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26095452.
8. Jordan SC, Lorant T, Choi J. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1693-4. doi: 10.1056/NEJMc1711335. PMID: 29083132.
9. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, Lorant T, Bengtsson M, Lonze BE, Vo AA, Runström A, Laxmyr L, Sjöholm K, Schiött Å, Sonesson E, Wood K, Winstedt L, Kjellman C, Montgomery RA. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation.* 2021 Aug 1;105(8):1808-1817. doi: 10.1097/TP.0000000000003496. PMID: 33093408; PMCID: PMC8294837.
10. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, Lonze BE, Montgomery RA, Runström A, Lorant T, Desai NM, Legendre C, Lundgren T, von Zur Mühlen B, Vo AA, Olsson H, Jordan SC. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant.* 2021 Dec;21(12):3907-3918. doi: 10.1111/ajt.16754. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34236770; PMCID: PMC9290474.
11. Trial NCT03611621. Available at <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03611621?rank=1&limit=10&intr=imlifidase%20&aggFilters=status:com>
12. Kamar N, Bertrand D, Caillard S, et al. Imlifidase in Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients With a Positive Crossmatch Against a Deceased Donor. KI reports, In press, Available online 30 July 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.07.024>

הילו ג'ל

ריכוז כפול של

חומצה היאלורונית

- צמיגות פי 5 ליובש קשה / ללילה
- תמיסה סטרילית אינה מכילה פוספטים וחומרים משמרים
- חסכוני 300: מנות מדודות
- לשימוש 6 חודשים לאחר הפתיחה
- ניתן להשתמש עם כל סוגי עדשות המגע

לקבלת מרשמי
הנחה ודוגמיות
לפציינטים שלך

נא לפנות במייל
office.kivema@gmail.com



מוצר השנה
בחירת הצרכנים

VOTED
PRODUCT
OF
THE YEAR

2023

KIEMA
איכות בבריאות
www.kivema.biz

טיפול באסקטמין לדיכאון מאג'ורי

ראיון עם פרופ' איל פרוכטר, מומחה ויועץ לפסיכיאטריה, יו"ר המועצה הלאומית לפוסט טראומה



דיכאון הוא מחלה פסיכיאטרית המתבטאת במצב רוח ירוד וירידה בעניין והנאה לצד תסמינים נוספים כמו עודף או חוסר שינה, לביליות במצב הרוח בין בוקר וערב ומחשבות אוברדניות לרבות מעשים אוברדניים. ירידה בפעילות הסרטונין במוח מהווה את הבסיס הביוכימי לדיכאון.

דיכאון מג'ורי גורם לפגיעה קשה באיכות החיים וסבל ניכר למטופל, למשפחתו וסביבתו. אנשים הסובלים מדיכאון חווים ירידה משמעותית בפריון העבודה וכ-20% מהם יבצעו ניסיון אוברדני במהלך החיים עם היארעות שנתית של 8.5%. מאחר שמדובר במאות מיליוני אנשים ברחבי העולם מדובר במספר אדירים של אנשים אשר יעשו ניסיון אוברדני. העלות של נזקים רפואיים ברחבי העולם עומדת על כ-50% מכלל הוצאות הבריאות העולמיות. למעשה, דיכאון מג'ורי שאינו מטופל מהווה מחלה מסכנת חיים⁽¹⁾.

אילו טיפולים היו קיימים עד כה עבור חולים עם דיכאון מאג'ורי?

פרופ' איל פרוכטר: "בשנות ה-50 נכנסו לשימוש תרופות ממשפחת הטריציקלים כטיפול לדיכאון. בהמשך בשנות ה-80 וה-90 נכנסו לשימוש תרופות ממשפחת מעכבי reuptake של סרטונין (SSRI) שמעלים את רמות הסרטונין בסינפסות הבין תאיות במוח ויתרונן הגדול על פני התרופות הישנות יותר הוא בפרופיל הבטיחות שלהן. הדבר חשוב במיוחד בדיכאון כיוון שקיים סיכון מוגבר לאוברדנות עם תחילת הטיפול. כאשר החולים שרויים בדיכאון עמוק, לעתים קרובות אין להם את האנרגיות לבצע מעשה אוברדני אך עם תחילת הטיפול מצב הרוח משתפר ולחולים יכולה להיות בתחילה יותר מוטיבציה לבצע מעשה אוברדני.

"יש חולים אשר בהם קו הטיפול הראשון והשני אינם מובילים להטבה מספקת והקווים המנחים לטיפול במצב זה, המכונה דיכאון עמיד, נקבעו על בסיס מחקר ה-STAR*D שהתפרסם בכתב העת Controlled clinical trials⁽²⁾. קו הטיפול הראשון הוא עם תרופה ממשפחת ה-SSRI – או

ה-SNRI. אם הטיפול לא מוביל להטבה מספקת ניתן להחליף תרופה מהמשפחה או להוסיף טיפול כדוגמת ליתיום. במידה שעדיין אין הטבה, ניתן לנסות תרופות ממשפחת ה-NRI או תרופות אטיפיות כדוגמת וולבותרין, שמעכב reuptake של דופמין".

כיצד בוחרים תרופה ומהו הסיכוי להשיג תגובה?

"בחירת התרופה צריכה להתבצע לפי פרופיל הבטיחות שלה והתאמתה למאפייני המטופל. למשל, במטופל שסובל מישנוניות נבחר בתרופה מעוררות ולהפך. בהריון ניתן לבחור בסרטילין – תרופה עם ניסיון שימוש רב בהריון. לעתים, כאנשים עם סיפור משפחתי של דיכאון נבחר בטיפול שעובר אצל בן משפחה כי ייתכן שהדיכאון נגרם על ידי הפרעה באותם קולטנים. לתרופות בקו ראשון יש סיכוי הצלחה של 60% אך חשוב לזכור שני נושאים בהיבט הטיפול. הראשון הוא שהשפעת הטיפול מתחילה ארבעה עד שישה שבועות לאחר תחילתו והנושא השני הוא שיש תרופות שדורשות עליית מינון איטית".

דיכאון עמיד, מסביר פרופ' פרוכטר, מוגדר כזה שלא הגיב לשתי תרופות ממשפחות תרופות שונות אשר ניתנו בזמן ומינון מספק. לדבריו, "כ-30% מהחולים עם דיכאון מאג'ורי יסבלו מדיכאון עמיד וכל קו טיפול מתקדם יותר הוא פחות יעיל מקו הטיפול שלפניו – היעילות בקו שני תהיה 30%-40% ובקו טיפול שלישי 17%-20% בלבד.

"לפיכך, יש רצון להגיע לטיפול יעיל יותר משמעותית בקו הטיפול השלישי. בקו טיפול זה מתבצע לעתים טיפול עם נועי חשמל עם יעילות של 60% בכל קווי הטיפול. מנגנון הפעולה של הטיפול לא ברור לחלוטין וככל הנראה הדבר קשור לעלייה בקולטני NMDA המתקשרים לגלוטמט במערכת העצבים המרכזית. לטיפול יש 'יחסי ציבור גרועים' אך הוא יעיל ביותר ובעל פרופיל בטיחות מצוין – תופעות הלוואי הן לרוב מינוריות אך הטיפול דורש אשפוז והרדמה מלאה.

בנוסף, יעילות הטיפול מתחיל מוקדם והחולים חווים הטבה כבר לאחר שבועיים של טיפול ועל כן יעילותו בהפחתת אוברדנות גבוהה גם כן. אנו נוטים להשתמש בטיפול זה במיוחד במטופלים הסובלים מדיכאון קטטוני, פסיכוטי או אנשים עם תחושה של ניהליוז".

האם קיימים טיפולים חדשים לדיכאון מאג'ורי?

"לאחר שנים רבות שלא פותחו טיפולים חדשים פותחו לאחרונה מספר טיפולים חדשים:

- טיפולים נויורומודולטוריים כדוגמת Transcranial magnetic stimulation (TMS) שמשדרת שדה חשמלי שטחי ולא גורם לפרקוס אך כן מביא לשינויים חשמליים במוח. בנוסף, גירויים וגליים באמצעות השתלת אלקטרודה המגרה את עצב הוגוס. טיפולים אלה יעילים בעיקר בדיכאון קלינינוני והשפעתם מתחילה לאחר זמן ממושך.
- קטמין לטיפול בדיכאון מאג'ורי – הצבא האמריקאי ביצע בעבר מחקרים עם קטמין לטיפול בדיכאון מאג'ורי. בהמשך פותחה מולקולה חדשה בשם אסקטמין המשמשת לטיפול בדיכאון עמיד. הטיפול להתוויה זו אושר לפני כארבע שנים וניתן כמשאף לאף. האקסטמין עובר על קולטני NMDA אך באזור שונה מהטיפול בנועי חשמל ויעילותו עומדת על 60%".

אילו ראיות מחקריות קיימות בנוגע לטיפול באסקטמין בדיכאון מאג'ורי המלווה במחשבות אוברדניות?

"אישור התרופה להתוויה זו בישראל, ב-FDA ובסוכנות התרופות האירופאית התבסס על ממצאים ממחקרי ASPIRE-I ו-ASPIRE-II, שני מחקרי RCT מסוג פאזה 3 אשר בחנו את השימוש באקסטמין בחולים עם הפרעת דיכאון מאג'ורי עם מחשבות אוברדניות פעילות וכוונה לבצע אותן⁽⁴⁾. בשני המחקרים נמצא כי אקסטמין



לחולים עם דיכאון מאג'ורי ובפרט חולים עם דיכאון עמיד ומחשבות אוברניות. חולים אלה נמצאים בסיכון מוגבר מאוד לתמותה עם פגיעה קשה באיכות החיים והטיפול יכול לשפר את חייהם ואף להציל חיים. ●

המאמר בחסות ג'ונסון אנד ג'ונסון, J-C Health Care LTD

ספרות:

1. <https://academic.oup.com/ehjqcco/article/3/4/296/4036401>
2. 10.1016/S0197-2456(03)00112-0
3. 0.4088/JCP.19m13191.
4. 10.1093/ijnpyaa068
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10522733/>
6. 10.1176/appi.ajp.2020.20050596

2021⁶ נמצא כי עירוי קטמין, לעומת מידולם, יעיל יותר בהפחתת תסמיני PTSD.

האם יש ניסיון קליני עם אסקטמין?

יש ניסיון קליני עם אסקטמין וניסיון טיפולי רב עם קטמין ב־PTSD. ב־PTSD חולים רבים מרווחים כי הם חווים רגיעה גדולה מאוד תחת הטיפול. לעתים הם חווים את האירוע הטראומטי מחדש מתוך הרגשה של סביבה בטוחה וכך משיגים שליטה גדולה יותר בסיטואציה. בחולים עם דיכאון, מטופלים מסיימים את סדרת הטיפולים ולא זקוקים לטיפול נוסף, בשונה מטיפולים אחרים שיש ליטול תקופות ממושכות מאוד. לסיכום, אסקטמין מהווה אפשרות טיפולית מבטיחה בעלת פרופיל בטיחות ויעילות גבוהה

מובילה להפחתה מובהקת בתסמיני דיכאון מאג'ורי עם פרופיל בטיחות גבוה.

"לאחרונה פורסמה בכתב העת Quality life research אנליזה משולבת של שני מחקרים אלה⁵. במחקר נכללו 226 מטופלים שקיבלו אסקטמין עם טיפול הבחירה ו־225 מטופלים קיבלו פלצבו עם טיפול הבחירה. בוצע מעקב אחרי מדדים של איכות חיים וחומרת דיכאון ושינוי במדדים אלה לאחר 25 ימי טיפול. תוצאות המחקר הרגימו כי מטופלים בקבוצת האסקטמין לעומת קבוצת הביקורת דיווחו על שיפור מספרי גדול יותר בתחושת חוסר תקווה, בשביעות רצון מיעילות הטיפול ובאיכות חיים.

"מלבד יעילות הטיפול עם אסקטמין בדיכאון מאג'ורי, הטיפול עם קטמין נמצא יעיל גם ב־PTSD. במחקר RCT שממצאיו התפרסמו בשנת

אופדסיטיניב (רינבוק) לטיפול בדלקת מפרקים אידיופאטית של הילדות

ראיון עם פרופ' גיל אמריליו, מנהל היחידה לראומטולוגיה ילדים, בית החולים לילדים שניידר



דלקת מפרקים אידיופאטית של גיל הילדות, Juvenile idiopathic arthritis – JIA, היא מחלת הילדים הראומטולוגית השכיחה ביותר. שכיחותה דומה לזו של סוכרת סוג 1 ועומדת על כ-1:5000 מקרים (1) אך המורעות למחלה בקרב הציבור נמוכה ולעתים קרובות ארתריטיס כרונית נחשבת באופן שגוי למחלה של מטופלים מבוגרים בלבד. למעשה, יש שבעה תת סוגים של JIA, כאשר רק כ-3% מסך המקרים מתייגגים באופן דומה לדלקת מפרקים שגרונתית במבוגרים (Rheumatoid Arthritis – RA) ולמעשה לרוב מדובר במתבגרים אשר התייגגו בגיל מוקדם עם RA.

מה הם הקריטריונים לאבחנת המחלה וכיצד היא מתבטאת?

פרופ' אמריליו: "המחלה מאובחנת בילדים עד גיל 16 שנה ומתבטאת בדלקת כרונית (מעל שישה שבועות) במפרק אחד לפחות. הדלקת יכולה לגרום לפגיעה בתפקוד, להפרעות גדילה, לרפורמציה של מפרקים ולנכות ארוכת טווח. למחלה מספר פנוטיפים כאשר אחד הנפוצים בהם הוא הפנוטיפ הפוליארתטיקולרי המהווה כ-30%-40% מכלל מקרי ה-JIA, כ-85% מהחולים הללו יהיו עם RF שלילי וכ-15% עם RF חיובי(2)."

אילו טיפולים היו קיימים עד כה עבור חולי JIA?

"הטיפול הראשון כיום במחלה פוליארתטיקולרית הוא מטוטרקסט, עם או ללא הזרקות סטרואידים למפרקים או מתן סטרואידים סיסטמיים לצורך הקלה קלינית כגישור עד להתחלת פעולת המטוטרקסט (כחודשיים-שלושה). במידה שלאחר שלושה חודשים אין תגובה לטיפול, ניתן לעבור לטיפול ביולוגי עם נוגדי TNF או IL-6. טיפולים אלה חוללו מהפכה בטיפול ב-JIA אך עם זאת, שיעור גבוה של 63%-77% מהמטופלים לא ישיגו

הפוגה קלינית(3) ועלולים לפתח נזק מפרקי כתוצאה מה-JIA."

אילו טיפולים חדשים קיימים עבור חולי JIA?

"מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA) אישר לאחרונה לשימוש שני מעכבי JAK כטיפול בחולי JIA עם מחלה פוליארתטיקולרית: טופסיטיניב (קסלג'אנו) ואופדסיטיניב (רינבוק). אופדסיטיניב מאושרת לשימוש בשורה של מחלות ראומטולוגיות כדוגמת RA, דלקת מפרקים פסוריאטית, ספונידולארתרופטיה אקסיאלית, כמו גם מחלות מעי דלקתיות ואף אטופיק דרמטיטיס. אופדסיטיניב היא תרופה המעכבת באופן סלקטיבי את JAK עם העדפה לעיכוב JAK1. אחד היתרונות הגדולים של התרופה וחשיבותה בילדים היא שהיא ניטלת פומית."

על בסיס אילו מחקרים אושר השימוש באופדסיטיניב בחולי JIA?

"אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר הפאזה 1 SELECT-YOUTH(4) וממצאים שהורגמו במחקרים שבחנו את השימוש באופדסיטיניב במטופלים עם RA ודלקת מפרקים פסוריאטית, כמו גם נתוני בטיחות מארבעה מחקרים שבוצעו בילדים עם דלקת עור אטופית.

"חשוב לציין כי בשונה ממחקרים במטופלים בגירים, שבהם ניתן לבצע מחקר עם קבוצת התערבות שמקבלת את הטיפול הנסיוני וקבוצת ביקורת שמקבלת טיפול אינבו, בילדים יש חובה לתת את הטיפול הנסיוני בשלב ראשון לכל המשתתפים במחקר ולאחר מכן לעשות הפסקת טיפול בחצי מהמשתתפים באופן עיוור, כפול סמיות. לרוב, התוצאים העיקריים כוללים זמן עד להתלקחות מחלה ושיעור החולים עם התלקחות מחלה.

"במחקר ה-SELECT-YOUTH המשתתפים חולקו לשלוש קבוצות גיל: 6-12, 12-18, ו-12-6. משתתפי המחקר היו עם מחלה המערבת חמישה מפרקים ומעלה, ללא חשיפה קודמת למעכבי JAK וטיפול עם סטרואידים ומטוטרקסט אושר למשתתפי המחקר. התוצאים שנבדקו כללו תופעות לוואי הקשורות בטיפול (TEAE), שיעור המשתתפים עם תגובת ACR30/50/70/90/100, ציון C-HAQ וציון JADAS-27 המתבסס על רמות CRP.

"תוצאות המחקר הדגימו כי שיעור המטופלים שהשיגו תגובת ACR30/50/70/90/100 בשבוע 12 עמד על 91.8%, 89.8%, 69.4%, 49.0% ו-32.7%, בהתאמה. שיעורי התגובה היו גבוהים במיוחד בילדים עד גיל 12.

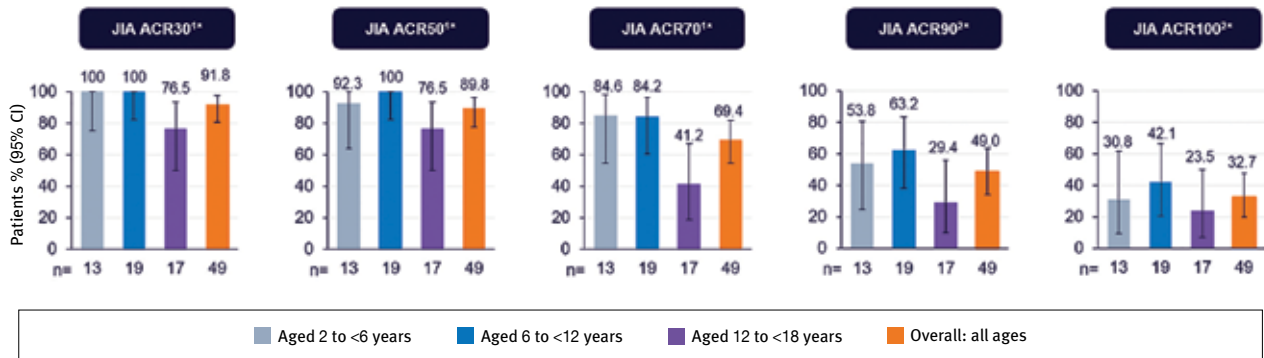
"בהיבט ציון C-HAQ בשבוע 12, הורגמה ירידה ממוצעת של 0.45 נקודות בכלל המשתתפים (0.31 בילדים בני 6-12, 0.64 בילדים בני 12-18 ו-0.33 בילדים בני 12-6). הורגמה ירידה ממוצעת של 15.16 נקודות (13.65 בילדים בני 6-12, 16.55 בילדים בני 12-18 ו-14.72 בילדים בני 12-6).

"יש מספר סיבות אפשריות לעובדה ששיעור התגובה היה נמוך יותר בילדים בני 12-18: שיעור גבוה יותר של ילדים בגילאים המבוגרים טופלו לפני המחקר הנוכחי בתרופות משנות מהלך מחלה. כמו כן, ייתכן שהסיבה נעוצה בהיענות נמוכה יותר לטיפול או לאור העבודה שחלק מהמדרים שנבדקו הם מדרים סובייקטיביים וייתכן שבני נוער מדווחים בצורה יותר חמורה על התסמינים שלהם מאשר ילדים צעירים יותר."

מהו פרופיל הבטיחות של הטיפול?

"בשלב הראשון והשני של המחקר, שמונה משתתפים חוו תופעות לוואי הקשורות בטיפול, אך אף אחת מהן לא היתה חמורה או גררה הפסקת טיפול. בשלב השלישי של המחקר

תרשים 1. Interim Analysis of Efficacy Data Across All Age Groups (Observed) of Upadacitinib at Week 12 (Parts 1 and 2)



Data cutoff: September 22, 2022

*JIA ACR30/50/70/90/100 indicates a $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ or 100% improvement from baseline, respectively, in 3 of 6 ACR core criteria for JIA

1. Brunner H et al. EULAR 2023. Abstract OP0164

2. Data on file, AbbVie Inc. ABVRTI78086

המידע המוצג מוגש לשירותכם כערכון מדעי ואולם אין בו בכדי לעודד או להשפיע על שימוש בתכשיר כלשהו ו/או שלא בהתאם לתנאי רישומו. תוכן מאמר זה נועד לספק מידע קליני הרלוונטי לצורכי דיונים הנוגעים למימון ציבורי של התכשיר טרם האישור הרגולטורי של המוצר ו/או טרם הכללתו בסל התרופות

ספרות:

1. Zaripova et al. Pediatric Rheumatology (2021) 19:135
2. Prakken B et al. Juvenile Idiopathic Arthritis. Lancet 2011; 377: 2138-49
3. Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Dis Primers. Jan 27 2022;8(1):5.
4. Brunner H et al. EULAR 2023. Abstract OP0164

22.8% מהמשתתפים), גסטרואנטריטיס (17.5% מהמשתתפים) וחום (17.5% מהמשתתפים). לסיכום, אומר ד"ר אמריליו, "אופדסיטיניב מהווה אפשרות טיפולית מבטיחה בילדים עם JIA. הטיפול ייתן כלי טיפולי נוסף עבור ילדים רבים שמחלתם אינה נשלטת דיה על הטיפולים הקיימים כיום ואלה יוכלו לקבל טיפול יעיל ובטוח, להשיג שליטה טובה יותר במחלתם ועל ידי כך לשפר את איכות חייהם ולהפחית נזק מפרקי והתפתחות פוטנציאלית של נכות".

הכתבה בחסות חברת ABBVIE וללא מעורבות בתכנים.

שנמשך עד שבוע 156, כ-10.5% מהמשתתפים חוו תופעות לוואי משמעותיות הקשורות בטיפול, 7% מהמשתתפים חוו תופעות לוואי בדרגה 3 ומעלה הקשורות בטיפול, 3.5% מהמשתתפים בלבד הפסיקו טיפול כתוצאה מתופעות לוואי ולא נצפה אף מקרה תמותה הקשור בטיפול. "חשוב לציין כי לא נצפו אירועים קרדיווסקולריים, ממאירויות או אירועי טרומבואמבוליות הקשורים בטיפול. תופעות הלוואי הנפוצות ביותר הקשורות בטיפול כללו זיהומי קוביד 19 (40.4% מהמשתתפים), זיהומים של דרכי האוויר העליונות (40.4% מהמשתתפים), נאזופרינגיטיס

טפרוטומאב (טפזה) לטיפול במחלת תריס עינית

ראיון עם ד"ר ינון שפירא, מומחה אוקולופלסטיקה, דרכי דמעות וארובת העין, המרכז הרפואי כרמל

חשיפה כרונית בשל רטרקציה של העפעפיים ו/או בלט עין חמור. המנגנון השלישי, הנדיר ביותר, כולל סובלוקסציה של גלגל העין. דהיינו, דחיקת כל העין מעבר למפתח העפעפיים".

מהי הפתוגנזה של מחלת תריס עינית?

"הפתוגנזה של מחלת תריס עינית טרם הובנה במלואה אך היא כוללת פרוליפרציה של תאי שומן בארובת העין ושגשוג של פיברובלסטים באופן לא מבוקר כתוצאה מתהליך דלקתי ברקמות מסביב לעיניים. כתוצאה מהדלקת, השרירים בארובת העין מתנפחים ומתעבים וכנוסף מייצרים כמויות גדולות של חומצה היאלורונית אשר גם היא תורמת לנפיחות בארובת העין עקב ספיחת מים מוגברת. במקביל, קיימת הפרעה בניקוז הורדי של ארובת העין אשר גם היא תורם לנפיחות.

העיניים והעפעפיים. לרוב המחלה היא דו-עינית אך לעתים יכולה להתבטא בעין אחת בלבד. תסמינים אלה, בין אם קלים או משמעותיים יותר, עלולים לגרום להפרעה משמעותית באיכות החיים כתוצאה מכאבים וגירוי עיני כרוני, לירידה בדימוי עצמי, חרדה ודיכאון, בידוד חברתי ופגיעה במשלח היד. "כ-1% מהחולים עם מחלת תריס עינית יתייצגו עם אובדן ראייה. ניתן לאבד את הראייה במחלת תריס עינית בשלושה מנגנונים עיקריים. הראשון הוא כתוצאה מ-DON-Dysthyroid optic neuropathy אשר נגרם עקב לחץ על עצב הראייה. על מנת לאבחן מצב זה, בנוסף לבדיקה רפואית (כגון ירידה בראיית צבעים, בצקת עצבי הראייה), ניתן להיעזר בבדיקות שדות ראייה ו-OCT וניתן להעריך את הסיכון ל-DON באמצעות בדיקות CT ו-MRI. המנגנון השני כולל גירוי כרוני של הקרנית והרם שלה עקב

מחלת תריס עינית, Thyroid Eye Disease – TED, היא מחלה דלקתית אוטואימונית המתפתחת כחלק ממחלות דלקתיות של בלוטת התריס. לרוב, המחלה העינית מתבטאת כחלק ממחלת גרייבס ומתפרצת בסמוך לתסמינים הסיסטמיים של יתר התריסיות. למעשה, 25%-50% מחולי הגרייבס יפתחו מחלת תריס עינית.

ד"ר ינון שפירא, מה הם התסמינים של מחלת תריס עינית?

"לפי הנתונים בסיפורות לרוב התסמינים יהיו קלים יחסית ויכללו יובש בעיניים, אודם ונפיחות קלה אך בכ-5% מהחולים המחלה תתבטא בתסמינים משמעותיים הכוללים פרופטוזיס (בלט עין), דיפלופיה (כפל ראייה) כתוצאה מרסטריקציה של שרירי גלגל העין, כאבים ולחץ בעיניים ושינויים במראה

תמונה 1. מחלת תריס עינית, אילוסטרציה: שאטרסטוק



JOJOBA OINTMENT

משחת חוחובה לעור הפנים, הגוף והקרקפת



הכירו את סדרת המוצרים החדשה שלנו המבוססים שמנים צמחיים מועשרים בחמצן פעיל המסייעים לשיפור בריאות העור הכללית.

- מחקרים הראו ששמן חוחובה פעיל כאנטיאטקסידנט, טיפול יעיל לאקנה, פסוריאזיס ונוגד דלקות באופן כללי.
- שמנים צמחיים מועשרים באוזון הוכחו כטיפול אלטרנטיבי לתכשירים אנטימיקרוביאליים עוריים⁽²⁾. בנוסף הם יעילים בריפוי פצעים טופיקלים⁽³⁾.

1. Gad HA, Roberts A, Hamzi SH, Gad H.A, Touiss I, Altyar A.E, Kensara OA, Ashour ML (2021) Jojoba Oil: An Updated Comprehensive Review on Chemistry, Pharmaceutical Uses, and Toxicity. Polymers, 13, 1711. <https://doi.org/10.3390/polym13111711>

2. Ugazio E, Tullio V, Binello A, Tagliapietra S, Dosio F (2020) Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques

3. Anzolin AP, Silveira-Kaross NL, Bertol CD. (2020) Ozonated Oil in Wound Healing: What has Already Been Proven? Med Gas Res. 10(1):54-59.

שניי-שליש הם חולים עם impaired fasting glucose טרם הטיפול.

"תופעת הלוואי המדאיגה ביותר הינה ירידה בשמיעה – כ-10% מהחולים יסבלו מירידה בשמיעה אך בשיעור קטן של החולים הירידה בשמיעה יכולה להיות משמעותית ובלתי הפיכה⁽⁴⁾. רצוי כי כלל החולים יבצעו בדיקות שמיעה טרם הטיפול".

האם בישראל כבר ניתן הטיפול בטפרטומומאב?

"נכון להיום, עשרות חולים בישראל, רובם עם נגישות לתרופה באמצעות ביטוחים פרטיים, טופלו בהצלחה עם טפרטומומאב. בשנה האחרונה טיפולתי בכחמישה חולים עם טפרטומומאב ובעוד כ-15 חולים עם מחלת תריס עינית קשה אשר טופלו עם סטרואידים ויכלו להרוויח מאוד מהטיפול עם טפרטומומאב".

מהי ההתוויה עבורה התרופה המוגשת לסל הבריאות?

"ההתוויה המוגשת לסל היא מחלת תריס עינית פעילה בחומרה בינונית-חמורה. הגדרה זו נקבעת על ידי Clinical activity score (הציון נע בין 1-7 בפגישה ראשונה ו-1-10 בפגישה מעקב לאחר מכן) הגבוהה מ-3".

"לסיכום, ההכללה של טפרטומומאב בסל הבריאות תהווה בשורה טיפולית של ממש עבור מאות חולים בישראל עם מחלת תריס עינית, עבורם אין כיום בסל טיפול סיסטמי יעיל או טיפול ספציפי למחלתם. טפרטומומאב מהווה אפשרות טיפולית מבטיחה לאור היעילות הגבוהה של התרופה בעצירת מחלת התריס העינית ואף הפיכתה בשיעור גבוה של חולים. שיפור התסמינים של מחלת תריס עינית יהיה בעל השפעה מכרעת על הבריאות הגופנית והנפשית של המטופלים".

המאמר, בחסות חברת מדיסון ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ספרות:

1. N Engl J Med 2020;382:341-52. DOI: 10.1056/NEJMoa19104342
2. J Neuroophthalmol. 2022;42(3):334-339. doi:10.1097/WNO.0000000000001560
3. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 00, 1-11 https://doi.org/10.1210/clinem/dgad637
4. Mo Med. 2022;119(1):36-41.

השתתפו 83 חולים עם מחלת תריס עינית פעילה אשר חולקו באופן אקראי לקבל טפרטומומאב או אינבו במשך 21 שבועות.

"תוצאות המחקר הרגימו כי שיעור המטופלים עם תגובת פרופטוזיס (אשר הוגדרה כהפחתה של 2 נקודות ומעלה בסולם פעילות קליני והפחתת פרופטוזיס של 2 מ"מ ומעלה) בקבוצת הטפרטומומאב עמד על 83%, לעומת 10% בלבד בקבוצת הביקורת ($p < 0.001$) עם מספר הדרוש לטיפול (number needed to treat) של 1.36 בלבד!

"גם בהיבט תוצאים משניים הודגם כי טפרטומומאב מובילה להטבה גדולה יותר מאשר אינבו:

- שיעור התגובה הכוללת עמד על 78% מהחולים בקבוצת ההתערבות לעומת 7% בלבד בקבוצת הביקורת.
- 59% מהחולים בקבוצת ההתערבות השיגו ציון פעילות מחלה קלינית של 0 או 1 לעומת 21% בלבד בקבוצת הביקורת.
- 68% מהחולים בקבוצת ההתערבות השיגו תגובת (שיפור) דיפלופיה לעומת 29% בלבד בקבוצת הביקורת.
- יתרה מזאת, בשישה חולים בהם בוצעה הרמיה אורביטלית נצפתה הפחתה במסת שריר אקסטרה-אוקולרית, נפח שומן אורביטלי או שניהם.

בהצהרת קונפליקט משנת 2022 שהתפרסמה בכתב העת Journal of Neuro-Ophthalmology⁽²⁾ סוכם כי יש גם צורך בטיפול בחולים בהם לכאורה המחלה כבר לא פעילה ובפרט בחולים עם מעורבות שרירים ותגובה ראשונית טובה לטיפול. בהתאמה עם המלצה זו, מחקר רנדומלי כפול סמיות רב מרכזי שפורסם לאחרונה הרגים כי בקרב מטופלים עם מחלה שכבר קיימת מעל לשנתיים ושנחשבת לא פעילה, תגובת פרופטוזיס הושגה ב-62% במטופלים טפרטומומאב בהשוואה ל-25% בקרב קבוצת האינבו⁽³⁾.

האם פרופיל הבטיחות של התרופה סביר?

"לרוב תופעות הלוואי של התרופה קלות וכוללות הפרעות גסטרואינטסטיגליות (12% מהחולים) וספוס שרירי (25% מהחולים), בעיקר בגפיים התחתונות. קיימת אזהרה לגבי טיפול בתרופה בחולים עם מחלת מעי דלקתית. הפרגליקמיה מתרחשת בכ-10% מהחולים, כאשר מתוכם

"לרוב, המחלה מתחלקת לשלב פעיל הנמשך מספר חודשים עד שנתיים, שבו התהליכים הרלקטיים מתקדמים במהירות ולשלב לא פעיל שבו הרלקת שוככת והמצב מתייצב. עם זאת, השינויים כבר עלולים להיות בלתי הפיכים".

אילו טיפולים היו קיימים עד לאחרונה עבור מטופלים עם מחלת תריס עינית?

"במקרים הקלים, לרוב ניתן היה להסתפק בטיפול תומך ברמות טיפות עיניים, משקפי שמש והרמת הראש בשינה לטובת ניקיון טוב יותר של הבצקת מארובת העין, אך במקרים קשים יותר היה צורך בטיפול נוגד דלקת ואכן לא היה טיפול ספציפי עבור מחלת תריס עינית. הטיפול ניתן בעיקר כאשר המחלה היא בשלב הפעיל שלה וכלל סטרואידים במתן תוך-וריד. טיפול זה הוביל לעצירת התקדמות המחלה בכ-60% מהחולים ולרוב לא הוביל להפיכה של הנזקים שכבר נגרמו. "בחולים אשר לא הגיבו לטיפול עם סטרואידים לעתים מבוצע שימוש בתרופות אימונוסופרסיביות כדוגמת אימורן, סלספט, טוסיליזומאב וריטוקסימאב אך יעילותם של טיפולים אלה לא הוכחה באופן חד משמעי מחקרית. שיעור לא מבוטל של חולים עם מחלה חמורה נזקק לניתוח דהיקומפרסיה ארובתית (הסרת עצמות בארובת העין) על מנת למנוע אובדן ראייה וניתוחים קוסמטיים לשיפור מראה העיניים".

איזו טיפול חדשני קיים עבור מחלת תריס עינית?

התרופה טפרטומומאב (Teprotumumab) היא התרופה הראשונה הספציפית למחלת תריס עינית המאושרת על ידי ה-FDA. התרופה חוסמת מסלולי העברת אותות הקשורים בקולטני IGF-1 ותירוסרופין. שני הקולטנים הללו מעורבים בפתוגנזה של מחלת תריס עינית וחסימתם מפחיתה את הרלקת וכתוצאה מכך את הבצקת סביב העיניים. טפרטומומאב הובילה למהפכה בטיפול במחלת תריס עינית לאור יעילות מרשימה. עדויות ראשוניות מהעת האחרונה מראות כי טפזה יכולה להיות יעילה גם בשלב הבלתי פעיל של המחלה. התרופה מורכבת מנוגדן מונוקלונלי הניתן פעם בשלושה שבועות למשך שמונה סבבים".

על בסיס אילו מחקרים הטיפול עם טפרטומומאב אושר?

"אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר ה-OPTIC⁽¹⁾. במחקר פאזה 3, רב מרכזי זה,

המטואונקולוגיה (Pirtobrutinib) Jaypirca

החברה המשווקת: אלי לילי (Eli Lilly)

התוויות התרופה הרשומות:

- ג'ייפירקה כטיפול יחיד מיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה של תאי מעטפת (MCL – Mantle Cell Lymphoma) או עמידה לטיפול, אשר טופלו בעבר במעכב BTK (Bruton's tyrosine kinase).
- ג'ייפירקה מיועדת לטיפול בחולים מבוגרים עם לוקמיה לימפוציטית כרונית או לימפומה של לימפוציטים קטנים (CLL – Chronic Lymphocytic Leukemia/SLL – Small Lymphocytic Leukemia/SLL – Small Lymphocytic Lymphoma) אשר טופלו בעבר בלפחות שני קווי טיפול הכוללים מעכב BTK ומעכב BCL-2.

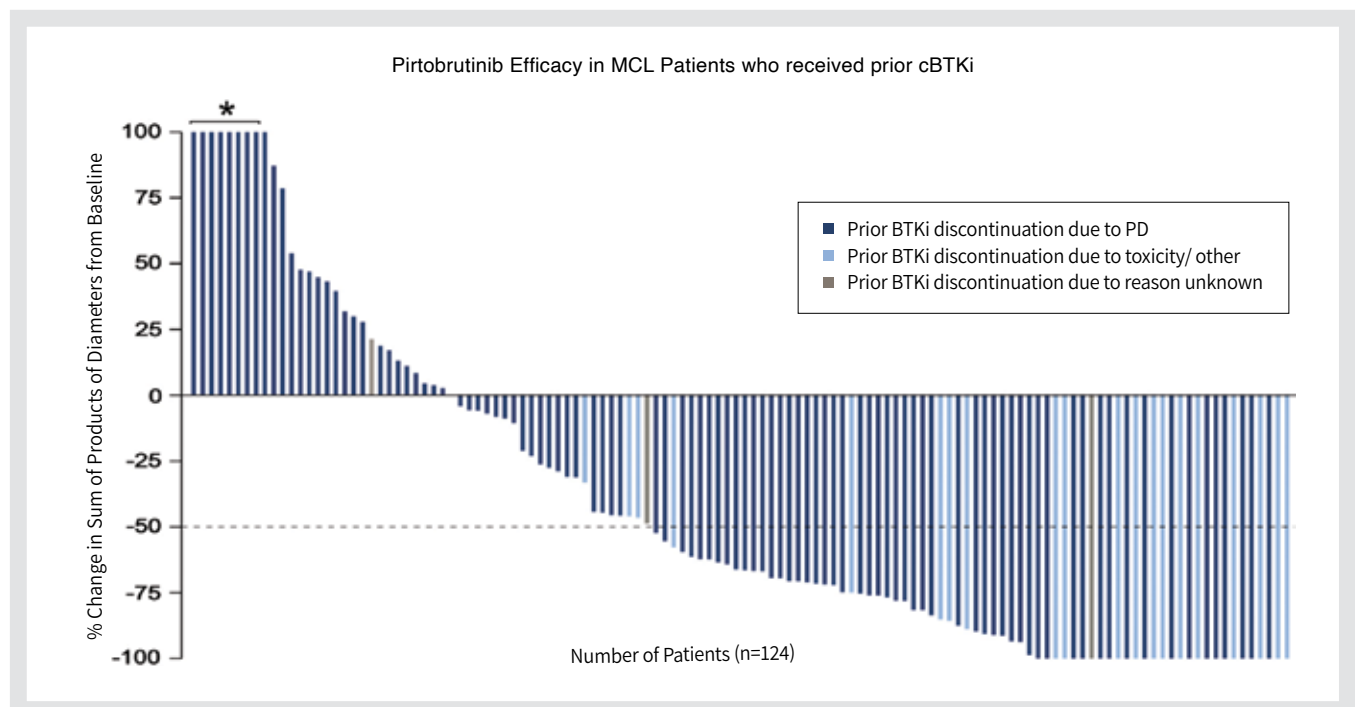
התוויות המבוקשות לסל 2025:

- ג'ייפירקה כטיפול יחיד מיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה של תאי מעטפת (MCL – Mantle Cell Lymphoma) או עמידה לטיפול, אשר טופלו בעבר במעכב BTK (Bruton's tyrosine kinase), שאינם מועמדים לטיפול CAR-T או שמחלתם התקדמה לאחר קבלת טיפול CAR-T.
- ג'ייפירקה מיועדת לטיפול בחולים מבוגרים עם לוקמיה לימפוציטית כרונית או לימפומה של לימפוציטים קטנים (CLL – Chronic Lymphocytic Leukemia/SLL – Small Lymphocytic Leukemia/SLL – Small Lymphocytic Lymphoma) אשר טופלו בעבר בלפחות שני קווי טיפול הכוללים מעכב BTK ומעכב BCL-2.

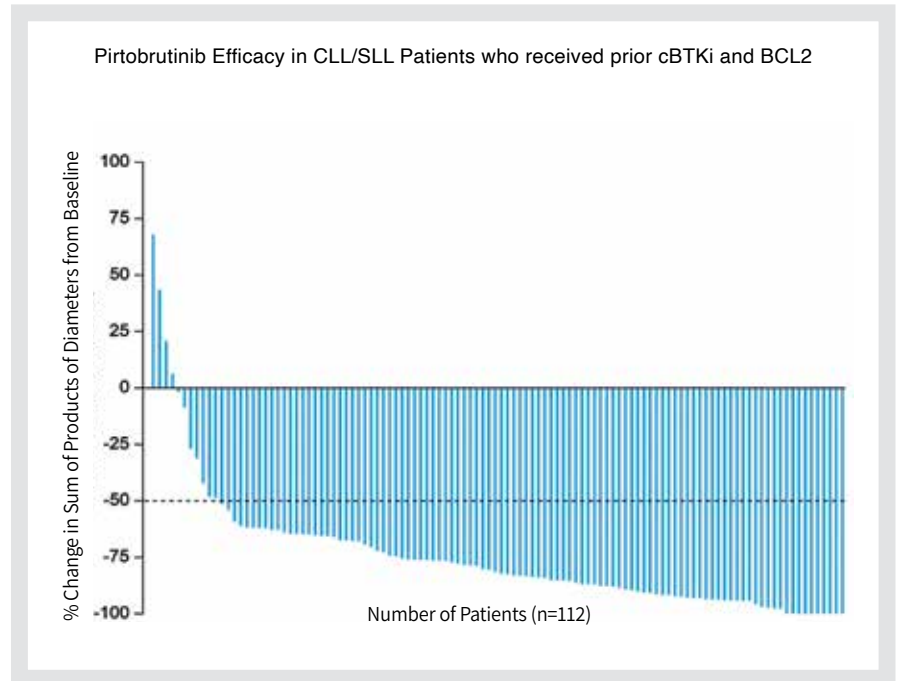
מנגנון התרופה: ג'ייפירקה (Jaypirca) הוא מעכב ה-BTK ההפוך הראשון המאושר לטיפול ב-MCL וב-CLL/SLL עמידים/נשנים. ג'ייפירקה נבדל ממעכבי BTK קוולנטיים בפוטנציות ובסלקטיביות שלו וכן באופן ההיקשרות שלו שאינו קוולנטי (ועל כן הפיך). הקישור הלא קוולנטי של ג'ייפירקה ל-BTK הוא במיקום שונה מהמעכבים הקוולנטיים ולא מושפע ממוטציית C481, הגורם העיקרי לעמידות למעכבי BTK קוולנטיים. על כן, ג'ייפירקה נמצא אפקטיבי גם כאשר התפתחה עמידות למעכבי ה-BTK הקוולנטיים^(2,1).

מינונים: בעבור כל אחת מהתוויות הטיפול ניתן פומית במינון חד יומי של 200 מ"ג כטיפול יחיד עד להתקדמות המחלה או איסבילות.

תרשים 1. שינוי בהיקף המחלה במטופלי MCL⁽³⁾



תרשים 2. שינוי בהיקף המחלה במטופלי CLL/SLL⁽⁴⁾



מבחינת מדדי הבטיחות, בעבור שתי האינדיקציות ג'יפירקה הציג פרופיל בטיחות נוח עם מיעוט תופעות לוואי בדרגה 3 ומעלה המשויות לטיפול.

למטופלי MCL תופעות הלוואי הנפוצות היו: עייפות (31.9%), שלשול (22.3%) וזיהומים (42.8%). תופעות הלוואי בדרגת חומרה 3 או 4 הנפוצות ביותר (מעל 5%) היו: ירידה בספירת טסיות (7.8%) ואנמיה (7.8%). ב-5% מהמטופלים בלבד הופחת מינון בעקבות תופעות לוואי ורק ב-3% הופסק טיפול בעקבות תופעות לוואי⁽³⁾.

למטופלי CLL/SLL תופעות הלוואי הנפוצות היו: עייפות (26.3%), שלשול (22.1%), סימני חבלה (19%). תופעות לוואי בדרגת חומרה 3 או 4 דווחו בקרב 46% מהמטופלים, הנפוצות ביותר (מעל 5%) היו: ירידה בספירות נויטרופילים (10.6%), נויטרופניה (8.6%) ואנמיה (7.7%). ב-3.9% מהמטופלים בלבד הופחת מינון בעקבות תופעות לוואי ורק ב-2.5% הופסק טיפול בעקבות תופעות לוואי⁽⁴⁾. בהתבסס על תוצאות היעילות והבטיחות ממחקר זה נרשם ג'יפירקה לטיפול בחולים עם MCL ובחולים עם CLL/SLL נשנית/עמידה.

הסקירה בחסות חברת אלי לילי.

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא המאשר בישראל והמפורסם באתר משרד הבריאות

PP-PT-IL-0086

ספרות:

- Wen T, Wang J, Shi Y, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. Leukemia. 2021;35(2):312-332.
- Gu, Danling, et al. "Targeting Bruton tyrosine kinase using non-covalent inhibitors in B cell malignancies". Journal of Hematology & Oncology 14 (2021): 1-15.
- Jonathon B. Cohen, et al.; Pirtobrutinib in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients with Prior cBTKi: Safety and Efficacy Including High-Risk Subgroup Analyses from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 981.
- Jennifer A. Woyach, et al.; Pirtobrutinib in Post-cBTKi CLL/SLL: ~30 Months Follow-up and Subgroup Analysis With/Without Prior BCL2i from the Phase 1/2 BRUIN Study. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 325.

על 5.6 חודשים, במעקב חציוני של 15.9 חודשים. משך התגובה החציוני היה ארוך – 21.6 חודשים, ומשך שרידות כוללת חציונית עומד על כשנתיים. שיעורי תגובה משמעותיים הודגמו גם בקבוצות עם מאפייני סיכון גבוה להתקדמות המחלה כגון TP53 חיובי ו-KI67 גבוה, וללא תלות במספר או בסוג קווי הטיפול הקודמים⁽³⁾.

יעילות עבור חולי CLL/SLL – תוצאות הטיפול עם ג'יפירקה הראו תגובה כוללת (ORR) ב-79.7% מהמטופלים, עם עקביות בכל תת קבוצות הסיכון השונות (מוטציות שונות). חציון משך תגובה עמד על 15.3 חודשים. חציון הישרדות ללא מחלה (mPFS) עמד על 15.9 חודשים במעקב חציוני של 22.2 חודשים. הישרדות כוללת (OS) חציונית טרם הושגה לאחר מעקב חציוני של 27.4 חודשים וכעבור שנתיים שיעור ההישרדות הכללית היה 60.6%⁽⁴⁾.

מחקרים ופרסומים: שתי האינדיקציות נסמכות על מחקר ה-BRUIN II, מחקר פאזה II, בינלאומי, גלוי תווית, רב מרכזי, חד זרועי, אשר תוצאותיו האחרונות עודכנו בפרסום בכנס ASH 2023. במחקר הוכללו 778 חולים בני 18 ומעלה עם CLL, MCL ומחלות לימפופרוליפטיביות אחרות, מתוכם 166 מטופלים עם MCL נשנית לאחר טיפול קודם עם מעכב BTK קוולנטי ו-317 מטופלים עם CLL/SLL כאשר מתוכם 128 נחשפו למעכב BTK קוולנטי ומעכב BCL-2.

יעילות עבור חולי MCL – כמחצית מהמטופלים (49.3%) הגיבו לטיפול Overall Response Rate) בג'יפירקה, על אף כי מדובר בקו טיפול מתקדם (חציון של 3 קווי טיפול קודמים). משך חציון הישרדות ללא מחלה (median Progression – Free Survival) עמד

סדרת מוצרי הילוקומוד

לטיפול בעיניים יבשות

מוצר השנה
בחירת הצרכנים

VOTED
PRODUCT
OF
THE YEAR
2023



חדר
למלאי

CLEARUP

סדרת מוצרי

לניקוי העיניים והעפעפיים



טריפראטייד טבע
מרחיבים את
התוויות הסל,
מונעים את
השבר הבא

