

28-18

המהלך להוזלת
מחירי תרופות
המרשם בארה"ב:
מודל ה־MFN,
ההשפעות
הגלובליות
וסיכויי המימוש



סל שירותי הבריאות 2026

64

המרוץ לעיצוב הפיקוח
על הבינה המלאכותית
בעולמות הרפואה

50

השתתפויות עצמיות
בתרופות: האם הגיעה
העת לחשיבה מחדשת?

30

האם מדינת ישראל
מסוגלת לממן תרופות
יקרות לקהל עצום?

10

מדוע מחירי
התרופות גבוהים ולא
מפסיקים להתייקר?



TRODELVY[®]
sacituzumab govitecan
200 mg powder for concentrate for solution for infusion



FOR PATIENTS WITH mTNBC OR HR+/HER2- mBC

TRODELVY: PROVEN SURVIVAL, IN YOUR HANDS



THE ONLY ADC TO SIGNIFICANTLY IMPROVE OS ACROSS HER2- mBC^{1,2}

With proven OS benefit in 2 positive Phase 3 studies (**TROPiCS-02**: 3.2 more months mOS with TRODELVY vs chemotherapy (14.4 months vs 11.2 months; HR=0.79, 95% CI [0.65-0.96]); **ASCENT**: 4.9 more months mOS with TRODELVY vs chemotherapy (11.8 vs 6.9 months Stratified; HR = 0.514, 95% CI [0.422 to 0.625]).

TROPiCS-02- A Phase 3, randomised, active-controlled, open-label, study (N=543) in pretreated HR+/HER2- mBC.¹
ASCENT- A Phase 3, randomised, active-controlled, open-label study (N=529) in 2L+ mTNBC.²



TRODELVY[®] (sacituzumab govitecan 200 mg) Powder for concentrate for solution for infusion.

TRODELVY as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease.

TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative (IHC 0, IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received endocrine-based therapy and at least two additional systemic therapies in the metastatic setting.

References: 1. Rugo HS, et al. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-3376, 2. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541

Scan to report AE:



For further information please scan to approved PI:



medic סל שירותי הבריאות 2026

תוכן העניינים

44 < האם הרגולציה המאפשרת על משרד הבריאות בתחום הציוד הרפואי עלולה לפגוע ביצרנים ישראלים?
ד"ר נדב שפר

50 < השתתפויות עצמיות בתרופות: האם הגיע העת לחשיבה מחודשת?
פרופ' נדב דוידוביץ', פרופ' גבי בן נון, ניר קידר

56 < מחסורי תרופות: אפקט הפרפר בעולם ובישראל
פרופ' איל שורצברג

מדיניות רפואית
64 < הרפואה של המחר, הרגולציה מהיום
אביהו דוד

טכנולוגיות רפואיות
70 < לאן צועדת החדשנות הרפואית וכיצד היא משפיעה על חלוקת עוגת התקציב לסל?
אביב יאן

78 < לא רק סייבר
אביב יאן

06 < דבר העורך
פרופ' דן גרינברג

טכנולוגיות רפואיות

10 < הגלולה המרה: מדוע מחירי התרופות גבוהים ולא מפסיקים להתייקר?
אריקה פאר

כלכלת בריאות

18 < יוזמת "האומה המועדפת" של הנשיא טראמפ
ד"ר אריאל המרמן, עו"ד יואל ליפשיץ

24 < מדיניות ה-MFN והשלכותיה על מחירי התרופות בעולם ובישראל
עו"ד ד"ר ברוקחות שגב שני

טכנולוגיות רפואיות

30 < האם מדינת ישראל מסוגלת לממן תרופות יקרות לקהל עצום?
ד"ר עומר בן-אהרון

38 < השפעת תכשירי ביוסימילאר על שוק התרופות בישראל בעשור האחרון
ד"ר מיכל הירש-וקסברג, מגר' אילנה וייס, מגר' מירי טריינין, קלוד הגיג, מגר' אלי מרום



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

משתתפים: אריקה פאר, ד"ר אריאל המרמן, עו"ד יואל ליפשיץ, עו"ד ד"ר ברוקחות שגב שני, ד"ר עומר בן-אהרון, ד"ר מיכל הירש-וקסברג, מגר' אילנה וייס, מגר' מירי טריינין, קלוד הגיג, מגר' אלי מרום, ד"ר נדב שפר, פרופ' גבי בן נון, פרופ' נדב דוידוביץ', ניר קידר, פרופ' איל שורצברג, אביהו דוד, אביב יאן

מועמדות לסל: פרופ' אלונה זר, ד"ר דיימיאן אורבן, פרופ' שני פאלוך-שמעון, ד"ר ענבר פינקל, ד"ר מיכל צרפתי, ד"ר ונסה רואש, פרופ' יואב פלד, ד"ר יוליה וולצ'ק, ד"ר אברהם אביגדור, ד"ר צביקה פורגס, ד"ר שמרית רינגלטיין, פרופ' רז סומך, פרופ' אלון אברהם, פרופ' יעל כהן, ד"ר שחר שלי, ד"ר תהאני שיח' סקר, פרופ' רביע עאסלה, פרופ' ארי פולצ'ק, פרופ' גיא בן סימון



70

מהפכה ביולוגית ודיגיטלית ברפואה והאתגרים לקובעי המדיניות



50

השתתפויות עצמיות במימון תרופות - מה הן החלופות למימון?



18

מדיניות ה-MFN של ממעל טראמפ והאם אכן תשפיע על מחירי התרופות

תמונת השער: Shutterstock
צילומי אילוסטרציה: Shutterstock

אונקולוגיה

86 < אמיבנטמאב ולזרטיניב: טיפול קו ראשון בסרטן ריאות מסוג תאים לא קטנים חיובי למוטציה ב־EGFR
 ראיון עם פרופ' אלונה זר

88 < אוסימרטניב לטיפול באוכלוסיית חולים ייחודית עם סרטן ריאות NSCLC ומוטציה ב־EGFR
 ראיון עם ד"ר דיימיאן אורבן

90 < אייטובבי (אינבוליסיב) בסרטן שד גרורתי מסוג HR+/HER2- עם מוטציה ב־PIK3CA
 ראיון עם פרופ' שני פאלוך-שמעון

93 < פמברוליזומאב לטיפול בסרטני ראשי צוואר מתקדמים מקומית
 ראיון עם ד"ר ענבר פינקל

אורואונקולוגיה

95 < טיפול ב־Lutetium-PSMA (Pluvicto) בסרטן ערמונית גרורתי (mCRPC) למיד לסירוס
 ראיון עם ד"ר מיכל צרפתי

אנדוקרינולוגיה

98 < רומוסוזומאב לטיפול באוסטאופורוזיס
 ראיון עם ד"ר ונסה רואש

בריאות האישה

100 < ואוזה (Veoza) - פריצת דרך טיפולית לא הורמונלית לגיל המעבר
 פרופ' יואב פלד

המטואונקולוגיה

104 < אסימיניב (Asciminib) כטיפול בקו מוקדם בחולי CML
 ראיון עם ד"ר יוליה וולצ'ק

108 < גלופיטמאב בשילוב עם GemOx לטיפול ב־DLBCL מקו שני
 ראיון עם ד"ר אברהם אביגדור

112 < טיפול מוכוון מטרה בחולים עם IDH1 mutated AML
 ד"ר צביקה פורגס

המטולוגיה

114 < ממצאי מחקר: ECHO טיפול קו ראשון ב־Bendamustine + Rituximab + Acalabrutinib בלימפומה של תאי מעטפת
 ד"ר שמרית רינגשלטיין

מחלות נדירות

118 < טיפול מושכל, מבוסס ידע הפגם הגנטי, במחלות מולדות של מערכת החיסון - Leniolisib (Joenja®)
 לחולי APDS כדוגמה
 פרופ' רז סומך

מחלות נירומוסקולריות

122 < טיפול ב־Efgartigimod PH20 בחולי CIDP מבוגרים שאינם יציבים על סטרואידים ו־IVIg
 ראיון עם פרופ' אלון אברהם

מיאלומה

124 < ה־Comeback של בלנטמאב מפודוטין לטיפול במיאלומה נשנית
 פרופ' יעל כהן

נירולוגיה

128 < ניפוקלימאב (IMAAVY): טיפול חדש למיאסטניה גראביס מפושטת עם נוגדני Ach ו־MusK חיוביים
 ראיון עם ד"ר שחר שלי

130 < טיפול ב־ALS עם מוטציית SOD 1
 ראיון עם ד"ר תהאני שיח' סקך

קרדילוגיה

132 < Amvuttra (Vutrisiran) לטיפול בעמילואידוזיס טרנסטרטין לבבי (ATTR-CM)
 ראיון עם פרופ' רביע עאסלה

ראומטולוגיה

136 < טיפול באופאדסיטיניב (Upadacitinib) בדלקת עורקים של תאי ענק (GCA)
 פרופ' ארי פולצ'ק

רפואת עיניים

140 < טפרוטומאב (טפזה) לטיפול במחלת תריס עינית (TED)
 ראיון עם פרופ' גיא בן סימון

מועמדות לסל

143 < 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.

לרכישה בבתי מרקחת
של מכבי, פרטיים
ורשתות הפארם

**VEOZA**TM
fezolinetant

חדש - עכשיו במכבי



FIGHT *the* FIRE WITH NON-HORMONAL VEOZA

VEOZA (fezolinetant) is indicated for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS)^{*} associated with menopause.¹

NON-HORMONAL



First-in-class selective neurokinin 3 (NK3) receptor antagonist to be licensed^{1,2}



Evaluated for safety **over 52 weeks**¹



VEOZA met all primary endpoints within the SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 Phase 3 trials¹



Once-daily oral dosing with VEOZA 45 mg¹



VEOZA sustained efficacy over 52 weeks^{1,3,4}

Now you can prescribe once-daily oral VEOZA for your eligible patients

^{*}VMS are also known as hot flushes and night sweats.⁵ Hot flushes are also known as hot flashes.² NK3: neurokinin 3, VMS: vasomotor symptoms.

References: 1. VEOZA Summary of Product Characteristics. 2. Depypere H, et al. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(7):681–694. 3. Lederman S, et al. *Lancet*. 2023;401(10382):1091–1102. 4. Johnson KA, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981–1997. 5. Thurston RC. Vasomotor symptoms. In: Crandall CJ, et al. eds. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 6th ed. Pepper Pike, OH: The North American Menopause Society. 2019:43–55.

Full Prescribing Information:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/medDetails/176%2065%2037787%2099>

VEOZA 45 mg (Fezolinetant) 45 mg film coated tablets 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: June 2024

Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.

©2025 Astellas Pharma Ltd. All rights reserved. Astellas Pharma International B.V.

Ha' Melacha 21 Rosh Ha Ayin, Israel, Tel: +972 3 750 1166

MAT-IL-VEO-2025-00011 (7/2025)

astellas



קוראות וקוראים יקרים,



אנו שמחים להציג בפניכם את הגיליון ה-13 של "מדיק - עדכון סל השירותים". דבר העורך נכתב ימים אחדים לאחר חזרתם של השבויים החיים וחלק מהחטופים החללים

מרצועת עזה, בעודנו מייחלים ומצפים בכליון עיניים לשובם של הנותרים.

מאז אירועי שבעה באוקטובר 2023 והמלחמה המתמשכת בחזיתות השונות, מערכת הבריאות בישראל הוכיחה חוסן, מקצועיות ועמידות תפעולית מרשימה בתנאי חירום ממושכים. היא טיפלה באלפי פצועים, תוך המשך מתן שירותים רפואיים שוטפים - הישג מרשים נוסף לאחר ההתמודדות המוצלחת עם מגיפת הקורונה העולמית. המלחמה הארוכה גבתה מחיר כבד גם בתחום הנפשי. הביקוש לשירותי בריאות הנפש עלה באופן דרמטי - תחום שהיה נתון למצוקה גם בימי שגרה.

משרד הבריאות, קופות החולים וגורמים רבים אחרים משקיעים מאמצים רבים כדי לתת מענה לצרכים הגוברים. בין היתר, משרד

הבריאות פרסם מבחני תמיכה לקופות החולים, הכוללים הרחבת השירותים המרפאתיים והגדלת מצבת כוח האדם בתחום. בישיבת הממשלה מיום 19 באוקטובר 2025 הוחלט גם להגדיל את עלות סל שירותי הבריאות ב-366 מיליון שקל בשנת 2025 וכן 175 מיליון שקל נוספים בשנת 2026 לשם שיפור שירותי בריאות הנפש המסופקים באמצעות בתי החולים

הציבוריים לקופות החולים (משרד הבריאות, 19/10/25). אולם, לצד תקציבים אלה, צוואר הבקבוק המרכזי נותר מחסור חמור באנשי מקצוע בתחום בריאות הנפש, שאינו מאפשר לתת מענה מלא לביקוש ההולך וגדל - אתגר שעתיד להחריף בשנים הקרובות.

לאחר פרישת ש"ס מהממשלה, התפטר השר אוריאל בוסו מתפקידו כשר הבריאות, והשר חיים כץ מונה לממלא מקום שר הבריאות. על פי חוק יסוד הממשלה, כהונתו של ממלא מקום שר מוגבלת לשלושה חודשים ובתום התקופה נדרש מינוי קבוע. ואכן, בישיבת הממשלה מיום 19 באוקטובר 2025 הוחלט למנות את השר חיים כץ לשר הבריאות ולשר הרווחה והביטחון החברתי, נוסף על תפקידיו כשר התיירות ושר הבינוי והשיכון.

משרד הבריאות הוא מהחשובים והמורכבים בממשלה והוא נדרש להתמודד עם אתגרים מערכתיים רחבי היקף. לפיכך, כהונתו של שר

אחד בארבעה משרדים בעת ובעונה אחת מעלה שאלות כבדות משקל באשר ליכולת ההובלה והניהול של מערכת הבריאות. ראוי כי למשרד הבריאות ולציבור בישראל יעמוד שר במשרה מלאה, שיקדיש את מלוא זמנו, מרצו ותשומת לבו לקידום שירותי הבריאות ולחיזוק המערכת כולה.

הוועדה הציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות

הוועדה הציבורית להרחבת סל שירותי הבריאות (ועדת הסל) ממונה מדי שנה על ידי שרי הבריאות והאוצר. באופן מסורתי, דיוני הוועדה נפתחים סמוך לאחר חגי תשרי ואמורים להסתיים לקראת סוף השנה הקלנדרית, כך שכבר בראשית השנה שלאחר מכן - במקרה זה, תחילת שנת 2026 - קופות החולים תוכלנה לספק למבוטחים את התרופות, הטכנולוגיות והשירותים האחרים שנוספו לעדכון הסל.

עם זאת, כפי שציינתי גם בגיליון הקודם של עיתון זה, בשנים האחרונות נרשמים עיכובים משמעותיים בלוחות הזמנים, בעיקר בשל מינוי מאוחר של הוועדה. כך לדוגמה, המלצות הוועדה לשנת 2025 פורסמו רק ב-6 בפברואר 2025 והוזר מנכ"ל משרד הבריאות

כהונתו של השר כץ בארבעה משרדים בעת ובעונה אחת מעלה שאלות כבדות משקל באשר ליכולת ההובלה והניהול של מערכת הבריאות. ראוי כי למשרד הבריאות ולציבור בישראל יעמוד שר במשרה מלאה, שיקדיש את מלוא זמנו, מרצו ותשומת לבו לקידום שירותי הבריאות ולחיזוק המערכת כולה



בנושא הרחבת הסל יצא רק ב-19 בפברואר 2025, זאת על אף דיונים אינטנסיביים של ועדת הסל שהחלו כבר בתחילת נובמבר 2024 ונערכו בקצב מואץ ובמספר רב של ישיבות על מנת לנסות ולעמוד בלוח הזמנים הקצר.

נכון לסוף אוקטובר 2025, הוועדה הציבורית לשנת 2026 שוב לא מונתה במועד, וצפוי כי בישיבת הממשלה שתתקיים ב-26

באוקטובר 2025 תדון הממשלה בשינוי בהרכב הוועדה. על פי ההצעה שתובא לדיון, יתווסף נציג ציבור נוסף לוועדה, בדומה להחלטה משנה שעברה, כך שימונו ממישה נציגי ציבור במקום ארבעה כמקובל. ברברי ההסבר להצעת המחליטים נכתב: "ועדת סל הבריאות היא ועדה מייצגת שמטרתה לשקף את מכלול האינטרסים הציבוריים. לנוכח השפעות המלחמה, יש רצון להגדיל את הייצוג הציבורי בוועדה". עוד נכתב בהצעה כי "בהינתן שאין שר בריאות, ההצעה מוגשת על ידי ראש הממשלה. בהיעדר השר לא נערך תיאום עימו, אך ההצעה תואמה עם מנכ"ל משרד הבריאות וגורמי המקצוע". הערה זו, על היעדרו של שר בריאות מכהן במשרה מלאה, אינה רק הערת אגב והיא מדגישה את החשיבות הרבה של הנהגה יציבה וברורה במשרד הבריאות, לא רק לצורך מינוי ועדת הסל אלא גם לשם קביעת סדרי עדיפויות ויישום מדיניות מערכתית לטובת בריאות הציבור בישראל.



השר חיים כץ. צילום: יהונתן סינדל/ פלאש 90

הדיון על תקציב עדכון סל השירותים לשנת 2026

נכון לכתיבת שורות אלו, קיימת עדיין אי בהירות לגבי גובה התקציב שיוקצה לעדכון הסל וברקע יש חשש כבר, בין השאר בעקבות פרישת ש"ס מהממשלה, מקיצוץ התוספת השנתית מ-650 מיליון שקל ל-550 מיליון. לאחרונה פורסם כי פרופ' אסנת לוקסנבורג, ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר במשרד הבריאות, אמרה בתדריך לכתבים כי "משרד הבריאות פועל אל מול משרד האוצר להבטיח שהתוספת לשנת 2026 לא תפחת מהתוספות של השנים האחרונות".

לעדכון סל השירותים לשנת 2026 הוגשו השנה 568 תרופות חדשות או התוויות נוספות לתרופות הנכללות בסל ורק 36 טכנולוגיות שאינן תרופות. במרבית הטכנולוגיות שאינן תרופות הבקשות השנה הן להרחבה מעבר להתוויה הקיימת בסל. כך לדוגמה, הבקשה להרחיב את הזכאות למשקפי ראייה לילדים עד גיל 10 (הזכאות בסל היא עד גיל 7). בקשה נוספת היא בקשה להרחבת הזכאות לבריכת סקר לגילוי מוקדם של סרטן הריאה באוכלוסייה בסיכון באמצעות בדיקת CT במינון קרינה נמוך. הזכאות בסל היא לגילאי 65-74 והבקשה השנה היא להרחיב את מימון הבריכה גם לגילאי 50-65.

ומאמרו של ד"ר שגב שני) עוסקים ביוזמת "האומה המועדפת" ומחירי התרופות בעולם ובישראל. הצו הנשיאותי מחדש מאי 2025 מייצג אולי את הניסיון השאפתני ביותר של הממשל האמריקאי לטפל בפער המשמעותי הקיים בין מחירי תרופות המרשם בארה"ב למחירים של אותן תרופות במדינות מפותחות אחרות בעולם, ובכלל זה ישראל. מחברי שני המאמרים סבורים כי קיים חשש לעלייה במחירי תרופות המרשם בישראל ורחיית ההשקה של תרופות חדשות ומכאן השפעה של זמינות ונגישות של תרופות חדשות לחולים בישראל.

מוקדם עדיין לדעת מה תהיה השפעת יוזמת האומה המועדפת על מחירי התרופות בארה"ב והאם חברות התרופות יבחרו להפחית את מחירי המוצרים באופן וולונטרי. חברת Pfizer האמריקאית הודיעה לאחרונה על הפחתה במחירי התרופות (The Guardian, 30/9/25). עם זאת, נראה שלחצים כבדים מצד חברות התרופות האמריקאיות וקשיים רגולטוריים אחרים יצמצמו את השפעת המדיניות על מחירי התרופות.

במאמר דעה שפורסם לאחרונה (Chen LG, 2025) טוען המחבר כי למדיניות של פיקוח מחירים ממשלתי, כגון חוק הפחתת האינפלציה (Inflation Reduction Act – IRA) יש מגבלות רבות. נראה כי הרחבת השימוש בתרופות גנריות ותרופות ביוסימילאר היא הדרך המוכחת ביותר להפחתת

עלויות משמעותיות של הוצאה על תרופות. ואכן, במאמרם בגיליון זה של ד"ר מיכל הירש-וקסברג, מג' אילנה וייס, מגר' מירי טריינין, קלוד הגיג ומגר' אלי מרום ממשרד הבריאות, נסקרת ההשפעה של רישום תרופות ביוסימילאר על מחירי התרופות הביולוגיות בישראל. המחברים מראים נתונים המצביעים על הפחתה משמעותית (כ-40%-55%) במחירי המחירון של תכשירי המקור הביולוגיים לאורך העשור האחרון בעקבות רישום והכנסה של תכשירי ביוסימילאר לשוקים.

הנגשת תרופות למטופלים ואי שוויון

נקודה חשובה במאמרם של ד"ר הירש-וקסברג וחב' מתייחסת לשרשרת האספקה של תרופות. המחברים מציינים כי "בשוק שבו קיים יצרן יחיד המשווק תכשיר ביולוגי מקורי, קיימת בו תלות גבוהה, כך שכל תקלה בייצור או עיכוב במשלוחים עלולים לגרום לחוסר זמינות של התכשיר, המשפיע ישירות על הטיפול בחולים. כניסתם של מספר יצרני ביוסימילאר מאפשרת להבטיח המשכיות אספקה טובה יותר".

עם זאת, באותה כתבה מצוטט גורם ממשרד האוצר שטען כי "המציאות היא שבמערכות כמו מערכת הבריאות, אין גבול לצרכים. זה לא שיש שלב שבו ניתן להגיד שזה מספיק – תמיד יהיה משהו שלא נכנס ומישהו שלא קיבל את התרופה שרצה שתיכנס. מצד שני, סל התרופות הישראלי הוא רחב מאוד, מהרחבים בעולם. אנחנו לא בתחושה שתוספת ריאלית של 550 מיליון שקל בתקופת מלחמה זה נורא, ולאורך השנים לא ראינו שתרופות אקוטיות באמת נשארות בחוץ" (ynet, 31/8/25).

בריון בוועדת הבריאות של הכנסת, ד"ר טל מורנגשטיין, ראש האגף להערכת טכנולוגיות בסל הבריאות, ציינה כי "אותם 650 מיליון שקלים, שהם 550 מיליון ועוד תוספת ש"ס הביאו של 100 מיליון שקלים, זה הבסיס לסל התרופות. הצרכים המרובים. כל שנה אנחנו מגיעים לישורת האחרונה עם תרופות בסכום 2.5 מיליארד שקלים ומצטמצמים

ל-650 מיליון. יש גידול דמוגרפי בישראל, יש יותר תחלואה כרונית ואונקולוגיה, יש פריצות דרך רבות, אפילו עם פוטנציאל לריפוי סרטן. אנו מרבירים על תרופות שמשפרות באופן משמעותי את חי החולים... אין וואקום. אם המדינה לא תממן, זה הולך דרך ביטוחים פרטיים שמחמירים את תנאייהם וזה גורם לאי שוויון. ברור לנו כמה הכסף הזה הוא נחוץ ובלעדיו העבודה של הסל הרבה יותר מורכבת וסבוכה" ("ישראל היום", 9/9/25).

לא ניתן אלא לצפות ולראות מה

יהיה תקציב עדכון הסל השנה ולא מן הנמנע כי ועדת הסל תתחיל את דיוניה ללא ודאות לגבי היקף התקציב העומד לרשותה.

הגידול במחירי התרופות ונסינות להפחתת מחיר והכלת עלויות

גיליון זה כולל 11 מאמרים מרתקים. המאמר הפותח של אריקה פאר בגיליון זה עוסק בהרחבה בסיבות לעלייה המתמדת במחירי התרופות ובהוצאה לתרופות בעולם. נתונים של חברת IQVIA בר"ח שפורסם לאחרונה מציגים תחזית של עלייה מתמדת של 5%-8% לשנה, כאשר ההוצאה השנתית העולמית על תרופות צפויה להגיע בשנת 2029 לכ-2.4 טריליון דולר. הגידול המתמיד בהוצאה לתרופות מחייב את קובעי המדיניות במערכות בריאות רבות לתכנן צעדים להכלת ההוצאה על תרופות.

אחד מצעדי המדיניות האגרסיביים בשנים האחרונות הוא הניסיון להפחית משמעותית את מחירי תרופות המרשם בארה"ב. שניים מהמאמרים (מאמרים של ד"ר אריאל המרמן ועו"ד יואל ליפשיץ

הצו הנשיאותי מחדש מאי 2025 מייצג אולי את הניסיון השאפתני ביותר של הממשל האמריקאי



לטפל בפער המשמעותי הקיים בין מחירי תרופות המרשם בארה"ב למחירים של אותן תרופות במדינות מפותחות אחרות בעולם, ובכלל זה ישראל. קיים חשש לעלייה במחירי תרופות חדשות ומכאן השפעה של זמינות ונגישות של תרופות חדשות לחולים בארץ

בתחום השימוש ב-AI ברפואה. הרגולציה יכולה להיות רגולציה "חונקת" שתגביל מאוד את השימוש בכלי בינה מלאכותית או רגולציה מאפשרת, שעלולה להוביל לוואקום רגולטורי ולפגיעה אפשרית במטופלים. נראה שישראל צועדת בנתיב פרגמטי השואף לאזן בין הצורך הקריטי בהגנה על המטופלים לבין ההכרח הקיומי לאמץ את חדשנות המחר.

חדשנות ברפואה ופיתוח טכנולוגיות חדשות

שני המאמרים האחרונים בגיליון זה עוסקים בפיתוחים רפואיים בשנים האחרונות והשפעתם על מערכת הבריאות ופיתוח טכנולוגיות על ידי חברות סטרטאפ בישראל. אביב יאן מתאר את היכולות החדשות בתחום הגנטיקה והאבחון שיסיטו, ככל הנראה, את הרפואה מרפואה מגיבה למניעה ראשונית של מחלות לפי התפרצותן. התפתחויות אלו יחד עם שילוב בינה מלאכותית מאתגרות את התפישות הקיימות במערכת הבריאות ומצריכות חשיבה יצירתית שתאפשר את הנגשתן של היכולות החדשות לכלל המטופלים. לסיום, מאמרו השני של אביב יאן עוסק בפיתוח טכנולוגיות על ידי חברות ישראליות, תוך מתן דוגמאות של חברות וטכנולוגיות משמעותיות שכבר הביאו לשינוי בתהליך האבחון והטיפול במערכת הבריאות.

אני מאחל לכם קריאה מהנה ובשורות טובות,

פרופ' דן גרינברג

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

מקורות:

1. אור הדר. "תרופות בקרב על הסל – ההמלצות והאזהרה: יש חולי סרטן שלא יטופלו" ynet, 31.8.25, www.ynet.co.il/health/article/ryrr311zcx
2. בן יון, ג., ודיוביץ', נ. & קידר, נ. (אוגוסט 2025), העלאת ההשתתפות העצמית ברכישת תרופות ושירותים הכלולים בסל הבריאות: ניתוח טיוטת הצו בנושא והצעות חלופיות (נייר מדיניות מס' 06.2025). מרכז טאוב לחקר המדיניות החברתית בישראל הודעת מזכיר הממשלה בתום ישיבת הממשלה מיום 19 באוקטובר 2025 www.gov.il/he/pages/govmes211025
3. מיטל יסעור בית אור. "כסף לאומן יש אבל לחיי אדם אין?", הדיון קורע הלב בכנסת על הקיצוץ בסל התרופות, "ישראל היום", 9.9.25 www.israelhayom.co.il/health/article/18814676
4. משרד הבריאות. משרד הבריאות ממשיך בקידום התכנית הלאומית לבריאות הנפש: שיפור משמעותי בתנאי האשפוז ובתמריצים לשירותי הקהילה www.gov.il/he/pages/19102025-02
5. Chen, L. J. (2025). Alternatives to government-imposed price controls to lower US drug prices. JAMA Health Forum, 6(10), e255744.
6. Pfizer agrees to offer discounted drugs through new federal website, Trump announces. The Guardian, September 30, 2025. www.theguardian.com/us-news/2025/sep/30/trump-pfizer-drug-prices

בגיליון מדיק ערכון סל השירותים לשנת 2024, לאחר שוך מגיפת הקורונה ותחילתה של מלחמת חרבות ברזל, עסקנו לראשונה בסוגיית שרשראות האספקה של תרופות וציוד רפואי. ד"ר נעה טריקי וד"ר שגב שני סוקרים במאמרם את הסיבות האפשריות לבעיות בשרשרת האספקה של תרופות וציוד רפואי ומציעים מספר פתרונות אפשריים. בגיליון הנוכחי, פרופ' איל שורצברג סוקר את תופעת מחסורי התרופות (Drug shortages) כאתגר בריאותי עולמי שאינו פוסח גם על מערכת הבריאות בישראל. אתגר זה התעצם בשנים האחרונות ומשפיע על זמינות תרופות חיוניות ועל בטיחות המטופלים.

מאמרם של פרופ' נדב וידוביץ', פרופ' גבי בן נון וניר קירד מציג את נושא ההשתתפויות העצמיות בתרופות בישראל. המאמר מבוסס על נייר מדיניות שהם פרסמו בחודש אוגוסט 2025. למדיניות השתתפות עצמית במחירי תרופות כמה מטרות עיקריות וביניהן צמצום שימוש יתר ולעיתים לא נחוץ בתרופות ואמצעי להגדלת מקורות המימון של מערכת הבריאות הציבורית (למעשה, הסטת חלק מהמימון של תרופות ממימון ציבורי למימון פרטי). החוקרים סבורים כי העלאת ההשתתפות העצמית, למרות מנגנוני ההגנה על אוכלוסיות מסוימות, עלולה להגדיל את תופעת הוויתור על תרופות, להחריף את אי-השוויון במערכת הבריאות ולפגוע בתוצאים הקליניים של מטופלים במחלות כרוניות. ד"ר עומר בן אהרון מתייחס במאמרו לנושא מימון תרופות עם השפעה תקציבית (budget impact) משמעותית בסל שירותי הבריאות. הוא נדרש לסוגיה האם מדינת ישראל יכולה לממן במסגרת סל שירותי הבריאות תרופות לטיפול בהשמנה. התרופות החדשות לטיפול בהשמנה מכוסות בכיטוחים המשלימים של קופות החולים (שב"ץ) בהנחה ניכרת ממחיר המחירון, אבל עדיין עלותן גבוהה והן נגישות רק לאוכלוסיית המבוטחים בשב"ץ, לרוב אוכלוסייה במעמד סוציאקונומי גבוה יחסית.

רגולציה במערכת הבריאות

שני מאמרים בגיליון זה מתייחסים לרגולציה של טכנולוגיות במערכת הבריאות ולחדשנות טכנולוגית. ד"ר נדב שפר מתייחס במאמרו לרגולציה המאפשרת של משרד הבריאות בהקשר של רישום איזורים ומכשור רפואי (אמ"ר), שנועדה לקדם ולשפר את זמני התגובה של אמ"ר ותהליך הרישום במשרד הבריאות. במאמרו הוא טוען, בין השאר, כי רפורמת הרישום המהיר מתעדרת באופן ברור יבוא אמ"ר שאושר ונוסה במדינות אחרות על פני ייצור מקומי.

גם מאמרו של אביהו דוד עוסק בנושא הצובר תאוצה בשנים האחרונות – שימוש בטכנולוגיות בינה מלאכותית (AI) במערכת הבריאות והרגולציה הנדרשת בנושא זה. במאמר מובא ראיון עם פרופ' רן בליצר, סמנכ"ל וראש מערך החדשנות בכללית. רשויות רגולטוריות מרכזיות בעולם פועלות בשנים האחרונות לקביעת מדיניות רגולטורית

הגלולה המדהימה: מדוע מחירי התרופות גבוהים ולא מפסיקים להתייקר?

ממסע פיתוח מפרך ומונופול פטנטים ועד למתווכים נסתרים ושיווק אגרסיבי ❖ צלילת עומק לגורמים שמזניקים את מחירי התרופות והצצה לעתיד שבו טכנולוגיה עשויה להציל אותנו מעצמנו

אריקה פאר



אז היבחרו של דונלד טראמפ לנשיאות ארה"ב, גופי החדשות בישראל מסקרים בהרחבה את יחסיו עם ראש הממשלה בנימין נתניהו, את דעתו בנוגע לחטופים, את תכנית ההגירה מרצון שלו ואת התקיפה המשותפת באיראן. מרי פעם,

מעבר להומור המתבקש, האמירה של טראמפ, עם כל הגיחוך שבה, נוגעת בעצב חשוף וכואב. הוא מתיימר לפתור בעיה מציאותית עד אימה עבור מיליוני בני אדם בארה"ב, עם השלכות רחבות, גם עבורנו בישראל. מחירי התרופות נוסקים ונראה שאם מגמות אלו יימשכו, ייתכן שחלק מהטיפולים מצילי החיים עלולים להפוך לפריבילגיה של עשירים בלבד. איך הגענו למצב הזה ומה עומד מאחורי תגי המחיר השערורייתיים של תרופות מסוימות? התשובה, כמו במקרים רבים, מורכבת משילוב של כלכלה, פוליטיקה, רגולציה וחדשנות מדעית.

ההוצאה על תרופות רק הולכת ועולה

דרו"ח⁽¹⁾ של חברת איקוויא (IQVIA) שפורסם בשנת 2025 ועסק במגמות גלובליות של השימוש בתרופות הדגים עלייה עקבית ויחסית קבועה במחירי התרופות משנת 2015, עלייה שצפויה להימשך עד 2029. לפי הדרו"ח, בשנת 2029 ההוצאה העולמית על תרופות צפויה להגיע לכ-2.4 טריליון דולר, מה שמשקף עלייה שנתית של כ-5%-8%. לפי הדרו"ח, הצמיחה העולמית בהוצאות נובעת בעיקר מעלייה בהוצאה ההולכת ועולה הן על תרופות חדשות והן על תרופות קיימות במדינות המפותחות. לפי אותו דרו"ח, אונקולוגיה, סוכרת והשמנת יתר צפויים להוביל את הצמיחה האבסולוטית בהוצאה העולמית על תרופות עד לשנת 2029, כאשר בתחומי האונקולוגיה והשמנת היתר צפויות שיעורי צמיחה ממוצעים דו-ספרתיים. עד כה, ההוצאות על תרופות לסרטן עומדות על כ-252 מיליארד דולר ברחבי העולם בשנת 2024, והצמיחה בהוצאות עליהן צפויה להוביל על שאר התחומים, אם כי צפויה להאט ולהגיע לסך של 441 מיליארד דולר עד 2029. צמיחת ההוצאות על תרופות אימונולוגיות צפויה להאט ל-3.5%-6.5% עד 2029 כתוצאה מהשפעת הביוסמימילרים (תרופות ביולוגיות שפותחו להיות דומות מאוד, אך לא זהות, לתרופה קיימת, לאחר שתוקף הפטנט שלה פג). צמיחת ההוצאות על סוכרת הואצה גם

בין הכותרות הרציניות וכמעין "אסקפיזם", ערוצי החדשות משדרים לנו כמה "פנינות חוכמה" של הנשיא האמריקאי, שמספקות הפוגה זמנית מהמצב וחיוך על הפנים. באוגוסט 2025 הבלית טראמפ עם פנינה נוספת, כשדיבר במסיבת עיתונאים על התוכנית שלו למאבק בחברות התרופות ובמחירי התרופות: "אתם יודעים, התכנו את מחירי התרופות ב-1,200, 1,300, 1,400, 1,500, אני לא מתכוון ב-50%. אני מתכוון ב-1,500%".



כן בשוקים מפותחים רבים, בין היתר בגלל התרופות ממשפחת האנלוגים ל-GLP-1. ההוצאות העולמיות על תרופות כנגד השמנת יתר צמחו בצורה מואצת בשנתיים האחרונות עקב תרופות חדשות עם פוטנציאל גבוה. בנוסף מציין הדו"ח כי טיפולים חדשים לאלצהיימר וחרדה/ דיכאון צפויים להניע את צמיחת ההוצאות על תרופות בתחום הנורולוגיה.

מהמעבדה ועד למדפי בית המרקח

לצורך הבנת מגמות אלו, חשוב לציין את מחזור חיי התרופה מתחילת הפיתוח ועד השיווק. מסע הפיתוח של תרופה חדשה הוא תהליך ארוך, יקר ומלא סיכונים, הנמשך בממוצע עשר עד 15 שנים. הוא מתחיל במחקר בסיסי במעבדה, שם מדענים בוחנים אלפי תרכובות כימיות כדי לאתר מועמדות פוטנציאליות לטיפול במחלה מסוימת. לאחר שנמצאה מולקולה מבטיחה, היא עוברת שלב של ניסויים פרה-קליניים, לרוב על בעלי חיים, כדי להעריך את בטיחותה ויעילותה הראשונית. רק אם התוצאות מעודדות, התרופה הפוטנציאלית תתקדם לשלב הניסויים הקליניים בבני אדם, המחולק לשלושה שלבים עיקריים. כל שלב הולך וגדל בהיקפו ובוחר אספקטים שונים של התרופה. מטרת המחקרים הקליניים היא לבחון את בטיחות התרופה, המינון האופטימלי, יעילותה מול פלצבו או טיפול קיים, ואת תופעות הלוואי שלה. העלות של תהליך זה אסטרונומית ומוערכת במאות מיליוני דולרים ועד מספר מיליארדי דולר לתרופה. הסיכון הכלכלי הכרוך בכך הוא עצום: על פי הערכות, רק כ-14% מהתרופות שצלחו את הדרך המפרכת של כניסה לשלב הניסויים הקליניים זוכות בסופו של דבר לאישור רגולטורי⁽²⁾.

לאחר שהתרופה צולחת את שלבי הניסויים ומוכיחה את יעילותה ובטיחותה, הדרך עדיין לא תמה. כאן נכנס לתמונה אחד הגורמים המרכזיים בעלות התרופה – הפטנט. עם סיום הפיתוח, חברת התרופות מגישה בקשה לאישור רגולטורי (כמו ה-FDA בארה"ב) ובמקביל רושמת פטנט על התרופה. פטנט

זה מעניק לחברה בלעדיות בשיווק התרופה למשך תקופה מוגבלת, בדרך כלל כ-20 שנה מיום הגשת הבקשה. בתקופה זו, החברה היא היחידה שיכולה לייצר ולמכור את התרופה והיא קובעת את מחירה ללא תחרות. מטרת הפטנט היא לתמריץ חברות להשקיע את ההון והזמן העצומים הנדרשים לפיתוח, מתוך ידיעה שיוכלו להחזיר את השקעתן (שכוללת גם את עלות כל התרופות שנכשלו בדרך) ואף להרוויח. עם פקיעת הפטנט, חברות אחרות רשאיות לייצר גרסאות גנריות של התרופה, מה שמוביל לתחרות ולהורדה דרמטית של המחיר בעשרות אחוזים, כשלאחר מספר שנים המחיר יכול לרדת בשיעור של 80% ויותר⁽³⁾.

כפי שניתן להבין, הליך פיתוח תרופה הוא תהליך יקר. כמובן, חברות התרופות מרוויחות לא מעט כסף, כמו כל עסק, אבל בין אם המחיר מופרו ובין אם לאו, מחירי התרופות הם נגזרת בין היתר של התהליך היקר והארוך, דהיינו כשלונות רבים של תרופות בכל אחד מהשלבים הרבים בתהליך המחקר והפיתוח וגם אחריו, עד לזמן המוגבל שבו לתרופה יש זמן לייצר רווחים מהפטנט, שלאחר פקיעתו הרווחיות נשחקת משמעותית, והתרופה שפותחה במשך שנים רבות ובהשקעה רבה הופכת לנחלת הכלל.

כשהמונפול לא נגמר

ההצדקה הכלכלית המרכזית למחיר הגבוה של תרופה חדשה נשענת, כאמור, על מערכת הפטנטים. הפטנט מעניק לחברה תקופת בלעדיות המאפשרת לה להחזיר את השקעתה העצומה במחקר ופיתוח. אולם, בשנים האחרונות יש תופעה שבה חברות תרופות מנצלות פרצות ואסטרטגיות משפטיות מתוחכמות כדי להאריך את חיי המונפול שלהן הרבה מעבר לתקופת הפטנט המקורית ובכך למנוע תחרות גנרית ולהשאיר את המחירים גבוהים. שתיים מבין האסטרטגיות הבולטות ביותר הן Evergreening (בתרגום חופשי: "ירוק עד") ו-Pay-for-Delay (תשלום על עיכוב).

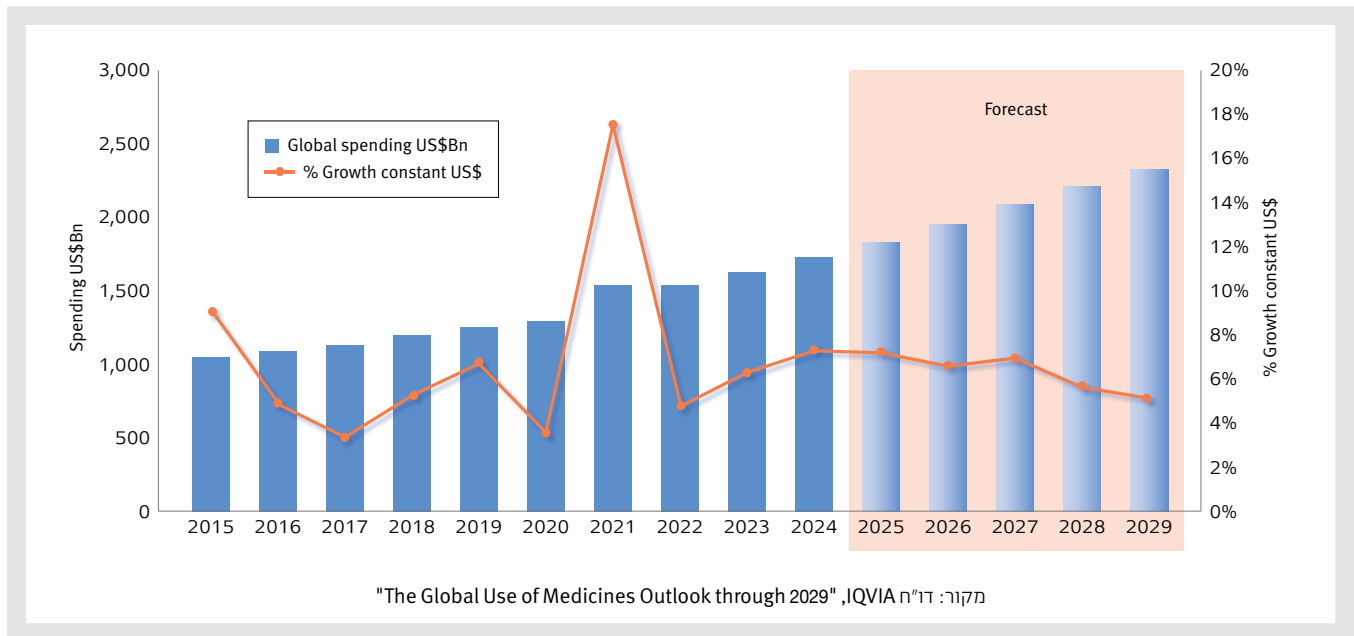
אסטרטגיית Evergreening מתבססת על רישום פטנטים חדשים על שינויים מינוריים בתרופה קיימת, שינויים שלעיתים קרובות

אינם מציעים יתרון טיפולי משמעותי. למשל, חברה יכולה לשנות מעט את הרכבה הכימי של התרופה, לפתח גירסה בשחרור מושהה המאפשרת נטילה פעם ביום במקום פעמיים, או לשלב שתי תרופות ותיקות לכדי גלולה אחת. כל שינוי כזה הופך לבסיס לבקשת פטנט חדשה. אחת הדוגמאות המפורסמות ביותר לכך היא התרופה הומירה (Humira) של חברת AbbVie לטיפול במחלות אוטואימוניות. החברה יצרה סכיב התרופה "סכב פטנטים" של יותר מ-130 פטנטים שונים, שכיסו היבטים רבים של התרופה ותהליך הייצור שלה. מהלך זה הצליח לדרות את כניסת התחרות הבינסימילרית לשוק האמריקאי בשנים רבות ושומר על מעמדה של "הומירה" כאחת מהתרופות הנמכרות בעולם⁽⁴⁾. האסטרטגיה השנייה, Pay-for-Delay, היא אגרסיבית אף יותר. לפי שיטה זו, יצרניות תרופות של תרופות עם פטנט משתמשות ב"הסדרי פטנטים" עם חברות תרופות גנריות, כך שבאמצעות תשלום לאותן חברות, הן מתחייבות לא להביא לשוק חלופות זולות יותר. הסדרי פטנטים אלה חוסמים למעשה כל תחרות, ולפי ה-Federal trade commission, עסקאות אנטי-תחרותיות אלו עולות לצרכנים ולמשלמי המיסים האמריקאיים 3.5 מיליארד דולר בעלויות גבוהות יותר של תרופות מדי שנה⁽⁶⁾.

מעבר לפטנט: המתווכים הנסתרים והשיווק האגרסיבי

אם חשבנו שתהליך הפיתוח והפטנט הם סוף הסיפור, הרי שהם רק ההתחלה. מרגע שתרופה מאושרת, היא נכנסת למערכת מורכבת, במיוחד בארה"ב, שבה שחקנים רבי-עוצמה מוסיפים שכבות של עלויות ומורכבות, הרחק מעיני הציבור.

כך למשל, כשמדברים על השוק האמריקאי, כמה מהשחקנים המרכזיים והפחות מוכרים בזירה הזו הם ה-Pharmacy Benefit Manager (PBM). גופים אלה הם קונגלומרטיים ענקיים, המשמשים כמתווכים, כששלושת הגדולים, CVS Health, Cigna ו-UnitedHealth Group, שולטים בכ-80% מהשוק. שליטה מוחלטת זו באה לאחר שנים של קונסלידציה בשוק,



היקרה שראו בטלוויזיה, גם אם קיימות חלופות ותיקות, זולות ויעילות לא פחות. הביקוש הזה הופך את התרופות למותגים צרכניים ומאפשר לחברות לשמור על מחירים גבוהים בזכות נאמנות למותג, ולא דווקא בזכות יתרון קליני מובהק.

מבט השוואתי לישראל

השאלה המתבקשת היא מדוע המצב בארה"ב כה קיצוני. ייתכן שהתשובה נעוצה בהבדל מהותי: כוח מיקוח. במדינות רבות, מערכת הבריאות הציבורית פועלת כקונה מרכזי אחר המנהל משא ומתן קשוח מול חברות התרופות עבור כלל האוכלוסייה. אם חברה מסרבת להציע מחיר סביר, היא מסתכנת באי-כניסה לשוק של מדינה שלמה. בישראל, המנגנון המרכזי הוא ועדת סל שירותי הבריאות. מדי שנה מוקצבת תוספת תקציב ייעודית להכללת תרופות וטכנולוגיות חדשות בסל הבריאות הממלכתי. הוועדה המורכבת מנציגי קופות החולים, משרדי הבריאות והאוצר, רופאים, ונציגי ציבור בוחנת את התרופות והטכנולוגיות האחרות המועמדות להכללה בסל לא רק לפי יעילותן הרפואית,

בשנים האחרונות חברות תרופות מנצלות פרצות ואסטרטגיות משפטיות מתוחכמות כדי להאריך את חיי המונופול שלהן הרבה מעבר לתקופת הפטנט המקורית ובכך למנוע תחרות גנרית ולהשאיר את מחירי התרופות גבוהים

במקביל, זירה נוספת שופכת שמן על מדורת המחירים: הפרסום הישיר לצרכן (Direct-to-consumer advertising). אם תצפו בטלוויזיה האמריקאית תופצו בפרסומות ססגוניות המבטיחות חיים חדשים וטובים יותר בזכות תרופת מרשם חדשה ומסתיימות תמיד באותה קריאה לפעולה: "שאלו את הרופא שלכם". מיליארדי דולרים מושקעים בשיווק שנועד ליצור ביקוש ישירות אצל המטופלים, שלעתים מגיעים לרופא עם דרישה נחרצת לתרופה

כשבשנת 2012 למשל, שלוש החברות הללו החזיקו "רק" ב-50% מהשוק. על הנייר, תפקידם חיובי: לנהל משא ומתן מול חברות התרופות כדי להשיג הנחות עבור חברות הביטוח ובכך להוזיל עלויות. אלא שהשטן, כמו תמיד, נמצא בפרטים הקטנים.

לפי תחקיר הניו-יורק טיימס⁶⁾, ה-PBMs מנהלים "רשימות תרופות" הקובעות אילו תרופות יכוסו על ידי פוליסת הביטוח. כדי להכניס את התרופה לרשימה הנחשקת, חברות התרופות מציעות ל-PBMs הנחות משמעותיות ממחיר המחירון הרשמי. כאן נוצר פרדוקס הרסני: כדי להציע הנחה גדולה יותר ולהתחרות על מקום ברשימה, חברות התרופות קובעות מחיר מחירון התחלתי גבוה באופן מלאכותי. ההנחות העצומות נשארות לרוב כסוד מסחרי בין יצרנית התרופות ל-PBM והן לא תמיד מגולגלות אל המטופל. לעתים קרובות, ההשתתפות העצמית של המטופל בבית המרקחת נגזרת דווקא ממחיר המחירון המנופח ולא מהמחיר הנמוך שהושג לאחר ההנחה. כך נוצר מצב אבסורדי שבו המטופלים והמדינה מסבסדים מערכת שלמה של מתווכים, ששקיפותה מוטלת בספק.

תמונה 1. פרסומת בטלוויזיה למונג'רו. אם תצפו בטלוויזיה אמריקאית, תופצצו בפרסומות סגנוניות המבטיחות חיים חדשים וטובים יותר בזכות תרופת מרשם חדשה



עבור תרופות, הממשל האמריקאי בראשות דונלד טראמפ נחוש לשנות זאת. הוא הצהיר על מנגנון לפיו מחירי התרופות יהיו דומים למחיר במדינות בעלות תמ"ג לנפש מעל רף מסוים. כיוון שישראל עוברת רף זה, החלטה זו יכולה לגרום לכך שחלק מהחברות יעדיפו שלא למכור תרופות מסוימות בישראל, או להציע מחיר גבוה יותר כדי לא לשחוק ברווחיהן בשוק הבריאות הגדול בעולם, ארה"ב.

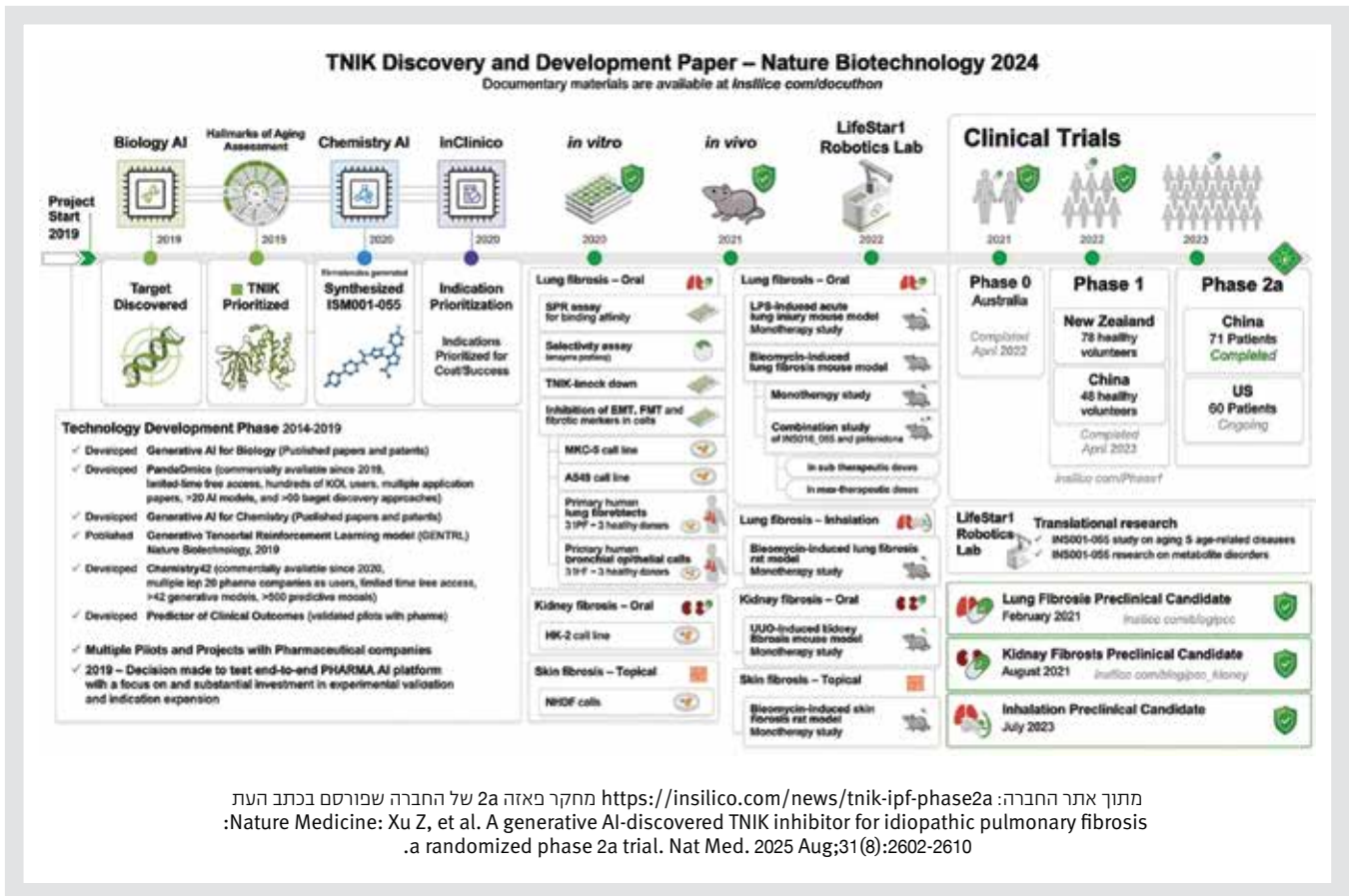
בשנה האחרונה, לאור המלחמה המתמשכת, גם המודל הישראלי עמד למבחן מכיוון אחר. עם תחילת שנת 2025 התעוררה סערה ציבורית סביב הכוונה לערוך את תקרת ההשתתפות העצמית לרכישת תרופות בסל, מסכום של עד 20 שקל ל-23.5 שקל לתרופה. למרות שההשתתפות העצמית ברכש תרופות הוא רק חלק קטן מהמימון של קופות החולים, מטרתה הוא לצמצם ביקוש עודף ותופעה של "אגירת תרופות". ערוך זה נתפש כבלתי רגיש בצל המצב הבטחוני והנטל הכלכלי הכבד המוטל על הציבור, במיוחד על משפחות מילואימניקים ומפונים. הביקורת הציבורית החריפה, יחד עם

כדי להציע הנחה גדולה יותר ולהתחרות על מקום ברשימה, חברות התרופות קובעות מחיר מחירון התחלתי גבוה באופן מלאכותי. ההנחות העצומות נשארות לרוב כסוד מסחרי בין יצרנית התרופות ל-PBM האמריקאי והן לא תמיד מגולגלות אל המטופל



לנהל מאבקים ציבוריים, לגייס תרומות במבצעי התרמה קורעי לב, או למכור את כל רכושם כדי לממן באופן פרטי תרופה שאושרה לשימוש בישראל אך אינה זמינה דרך המערכת הציבורית. בנוסף, המשא ומתן הקשוח והשוק הקטן יחסית עלולים לגרום לחברות תרופות לרחות את השקתם של טיפולים פורצי דרך בישראל או אף לוותר עליה לחלוטין, אם הן מגיעות למסקנה שהמחיר שיוכלו להשיג אינו מצדיק את המאמץ הרגולטורי והלוגיסטי. כך, בעוד שהמודל הישראלי מגן על הציבור מפני מחירים מופרזים, הוא עלול לגבות מחיר בדמות עיכוב בנגישות לחדשנות רפואית עבור חלק מהחולים. באופן מעניין, בעוד שאזרחי ארה"ב משלמים מחירים גבוהים מכל מדינה אחרת

אלא גם לפי העלות והתקציב בנדרש להכללתן בסל. התקציב המוגבל יוצר תחרות עזה בין החברות, שמבינות שכדי להיכנס לסל הישראלי עליהן להציע מחיר ריאלי. המערכת אמנם כואבת ומעוררת ויכוחים ציבוריים נוקבים (שכן לא כל תרופה נכנסת), אך היא מהווה בלם יעיל מפני ניפוח מחירים חסר רסן. מנגד, ייתכן שלמרות יעילותה בריסון מחירים, לשיטה הישראלית יש גם חסרונות: קיצוב והגבלת הגישה לטיפולים חדשים. התקציב המוגבל של סל התרופות מכריח את הוועדה לערוך תיעודף וכתוצאה מכך תרופות וטכנולוגיות חדשניות ויעילות, לעתים אף מצילות חיים, עלולות להיוותר מחוץ לסל. הדבר יוצר מציאות קשה שבה חולים נאלצים



להגדרות צרות יותר כדי לזכות במעמד של תרופה יתומה, או למצוא שימושים נוספים לתרופות אלו לאחר אישורן, ובכך ליהנות מההטבות גם בשווקים גדולים ורווחיים הרבה יותר.

הטיפולים הגנטיים החדשניים מציבים דילמה אתית וכלכלית חדשה. החברות טוענות שהמחיר הגבוה משקף את ה"ערך" העצום של הטיפול – ריפוי מלא ממחלה קטלנית בטיפול אחד, החוסך למערכת הבריאות ולמשפחה עלויות טיפול מתמשכות לאורך שנים. זוהי טענה שיש בה היגיון אך היא פותחת תיבת פנדורה: כיצד מתמחרים חיי אדם? האם רק עשירים או בעלי ביטוחים מקיפים במיוחד יזכו ליהנות מפירות המהפכה המדעית הגדולה ביותר של דורנו?

הגנטיים (gene therapies) והביולוגיים, המגיעים עם תגי מחיר שוברי שיאים של מאות אלפי ואף מיליוני דולרים למטופל. תרופות כמו Zolgensma לטיפול במחלת ניוון שרירים בילדים (spinal muscular atrophy), שמחירה עומד על כשני מיליון דולר לזריקה חד פעמית, מגדירות מחדש את גבולות התמחרות.

כמה מהתרופות היקרות ביותר פותחו תחת "חוק התרופות היתומות" האמריקאי מ-1983. החוק נועד לתמריץ פיתוח תרופות למחלות נדירות (המכונות "מחלות יתום"), שוק קטן שלא היה אטרקטיבי כלכלית לחברות. החוק מעניק לחברות הטבות מס, סיוע רגולטורי ותקופת בלעדיות ארוכה יותר בשוק. הכוונה היתה טובה, אך עם הזמן נוצרו עיוותים. חברות למדו כיצד "לפצל" מחלות נפוצות

לחץ פוליטי, הובילו בסופו של דבר להחלטה של שר הבריאות על הקפאת העלאת המחירים. בהקשר זה, מחקר שערך מכון טאוב בנושא הראה כי למרות המימון הציבורי הנרחב במדינה, עלות הטיפולים גרמה ללא מעט ישראלים להימנע מצריכת שירותי בריאות חיוניים. כך למשל, בשנת 2024 כ-6% מהישראלים ויתרו בגלל המחיר על טיפול רפואי או על תרופת מרשם, כשבקרוב בעלי הכנסה נמוכה שיעור זה גבוה כמעט פי שניים (סביב 12%).

תרופות יתומות וטיפולים פורצי דרך: האם המחיר מאבד כל פרופורציה?

בשנים האחרונות אנו עדים לעלייתם של טיפולים מהפכניים, בעיקר בתחום הטיפולים

והעסקית, המאותתים על כך שהמערכת מתחילה להפנים את חוסר הקיימות של המודל הנוכחי. בארה"ב למשל, נחקק לאחרונה "חוק הפחתת האינפלציה (Inflation Reduction Act – IRA), מהלך היסטורי שמאפשר לראשונה למדיקר (Medicare), תכנית הביטוח הממשלתית, לנהל משא ומתן ישיר על מחיריהן של תרופות מרשם מסוימות. זהו שינוי פרדיגמה במדינה שבה באופן מסורתי נאסר על הממשל הפרדלי להתערב במחירים. אף שההליך הדרגתי וחל רק על מספר מצומצם של תרופות בשלב הראשון, הוא שובר טאבו רב שנים ופותח פתח לכוח קנייה ממשלתי מרוכז, בדומה למודלים הנהוגים בישראל ובאירופה.

המאבק במחירי התרופות המאמירים אינו קרב אבוד. השילוב של מהפכת הבינה המלאכותית המקצרת את זמני הפיתוח, התערבות רגולטורית נחושה יותר, מודלים עסקיים יצירתיים המפרידים בין רווח לנגישות, ולחץ ציבורי בלתי פוסק – כל אלה עשויים לחולל את השינוי המיוחל. הדרך עוד ארוכה ומלאה באינטרסים רבי עוצמה, אך אולי, רק אולי, אנו מתקרבים לעתיד שבו טיפול רפואי מציל חיים לא יהיה מותרות אלא זכות בסיסית ומוחלטת. ●

תמונה 3. מתוך כתבה⁽²⁾ של הגרדיאן הבריטי שכותרתה "זה משחקי הרעב האמיתיים: תרופה מצילת חיים עולה 2 מיליון דולר, אבל לא כל ילד יכול להשיג אותה". בתמונה הילד זאק, הסובל מ-SMA. "למזלו" משפחתו מתגוררת באחת מ-40 המדינות בהן Zolgensma ממומנת על ידי חברות הביטוח או מכוסה על ידי שירותי הבריאות הציבוריים



בפיתוח שבבים ובונה מחשבי-על ופלטפורמות תוכנה ייעודיות, כמו BioNeMo, המאפשרות לחברות פארמה ולסטארטאפים בתחום הביוטק למגף בינה מלאכותית גנרטיבית לתכנון מולקולות חדשות מאפס. לצידן, צומח דור חדש של חברות ביוטק המתמחות בגילוי תרופות באמצעות AI. חברות כמו Insilico Recursion Pharmaceuticals ו-Medicine משתמשות באלגוריתמים כדי לסרוק מיליארדי תרכובות, לנתח נתונים ביולוגיים מורכבים ולזהות מועמדות מבטיחות לתרופות בזמן שיא. Insilico Medicine למשל הצליחה להביא תרופה שזוהתה על ידי AI למחלת ריאות קשה (IPF) לשלב הניסויים הקליניים בתוך פחות משנתיים וחצי – תהליך שבררר כלל אורך כמעט עשור. הצלחות אלו מוכיחות כי ניתן לקצר דרמטית את שלב הגילוי היקר ובכך לערער על אחת ההצדקות המרכזיות למחירים הגבוהים.

בנוסף להתקדמות הטכנולוגית, אנו רואים ניצנים של שינוי גם בזירה הרגולטורית

מבט לעתיד: האם יש אור בקצה המזרקה?

התמונה המצטיירת קודרת, אך היא אינה גזירת גורל. הלחץ הציבורי והפוליטי הגובר מאלץ ממשלות, חברות וגופי בריאות לחפש פתרונות יצירתיים למשבר וגם טכנולוגיה עשויה להיות חלק מהפתרון. בינה מלאכותית (AI) ולמידת מכונה כבר היום מאיצות באופן דרמטי את שלבי הגילוי והפיתוח המוקדמים של תרופות. על ידי ניתוח מאגרי מידע ביולוגיים עצומים, בינה מלאכותית יכולה לזהות מטרות חדשות למחלות ולנבא אילו מולקולות יהיו היעילות והבטוחות ביותר. הפוטנציאל כאן הוא עצום: קיצור משמעותי של לוחות הזמנים לפיתוח והפחתת שיעור הכשלוניות היקר בניסויים הקליניים. אם עלויות המחקר והפיתוח ירדו, הטיעון המרכזי של חברות התרופות למחירים הגבוהים יאבד מכוחו.

מבין אותן חברות טכנולוגיות השואפות לפתור בעיה זו, ניתן למנות גם את ענקית הטכנולוגיה NVIDIA שאינה מסתפקת רק

ספרות

1. The Global Use of Medicines Outlook Through 2029. Jun 26, 2025. IQVIA.
2. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. Biostatistics. 2019 Apr 1;20(2):273-286.
3. Serra-Burriel M, Martín-Bassols N, Perényi G, Vokinger KN. Drug Prices After Patent Expirations in High-Income Countries and Implications for Cost-Effectiveness Analyses. JAMA Health Forum. 2024;5(8):e242530.
4. Campanelli, Gina. 2022. Feeling Evergreen: A Case Study of Humira's Patent Extension Strategies and Retroactive Assessment of Second-Line Patent Validity. Master's thesis, Harvard University Division of Continuing Education.
5. Pay-for-Delay: When Drug Companies Agree Not to Compete. FTC. <https://www.ftc.gov/news-events/topics/competition-enforcement/pay-delay>
6. The Opaque Industry Secretly Inflating Prices for Prescription Drugs. Rebecca Robbins and Reed Abelson. June 21, 2024
7. 'It's a real-life Hunger Games': a lifesaving drug costs \$2m, but not every child can get it. By Hannah Devlin. 5 March, 2022.

העיניים יבשות? הילו-קומוד העפעפיים אדומים? בלפיקס

מוצר חדש
בישראל



משחה לעפעפיים לטיפול בלילה
על בסיס שמן זית מועשר בחמצן פעיל



מגבונים לניקוי עדין של העפעפיים
והריסים עם שמן שומשום מועשר
בחמצן פעיל + אקטואין

יוזמת "האומה המועדפת" של הנשיא טראמפ

המהלך להוזלת מחירי תרופות המרשם בארה"ב: הרקע וההצדקה למודל ה-MFN, התגובות בעד ונגד, ההשפעות הגלובליות וסיכויי המימוש



**ד"ר אריאל המרמן,
עורך יואל ליפשיץ**

מדיסון פארמה



20 במאי 2025 הכריזו הנשיא דונלד טראמפ ומשרד הבריאות האמריקאי (Department of Health & Human Services - HHS)

על חידוש המהלך להוזלת מחירי תרופות המרשם בארה"ב תחת הכותרת: "Delivering Most-Favored-Nation Prescription Drug

"Pricing to American Patients". מטרתה המרכזית של היוזמה היא להביא להפסקת המצב שבו אזרחי ארה"ב משלמים עבור תרופות מחירים גבוהים משמעותית בהשוואה למדינות בעלות עוצמה כלכלית דומה. לפי ההודעה של הממשל האמריקאי, מחירי התרופות יוצמדו למחיר הנמוך ביותר שמשלמות מדינות ה-OECD שהתמ"ג לנפש שלהן הוא לפחות 60% מהתמ"ג לנפש האמריקאי⁽¹⁾.

הנשיא טראמפ הודיע שהפעלת מנגנון ה-MFN להוזלת מחירי התרופות תבוצע בשני שלבים: ■ שלב וולונטרי - חברות התרופות תתבקשנה לאמץ מרצונן את מחיר היעד.

■ שלב רגולטורי - אם לא תושג הסכמה מרצון, יופעלו אמצעים חקיקתיים מחייבים⁽²⁾. יש לציין כי הוחלט שמודל ה-MFN יחול רק על תרופות מקור שאין להן תחליף גנרי או ביוסימילרי בארה"ב.

רקע כלכלי ופוליטי

מחירי התרופות בארה"ב גבוהים באופן חריג - לעתים פי שלושה עד חמישה יותר מדינות מערביות אחרות, ובכך מהווים נטל כבד על המטופלים, המבטחים ומערכת הבריאות באופן כללי. הממשל בארה"ב רואה בכך תופעת free riding של מדינות שנהנות מהשקעות המחקר



הנשיא טראמפ. "יותר מדי אמריקאים מוותרים על תרופות חיוניות בגלל המחיר. זה נגמר עכשיו". צילום: Gage Skidmore

מחירי התרופות בארה"ב גבוהים באופן חריג – לעתים פי שלושה עד חמישה יותר מדינות מערביות אחרות, ובכך מהווים נטל כבד על המטופלים, המבטחים ומערכת הבריאות באופן כללי



האמריקאיות לפיתוח תרופות חדשות, מבלי לממן אותן. לרברי הנשיא טראמפ, "יותר מדי אמריקאים מוותרים על תרופות חיוניות בגלל המחיר. זה נגמר עכשיו".

הצו הנוכחי מבוסס על ניסיון קודם להפעיל מנגנון דומה משנת 2020. ניסיון זה, במהלך כהונתו הראשונה של הנשיא טראמפ, כוון ל-50 התרופות היקרות ביותר הניתנות במסגרת Medicare Part B – תכנית ביטוח וולונטרית לתושבים מעל גיל 65 – אך נחסם בהוראת בית המשפט בשל כשלים פרוצדורליים (היעדר שימוע, חריגה מסמכות ועוד). הצו החדש מנסה לעקוף את המכשולים שעלו בניסיון

ההצדקה למודל ה-MFN

בניגוד לרוב מדינות המערב, בארה"ב אין פיקוח ממשלתי ישיר על מחירי תרופות ולבר מרשימת תרופות מצומצמת מוגדרת, המדינה נמנעת עד כה במרבית המקרים ממשא ומתן מרכזי עם יצרניות התרופות. לפי ממשל טראמפ, הדבר אפשר את תופעת "הפרזיטיות הגלובלית"

הקודם באמצעות קביעת השלב הוולונטרי ושינויים אחרים בנוסח הצו. התכנית הנוכחית של הממשל רחבה הרבה יותר ותקפה בנוסף ל-Medicare גם ל-Medicaid (תכנית הביטוח לתושבים עניים) ולתכניות הביטוח הפרטיות. גם בתוך ה-Medicare אין יותר מגבלה רק לתרופות הניתנות ב-Medicare Part B⁽²⁾.



מונסי, אינדיאנה: סניף וולגריןס, רשת קמעונאית התרופות הגדולה ביותר בארה"ב. אילוסטרציה: שאטרסטוק

תמיכה ציבורית

ארגונים ציבוריים, כמו איגוד הגמלאים האמריקאי AARP, הביעו תמיכה ביוזמה של הנשיא מתוך תקווה להפחתת מחירים עבור הקשישים שנאלצים לעתים לוותר על טיפולים תרופתיים שאינם יכולים להרשות לעצמם. באופן כללי, קיימת תמיכה ציבורית רחבה במהלך להורדת עלויות תרופות המרשם⁽⁶⁾.

התגובות נגד יוזמת ה־MFN

בתעשיית התרופות הביעו כבר התנגדות עזה ליוזמה והיצרניות צפויות להפעיל לובי פוליטי חזק בקונגרס ובסנאט בטענה לפגיעה ברווחיות, בחדשנות ובשוק העבודה האמריקאי. כצפוי, גם היוזמה הנוכחית צפויה להיתקל בהתנגדות משפטית מצד חברות התרופות בטענה לפגיעה בזכויות קניין רוחני ולשימוש לא חוקי במחירים זרים כבסיס לקביעת מחירים בארה"ב.

מנכ"ל PhRMA בארה"ב הצהיר כי "ייבוא מחירים זרים ממדינות סוציאליסטיות יהיה עיסקה גרועה למטופלים ולעובדים אמריקאים". לטענתו מודל ה־MFN יוביל ל"פחות טיפולים ותרופות ויסכן את מאות

בתעשיית התרופות הביעו כבר התנגדות עזה ליוזמה והיצרניות צפויות להפעיל לובי פוליטי חזק בקונגרס ובסנאט בטענה לפגיעה ברווחיות, בחדשנות ובשוק העבודה האמריקאי



Medicaid והמבטחים המסחריים עבור כל התרופות החדשות שייכנסו לשוק.

- מכירה ואספקה ישירה לצרכנים – ביטול עמלות למתווכים.
- דרישה לניהול מו"מ קשוח עם מדינות אחרות להעלאת מחירים, כדי לאפשר הוזלה במחירי התרופות בארה"ב. צוין שמדיניות הסחר של ארה"ב תתמוך במאמץ זה.

בהודעה לעיתונות של הבית הלבן ב־4 באוגוסט 2025 דווח על כך ששתי חברות כבר פנו לממשל לדון בדרכים להפחתה במחירי התרופות⁽⁴⁾.

שבה האזרחים האמריקאים מסכסדים למעשה את שאר העולם. לדברי הממשל, אין זה הוגן שכ־75% מרווחי תעשיית התרופות העולמית מקורם בארה"ב, על אף שארה"ב מונה רק כ־4% מאוכלוסיית העולם⁽³⁾. הצו החדש שואף ליישור מחירים גלובלי כך שצרכנים אמריקאים ישלמו לפי המחירים שבהן התרופות נמכרות במדינות בעלות כלכלה דומה. להערכת הממשל האמריקאי, יישום תמחור MFN יפחית את מחירי התרופות הנוכחיים ב־30% עד 80%⁽¹⁾.

קיצוב השלב הוולונטרי

ב־31 ביולי 2025 נשלחו מטעם הנשיא טראמפ מכתבים ל־17 מנכ"לים של חברות פרמצבטיקה מובילות בטענה שהם לא נענו לדרישותיו הראשונות שפורסמו בחודש מאי להפחתת מחירים מרצון. הנשיא החליט לכן לקצוב זמן להפחתת מחירים – עד 29 בספטמבר 2025 (60 יום) – ואיים בפעולה רגולטורית אם לא ייענו⁽³⁾.

- במכתבו פירט הנשיא ארבע דרישות מרכזיות:
 - אספקת כלל התרופות הקיימות במחיר MFN המוזל למטופלי Medicaid.
 - הבטחת מחירי MFN ל־Medicare,

| | |
|---|---|
| <p>לחץ של חברות התרופות על מדינות ה-OECD הרלבנטיות להשיק תרופות חדשות במחירים גבוהים ולצמצם בהנחות הניתנות כיום למוצרים קיימים, כדי להימנע ממחיר ייחוס נמוך</p> <p>חברת אלי-לילי כבר הזדרזה להודיע ב-14 באוגוסט 2025 שהיא מתכוונת להעלות את מחיר המחירון האנגלי עבור התרופה Tirzepatide (לטיפול בסוכרת ובהשמנה) ב-170%. מחיר זה יהיה רלבנטי עבור כל מי שרוכש את התרופה באופן פרטי⁽⁷⁾</p> <p>Price equalizing – התכנסות מחירים בין מדינות – מודל ה-MFN יצמצם מאוד את האפשרות למתן מחירים שונים בין שווקים</p> | <p>העלאת מחירי התרופות מחוץ לארה"ב</p> |
| <p>חברות התרופות יעדיפו להשיק מוקדם תרופות חדשות במדינות שאינן מהוות מדינות ייחוס (reference) במודל ה-MFN ויעכבו השקה במדינות שיכולות להיות מצוטטות. זאת, בניגוד למצב הקיים שבו חברות התרופות מעדיפות להשיק מהירה במדינות גדולות וחזקות כלכלית</p> <p>מבין מדינות ה-OECD המצוטטות ב-MFN, החברות יעכבו או יימנעו מהשקות במדינות שבהן המחירים נמוכים בדרך כלל מהשאר</p> | <p>עיכובים ושינוי סדר ההשקה העולמי של תרופות</p> |
| <p>יצרנים יבקשו לצאת מהשוק במדינות "זולות" במוצרים קיימים, אם המחיר במדינות אלו עלול לפגוע משמעותית ברווחים הגלובליים של המוצר</p> | <p>משיכת תרופות מהשוק</p> |
| <p>שיטות של מחירים כפולים (Dual pricing) נהוגה כבר כיום במדינות רבות כתגובה מקובלת למדיניות ציטוט המחירים הקיימת במדינות אלו. פרקטיקה זו תקשה על ארה"ב לאתר את ה"מחיר הנמוך ביותר" האמיתי</p> <p>אם ארה"ב תלחץ פוליטית לתמחור שקוף וציבורי במדינות השונות ולא תאפשר תמחור חסוי, הממשלות והחברות יאבדו את הגמישות בתהליך המשא ומתן בהסכמי כניסה לשוק</p> | <p>מעבר לתמחור חסוי (confidential)</p> |
| <p>פוטנציאל הכנסות עולמי נמוך יותר עלול להשפיע על החלטות השקעה במו"פ, במיוחד עבור מוצרים עם עלויות פיתוח גבוהות ואוכלוסיות יעד קטנות, כגון תרופות יתום למחלות נדירות</p> | <p>השפעה שלילית על חדשנות ותמריצי מו"פ</p> |

ובריטניה. יש לציין שאם יוחלט להתחשב בתמ"ג לנפש בערך הנומינלי, ללא ההתאמה של שווי כוח הקנייה, תיוותרנה רק 16 מדינות ברשימה (יורדות המדינות: ניו זילנד, צרפת, איטליה, ספרד, סלובניה דרום קוריאה, יפן, צ'כיה וליטא).

ייחוס מחירי המחירון – המדינות עם המחירים הנמוכים ביותר

עבור כל אחת מהמדינות שנמצאו עומדות ברף ההכללה של ציטוט ה-MFN, ביקשנו לבחון את המחירים עבור 50 תרופות המרשם שהוכתרו כ"נמכרות ביותר בארה"ב בשנת 2024"⁽⁸⁾. מצאנו שהמדינות המובילות במספר התרופות שבהן המחיר היה הנמוך ביותר הן דרום קוריאה, אוסטרליה ויפן. ניתן לצפות לכן שכאשר תופעל מדיניות ה-MFN, מדינות אלו תהיינה הראשונות להיפגע, בין אם דרך עיכובים בהשקה או דרישה להעלאת מחירים משמעותית.

ההשפעה על ישראל

מבין מדינות ה-OECD, גם ישראל נמצאת ברשימת המדינות הפוטנציאליות שמהן <

הממשל האמריקאי מעריך כי יישום תמחור MFN יפחית את מחירי התרופות הנוכחיים ב-30% עד 80%



שתלויות בשוק האמריקאי. כתוצאה מכך, חברות התרופות צפויות לנקוט שורה של צעדים אסטרטגיים כדי לצמצם את השפעות ה-MFN על הרווחיות (טבלה מס' 1)⁽⁶⁾.

מיכוי מדינות ייחוס פוטנציאליות

הממשל האמריקאי לא פרסם עדיין את רשימת מדינות הייחוס באופן רשמי. אם בוחנים את התמ"ג לנפש במדינות ה-OECD לשנת 2024 מותאמים לשווי כוח קנייה (PPP), ניתן להסיק ש-25 מדינות עומדות ברף של 60% מהתמ"ג לנפש האמריקאי; אוסטרליה, אוסטרליה, צרפת, בלגיה, קנדה, צ'כיה, דנמרק, פינלנד, צרפת, גרמניה, איסלנד, אירלנד, ישראל, איטליה, יפן, ליטא, לוקסמבורג, הולנד, ניו זילנד, נורווגיה, סלובניה, דרום קוריאה, ספרד, שוודיה, שווייץ

מיליארי הדולרים שחברותינו מתכננות להשקיע באמריקה ובכך יאיים על מקומות עבודה, יפגע בכלכלה ויהפוך אותנו לתלויים יותר בסין עבור תרופות חדשניות"⁽⁵⁾.

באופן דומה, מנכ"ל BIO (פורום המאגד חברות ביוטכנולוגיה בארה"ב) כינה את ההצעה כ"פגומה משמעותית" וצפה שהיא תהיה "הרסנית לחברות ביוטכנולוגיה קטנות ובינוניות שמהוות מנוע חדשנות משמעותי". לטענתו, "יישום הגישה של מדינות אחרות לאופן שבו הן מעריכות ומשלמות עבור תרופות יעצור השקעות בחברות הביוטק האמריקאיות, יסכן את הגישה לטיפולים היוניים עבור מיליוני מטופלים אמריקאים ויוביל לפחות משרות באמריקה"⁽⁵⁾.

גם בתי החולים ואיגודי הרופאים צפויים להתנגד ליוזמת ה-MFN, שכן ירידה במחירי התרופות עלולה לפגוע במודל ההכנסות שלהם מרישום ומתן התרופות.

השפעות גלובליות צפויות

יישום מדיניות ה-MFN צפוי להביא לירידה ברווחיות של חברות התרופות, בעיקר אלו

- תמחור מבוסס-ערך (Value-based pricing).
- קידום תחרות, עידוד תעשיית הביסמילר.
- אספקה ישירה וביטול מתווכים (pharmacy benefits managers).
- ביטול מודל העמלה לרופאים.
- הפחתת שיעור ההשתתפות העצמית למטופלים בתרופות יקרות.
- שינוי בחוקי הפטנט, שלא יאפשרו הארכה מלאכותית של פטנטים.
- ייעול תהליך רישומי התרופות ב־FDA על ידי הוספת כוח אדם מקצועי למתן מענה לעומס הרב.

סיכום

מדיניות ה־MFN של נשיא ארה"ב דונלד טראמפ נועדה לקדם צדק צרכני ולהפחית עלויות תרופות, אך צפויה להיתקל במאבקים רגולטוריים, משפטיים ופוליטיים. ליישום ה־MFN עלולות להיות השלכות גלובליות נרחבות שתפגענה בחלק ניכר ממדינות ה־OECD ובהן ישראל. בין ההשפעות האפשריות: עליית מחירים, עיכוב בהשקת תרופות חדשות ואף ביטול רישומים של תכשירים ותיקים.

בפועל, ההזלות במחירי התרופות בארה"ב צפויות להיות מתוננות מהציפיות הראשוניות. הפחתה משמעותית תתאפשר רק במסגרת רפורמה מבנית עמוקה בשוק התרופות האמריקאי. גם הרגולטור הישראלי יידרש לבחון מחדש את מודל ציטוט המחירים הנהוג ולשקול אימוץ שיטה שתעלה את מחירי הציטוט, במטרה להבטיח אספקה סדירה ורציפה של תרופות לצרכנים הישראלים. ●

טבלה 2. מדינות עם מחירי תרופות המרעם הנמוכים ביותר, מתוך 50 הנמכרות ביותר בארה"ב ב־2024

| מדינה | תרופות עם המחיר הנמוך ביותר (מתוך 50) | פער ממוצע מול מחירי ארה"ב |
|-------------|---------------------------------------|---------------------------|
| דרום קוריאא | 20 | ↓ 84% |
| אוסטרליה | 10 | ↓ 79% |
| יפן | 5 | ↓ 75% |
| גרמניה | 3 | ↓ 65% |
| צרפת | 3 | ↓ 62% |
| אנגליה | 2 | ↓ 85% |

הרגולטור הישראלי יידרש לבחון מחדש את מודל ציטוט המחירים הנהוג ולשקול אימוץ שיטה שתעלה את מחירי הציטוט, במטרה להבטיח אספקה סדירה ורציפה של תרופות לצרכנים הישראלים



קיימא בעלויות הטיפוליים תרופתיים, נדרשת רפורמה רחבה בהרכבה, שתטפל בנוסף בבעיות השורשיות של מבנה שוק התרופות האמריקאי ותכלול:⁹⁾

- העצמת סמכות משא ומתן ל־Medicare לנהל משא ומתן ישיר על מחירי תרופות.
- אימוץ פרקטיקות של HTA (Health Technology Assessment) ומודלים של

ארה"ב עשויה לשאוב מחירי ייחוס. לצורך קביעת מחירי מקסימום של תרופות, ישראל מיישמת משנת 2001 מנגנון ייחוס מחירים משלה (External Reference Pricing – ERP) ומסתמכת על מחירים רשמיים משבע מדינות אירופאיות. המחיר המקסימלי שנקבע על ידי משרד הבריאות מבוסס כיום על ממוצע שלושת מחירי הסיטונאות הנמוכים ביותר מבין קבוצת מדינות הייחוס הכוללת את אנגליה, גרמניה, הולנד, צרפת, בלגיה, ספרד והונגריה. אם ישראל תימצא כבעלת המחירים הנמוכים עבור מספר משמעותי של תרופות, מבין מדינות ה־OECD המצוטטות ב־MFN, היא עלולה להיפגע מעיכובים בזמינות תרופות ולחצים להעלאת מחירים. למחירי מחירון גבוהים יש השפעה על ההשתתפות העצמית של המטופלים במחיר התרופות, גם אם מחיר הנטו מול קופות החולים (לאחר הנחות והחזורים) לא ישתנה.

סיכויי המימוש

למרות ההתנגדות המשפטית והפוליטית, התמיכה הציבורית הרחבה והעניין האישי של הנשיא טראמפ עשויים להביא ליישום – לפחות חלקי – של מודל ה־MFN. עם זאת, השפעתה הכוללת של הרפורמה על מחירי התרופות בארה"ב צפויה להיות מתונה בשל הסתגלות מהירה של התעשייה ומורכבות השוק. הטיפול הבלעדי של הממשל בסוגיית מחירי התרופות ביחס למדינות אחרות, מבלי לאמץ תהליכי התייעלות הנהוגים כבר במדינות ה־OECD, עלול שלא להביא לתוצאות מספיקות. כדי ליצור שינוי מהותי ובר-

ספרות:

1. U.S. Department of Health and Human Services, May 20, 2025: HHS, CMS Set Most-Favored-Nation Pricing Targets to End Global Free-riding on American Patients. <https://www.hhs.gov/press-room/cms-mfn-lower-us-drug-prices.html>
2. Most Favored Nation (MFN) Drug Pricing Proposal Reintroduced in 2025. <https://medicarenationwide.com/most-favored-nation-mfn-drug-pricing-2025/>
3. The White House, July 31, 2025: President Donald J. Trump Announces Actions to Get Americans the Best Prices in the World for Prescription Drugs. <https://www.whitehouse.gov/fact-sheets/2025/07/fact-sheet-president-donald-j-trump-announces-actions-to-get-americans-the-best-prices-in-the-world-for-prescription-drugs/>
4. The White House, August 4, 2025: President Trump Demands America First Prescription Drug Pricing. <https://www.whitehouse.gov/articles/2025/08/president-trump-demands-america-first-prescription-drug-pricing/>
5. Laura Jozst. HHS Sets Pricing Target for Trump's Most Favored Nation Drug Price Model. AJMC May 20, 2025. <https://www.ajmc.com/view/hhs-sets-pricing-target-for-trump-s-most-favored-nation-drug-price-model>
6. Schaeffer Institute for Public Policy & Government Service. Darius Lakdawalla and Dana Goldman. Most-Favored Nation' Drug Pricing Has Three Significant Problems. April 14, 2025. <https://schaeffer.usc.edu/research/most-favored-nation-drug-pricing-has-three-significant-problems/>
7. Bloomberg: Lilly Raises UK Obesity Shot Price as Trump Pressures Pharma. August 14, 2025. <https://finance.yahoo.com/news/lilly-raises-uk-obesity-shot-150735091.html?guccounter=1>
8. Drug Discovery & Development. Brian Butz. April 4, 2025. 2024's blockbuster: Top 50 drugs by sales. <https://www.drugdiscoverytrends.com/2024s-blockbusters-top-50-pharmaceuticals-by-sales/>
9. The Petrie-Flom Center, Harvard Law School: The Global Risks of America's "Most-Favored-Nation" Drug Pricing Policy. <https://petrieflom.law.harvard.edu/2025/05/22/the-global-risks-of-americas-most-favored-nation-drug-pricing-policy/>



MAVENCLAD[®]
cladribine tablets

Offering people with MS
FREEDOM
from MS-disease burden and
MS-treatment burden²⁻⁷

MAVENCLAD[®] 10mg tablets (cladribine)¹

MAVENCLAD[®] is indicated for the treatment of adult patients with highly active RMS as defined by clinical or imaging features.¹

References: **1.** MAVENCLAD[®] 10mg tablets MOH Approved PI; **2.** Giovannoni G et al. Lancet Neurol 2011; 10:329-37; **3.** Giovannoni G et al. Curr Opin Neurol 2018;31:233-43; **4.** Clavelou P et al. Neurol Ther 2023; 12:1457-76; **5.** De Stefano N et al. CMSC 2024 (DMT01); **6.** Aybar F et al. Int Immunopharmacol 2022;105: 108571; **7.** Jorgensen L[®] et al. Clin Exp Immunol 2020;201:328-40.

IL-MAV-00719

MERCK

BILLING STATEMENT

MAKE CHECKS PAYABLE TO

Family Care Associates
 100 Elm Street
 Arlington, NJ 07040
 TEL: 201-261-5000

ADDRESSED

Marie Jones
 100 Elm Street
 Arlington, NJ 07040

PLEASE CHECK METHOD OF PAYMENT

| | |
|----------------|-----------|
| Card Number | Exp. Date |
| Amount | |
| Signature | |
| Statement Date | 07/31/08 |
| Account No. | |

PAID TO

Family Care Associates
 100 Elm Street
 Arlington, NJ 07040

| DATE | PAYMENT NAME | DESCRIPTION | CHARGE | PAYMENT | ADJUSTMENT | BALANCE |
|----------|--------------|------------------------|--------|---------|------------|---------|
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 100.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 200.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 300.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | 100.00 | | 200.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 300.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 400.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 500.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 600.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 700.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 800.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 900.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1000.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1100.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1200.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1300.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1400.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1500.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1600.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1700.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1800.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 1900.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2000.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2100.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2200.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2300.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2400.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2500.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2600.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2700.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2800.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 2900.00 |
| 07/01/08 | Marie Jones | STATEMENT OF STATEMENT | 100.00 | | | 3000.00 |

Statement Date

STATEMENT OF STATEMENT

מדיניות ה-MFN והשלכותיה על מחירי התרופות בעולם ובישראל

הצו הנשיאותי של האומה המועדפת ביותר (MFN) מייצג את הניסיון השאפתני ביותר של ממשל טראמפ לטפל בפער המתמשך בין מחירי תרופות המרשם בארה"ב ובעולם. כיצד תשפיע מדיניות המכסים של נשיא ארה"ב על מחירי התרופות בישראל?

רקע

הצו הנשיאותי של האומה המועדפת ביותר (MFN) מייצג את הניסיון השאפתני ביותר של ממשל טראמפ לטפל בפער המתמשך בין מחירי תרופות המרשם בארה"ב ובעולם. האמריקאים משלמים כיום הרבה יותר עבור תרופות זהות מאשר מטופלים במדינות מפותחות אחרות, כאשר המחירים בארה"ב גבוהים לעתים קרובות עד פי שלושה ממחיר אותה תרופה במדינות אירופה ואחרות. הצו הנשיאותי קובע מסגרת לפיה יצרני תרופות חייבים להתאים את המחיר שלהם בארה"ב למחירים הנמוכים ביותר המוצעים במדינות מפותחות (OECD) השומרות על תוצר מקומי גולמי לנפש של לפחות 60% מהתמ"ג לנפש בארה"ב.

הצו הנשיאותי קובע גישת יישום רבי-שלבית המתחילה בציות מרצון. תוך 30 יום ממועד חתימת הצו, משרד הבריאות הונחה להעביר יעדי מחיר ספציפיים של MFN ליצרני התרופות. אם היצרנים לא יצליחו להשיג "התקדמות

עו"ד, די"ר ברוקחות שגב שני

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



יישום מדיניות מחירים המבוססת על עקרון "המדינה המועדפת"⁽¹⁾.

בעוד שהמדיניות מבטיחה הפחתה משמעותית בעלויות לצרכנים האמריקאים, היא מציגה אתגרים מורכבים לחדשנות פרמצבטית, יחסי סחר בינלאומיים וגישה גלובלית לתרופות המשתרעות הרבה מעבר לגבולות ארה"ב. אמנם, הצו הנשיאותי עומד בפני מכשולים משפטיים משמעותיים בנוגע לסמכות הממשל הפדרלי ליישם בקרות תמחור גורפות כאלו וייתכן שלא ייושם או ייושם באופן חלקי בלבד. עם זאת, אין ספק שהצו מטלטל את שוק התרופות ועשוי להוביל לשינוי במודל התמחור הבסיסי שלו. מטרת מאמר זה היא לסקור את מדיניות ה-MFN והשלכותיה האפשריות על מחירי התרופות בישראל.

עשיית התרופות מתמודדת עם אי ודאות חסרת תקדים ביחס לתמחור מחירי תרופות במדינות השונות בעקבות הצו הנשיאותי של הנשיא טראמפ ב-12 במאי 2025, שכותרתו "אספקת תמחור תרופות מרשם במדינה המועדפת ביותר (MFN – Most Favored Nation) למטופלים אמריקאים". הנחיה גורפת זו נועדה לבנות מחדש באופן יסודי את אופן תמחור תרופות המרשם בארה"ב על ידי קשירת המחירים המקומיים למחירים הנמוכים ביותר שמשלמות מדינות דומות מבחינה כלכלית. מטרת הצו היא להבטיח כי אזרחי ארה"ב לא ישלמו מחירים גבוהים יותר עבור תרופות מאשר אזרחי מדינות מפותחות אחרות, וזאת באמצעות

משמעותית" לקראת יעדים אלה מצדן, הממשל מאיים במספר צעדי הסלמה: קביעת מחירים על בסיס מחיר בחו"ל, הקלה על יבוא של תרופות מרשם ממדינות מפותחות עם עלויות תרופות נמוכות יותר (יבוא מקביל) ונקיטת צעדים נגד מדינות זרות הנחשבות כמורידות את מחירי התרופות מתחת ל"שווי שוק הוגן". עם זאת, הצו הנשיאותי חסר לוחות זמנים ספציפיים לרוב ההנחיות מעבר לתקופת התקשורת הראשונית של 30 יום, מה שיוצר חוסר ודאות לגבי קצב היישום וסדרי העדיפויות. הממשל לא ציין אילו תרופות יקבלו עדיפות, כיצד תיבנה האכיפה או מה מהווה "התקדמות משמעותית" לקראת יעדי התמחור של MFN.

כאמור, המדיניות גם מציגה מנגנונים חדשים לרכישה ישירה לצרכן במחירי MFN, מה שעשוי לאפשר למטופלים לעקוף את ערוצי ההפצה המסורתיים של תרופות. גישה זו יכולה להועיל במיוחד לחולים עם תכניות בריאות עם השתתפות עצמית גבוהה או כאלה שמשלמים מכיסם עבור תרופות מרשם. הממשל צופה הפחתות מחירים דרמטיות לצרכנים האמריקאים, כאשר הנשיא טראמפ טוען לחיסכון פוטנציאלי של 30%-90% על תרופות ספציפיות.

התנגדותה של תעשיית התרופות למדיניות MFN היתה מהירה ומשמעותית. ארגון PhRMA, המייצג את התעשייה, העריך כי החלת תמחור MFN תביא לפגיעה בתעשייה בסך של כטריליון דולר בעשור הקרוב. עם זאת, התגובות הראשוניות בשווקים הפיננסיים היו רגועות, כאשר מספר אנליסטים טענו כי המדיניות עשויה להיות "יותר בגדר רטוריקה מאשר מדיניות הניתנת ליישום בפועל", בהתחשב במכשולים המשפטיים והמעשיים המשמעותיים ליישום.

השלכות על שוק התרופות בארה"ב ובעולם

מבחינת המסחר הבינלאומי, מדיניות ה-MFN היא חלק בלתי נפרד ממלחמת הסחר שפתח הנשיא טראמפ בתחילת כהונתו במגמה להחזיר את ארה"ב לעליונות כלכלית ולצמצם את

פערי הסחר עם מדינות שונות ברחבי העולם. המטרה של טראמפ במסגרת מדיניות המכסים היא להביא לכך שמאזן היבוא ייצא בין ארה"ב למדינות העולם יחזור להיות מאוזן ולא ימשיך להיות חריצרי.

מדינות שבהן המחירים נמוכים עלולות להתמודד עם לחץ דיפלומטי להעלות את מחירי התרופות שלהן. בעוד שהצו הנשיאותי אינו מחיל ישירות את הוראות MFN על מדינות עם הכנסה נמוכה, הוא יכול לעודד מדינות אחרות עם הכנסה בינונית לאמץ סעיפים דומים, מה שעלול לפרק את ארכיטקטורת התמחור המדרוגת העולמית המאפשרת כיום להבטיח תרופות במחיר סביר למדינות מתפתחות.

מבקרי גישת MFN מעלים מספר חששות עיקריים לגבי הכדאיות הכלכלית שלה והשפעתה על חדשנות פרמצבטית, לרבות העובדה שאינה מתמודדת עם בעיית השורש, שהיא הכשל במבנה מערכת הבריאות בארה"ב: פוטנציאל עקיפת ההוראה - ניתן לעקוף את המדיניות בקלות באמצעות הסדרי הנחות סודיים בין יצרנים לרוכשים במדינות שונות, כך שהמחיר הציבורי יותאם למחיר בארה"ב, בעוד שהמחיר בפועל יהיה נמוך משמעותית. מחירי תרופות בינלאומיים רבים כפופים להסדרי הנחה סודיים שהופכים את גילוי המחיר האמיתי לקשה או בלתי אפשרי. הנחות כאלו נפוצות כבר כיום בשווקים בינלאומיים ועלולות לשמר את פערי המחירים הקיימים תוך יצירת מראית עין של עמידה בדרישות MFN.

מדיניות ה-MFN עשויה להוביל ליצירת ארביטראז' רגולטורי, שבו חברות עשויות לארגן מחדש את פעילותן כדי למזער את החשיפה לדרישות התמחור של MFN תוך שמירה על גישה לשוק. צעדים כאלה יכולים להתבטא בשינויים באתרי ייצור, במבנים תאגידיים או באסטרטגיות כניסה ויציאה משווקים מסוימים.

סיכון יציאה מהשוק - בהתחשב בכך שכ-70% מרווחי התרופות העולמיים מקורם בשוק האמריקאי, יצרנים העומדים בפני בחירה בין הורדות מחירים עמוקות בארה"ב,

או אובדן שווקים בחו"ל בעלי רווחיות נמוכה יותר, עשויים לבחור לצאת לחלוטין מהשווקים הבינלאומיים. תוצאה זו תשאיר את הצרכנים בארה"ב עם מחירים ללא שינוי תוך צמצום הגישה העולמית לתרופות.

השפעה על חדשנות - מודל המחקר והפיתוח עתיר ההון של מגזר התרופות תלוי במידה רבה ברווחיות השוק האמריקאי לפי מודל הסיכון בהון - ככל שהסיכון גבוה יותר, הרווח צריך להיות גבוה יותר אף הוא (High Risk, High profit). הפחתה משמעותית בהכנסות של תעשיית התרופות עלולה להרתיע השקעה בפיתוח מוצרים שרווחיותם כבר לא תהיה ודאית לאור צמצום ההכנסות בשל הורדות המחיר. בטווח הארוך, יפותחו פחות תרופות וייתכן שייזנחו מוצרים שלא יגיעו לדרגת רווחיות מספקת.

ההשפעה הצפויה על מחירי התרופות בישראל

תמחור רמזי (Ramsey Pricing) הוא עיקרון כלכלי שנועד לאזן בין יעילות כלכלית לבין מימון עלויות קבועות של שירותים ציבוריים או מוצרים חיוניים. הוא פותח על ידי הכלכלן פרנק רמזי בשנות ה-20 של המאה ה-20 ומשמש בעיקר בתחומים שבהם יש צורך לממן תשתיות יקרות או מוצרים בעלי ערך חברתי גבוה כגון תחבורה ציבורית, חשמל, מים, ובשנים האחרונות גם תרופות.

תמחור רמזי קובע כי יש לגבות מחירים שונים מקבוצות צרכנים שונות בהתאם לגמישות הביקוש שלהן. כלומר, צרכנים עם ביקוש גמיש יותר, כמו מדינות עניות, ישלמו מחיר נמוך יותר. המטרה היא למקסם את הרווח החברתי הכולל תוך שמירה על כיווי עלויות הייצור והפיתוח ורווחיות חברות התרופות.

בתחום התרופות, תמחור רמזי מאפשר לחברות התרופות לממן את עלויות המחקר והפיתוח של תרופות חדשניות, לשמור על נגישות לתרופות במדינות מתפתחות באמצעות תמחור נמוך יותר ולמנוע פגיעה בחדשנות רפואית, תוך שמירה על רווחיות בשווקים מרכזיים.



אילוסטרציה: גמיני

הנמוך עלול לשמש כנקודת ייחוס למדיניות ה-MFN ולתמחור התרופות בארה"ב. החברות אף עשויות לצמצם את כמות התכשירים שבפיתוח ולהתמקד בפיתוח טיפולים למצבי תחלואה בהם יש נכונות גבוהה יותר לשלם מחיר גבוה בכל השווקים או רווחיות גבוהה מזו הנהוגה כיום. כמוכן, תעשיית התרופות אינה מעוניינת להפחית את שולי הרווחיות שלה (ולמעשה גם בעלי המניות שלה שהם ברובם תאגידים ואזרחים אמריקאים) ולכן סביר שהתעשייה תנקוט באסטרטגיה משולבת לשימור הרווחיות שלה המורכבת מהפחתה מינורית כלשהי במחירי התרופות בארה"ב ובמקביל תתבצע העלאת מחירים בכל המדינות המפותחות הנפולות תחת MFN, לרבות ישראל. ככל הנראה, חברות התרופות יימנעו מהשקה או שיווק של מוצרים במדינות שלא יסכימו להעלות מחירים. ישראל היא שוק קטן יחסית (גודל השוק המקומי מהווה כ-0.2% משוק התרופות העולמי) <

סביר שהתעשייה תנקוט באסטרטגיה משולבת לשימור הרווחיות שלה המורכבת מהפחתה מינורית כלשהי במחירי התרופות בארה"ב ובמקביל תתבצע העלאת מחירים בכל המדינות המפותחות הנפולות תחת MFN, לרבות ישראל



גיאוגרפיים או ארגון מחדש של אסטרטגיות התמחור הגלובליות שלהם. המדיניות מעלה גם שאלות לגבי אסטרטגיות השקת מוצרים והחלטות פיתוח עתידיות. חברות התרופות עשויות לדרחות או לבטל השקות של תרופות חדשות במדינות שבהן המחיר

מדיניות ה-MFN, שמבקשת לקבוע מחירים לפי המחיר הנמוך ביותר במדינות אחרות, סותרת את עקרון רמזי ובהתאם היא עלולה לפגוע בתמחור דיפרנציאלי שמאפשר גישה לתרופות במדינות עניות, להוביל לעליית מחירים גלובלית, כאשר חברות ינסו להימנע מהשפעה של מחירים נמוכים על השוק האמריקאי, ולצמצם את התמריץ לחדשנות אם לא ניתן לגבות מחירים גבוהים בשווקים עם ביקוש קשיח.

בהתאם, במקרה של יישום מלא של מדיניות ה-MFN, חברות תרופות בינלאומיות עומדות בפני החלטות אסטרטגיות קשות. החברות עשויות להיאלץ לבחור בין קבלת הכנסות נמוכות יותר בארה"ב לבין העלאת מחירים בשווקים בינלאומיים כדי לשמור על רווחיות גלובלית. כמה מהיצרנים כבר קוראים במפורש לממשלות אירופה להעלות את מחירי התרופות, בעוד שאחרים עשויים לשקול יציאה משווקים



אילוסטרציה

על תרופות ובהתאם הקיטון הצפוי במספר התכשירים החדשים שייכנסו לסל בכל שנה.

סיכום

תמחור רמזי הוא כלי חשוב לאיזון בין יעילות כלכלית, נגישות וחדשנות. יישומו בתחום התרופות מאפשר גישה רחבה יותר לטיפולים מצילי חיים, אך הוא דורש רגולציה חכמה שתמנע ניצול לרעה ותשמור על שקיפות. יישום מדיניות ה־MFN פוגע בעקרונות רמזי כדי להימנע מפגיעה בגישה הגלובלית לתרופות. לאור חלקה היחסי הוניח של ישראל בשוק התרופות העולמי, יישום מלא או חלקי של מדיניות ה־MFN יביא ככל הנראה לעליית מחירי התרופות בישראל ולצמצום מספר התרופות החדשות שייכללו בסל, כך שבכל מקרה הנגישות לטיפול תרופתי בישראל

● תקטן.

ספרות

1. צו נשיאותי 14297: "אספקת תמחור תרופות מרשם במדינה המועדפת ביותר למטופלים אמריקאים", הבית הלבן, 12 במאי 2025

אפשרות לפתרון נושא התמחור היא ביטול הרישום של התרופות בישראל, כך שלא יהיה להן מחיר מפוקח ואז לכאורה ניתן לקבוע מחירים

שלא ייכנסו תחת מדיניות ה־MFN



ביטול הרישום של התרופות בישראל, כך שלא יהיה להן מחיר מפוקח ואז לכאורה ניתן לקבוע מחירים שלא ייכנסו תחת מדיניות ה־MFN. ביחס לתרופות בסל שהקופות מחויבות לספק (או אם לא תתקיים חובת הרישום), קופות החולים או יבואני תרופות הפועלים מטעמן יוכלו לנסות לייבא את התכשיר ממדינות אחרות במטרה לשמר על מחירים אטרקטיביים יחסית (בהנחה שהמדינות הגדולות באירופה יצליחו לשמר רמת מחירים נמוכה יותר מישראל).

בכל מקרה, הטמעה מלאה של מדיניות ה־MFN תביא לשינוי משמעותי בשוק התרופות הישראלי, הן מבחינת שיטת קביעת המחירים המקומית המבוססת כיום על השוואת מחירים למספר מדינות באירופה וככל הנראה לא ניתן יהיה לשמר אותה, והן מבחינת הגידול בהוצאה

ומזוהה גם היום כשוק של מדינה מפותחת במחירים דומים לאירופה ויכולת תשלום דומה מבחינת רמות שכר ותוצר לאומי גולמי. לפיכך, לישראל כמדינה אין יכולת משא ומתן משמעותית מול חברות התרופות ביחס למחירי התרופות.

בהתאם, תרחיש סביר יותר מאשר ירידת מחירים בארה"ב הוא של דרישה של חברות התרופות לעליית מחירים בשוק המקומי לרמת מחירים דומה לזו שבארה"ב, כך שהמחיר בישראל לא יהווה עילה להפחתת המחיר בארה"ב או לחלופין איום בהפסקת שיווק של תרופות. במצב זה, ממשלת ישראל תצטרך להחליט אם להיאבק בדרישה להעלאת מחיר או להסתכן בפגיעה באיכות שירותי הבריאות בשל אי זמינות של תרופות חיוניות.

אפשרות אחרת לפתרון נושא התמחור היא

העיניים יבשות? הילו-קומוד



סדרת טיפות העיניים המתקדמות HYLO®

ללא חומרים משמרים וללא פוספטים, בבקבוקון COMOD® חדשני, אטום לאוויר, המבטיח מתן מדויק ובטוח של טיפה אחת בכל לחיצה, תוך שמירה סטרילית למשך 6 חודשים.
300 מנות מדודות בכל בקבוקון.



אילוסטרציה: שארטסטוק

האם מדינת ישראל מסוגלת לממן תרופות יקרות לקהל עצום?

מגיפת ההשמנה מציבה את סל שירותי הבריאות בפני אתגרים חדשים: התרופות החדשות להרזיה נמכרות במרבית תכניות השב"ן בהנחה ניכרת, אך הביטוחים המשלימים אינם נגישים כלכלית לחולים במורד הסולם הסוציאקונומי, שזקוקים לתרופות האלו יותר מכל

די"ר עומר בן-אהרון

פוסט־דוקטורנט במחלקה למדיניות ולניהול מערכות בריאות, בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת בן גוריון בנגב; מרצה מן החוץ, בית הספר למנהל עסקים - תכנית BioMed, האוניברסיטה העברית

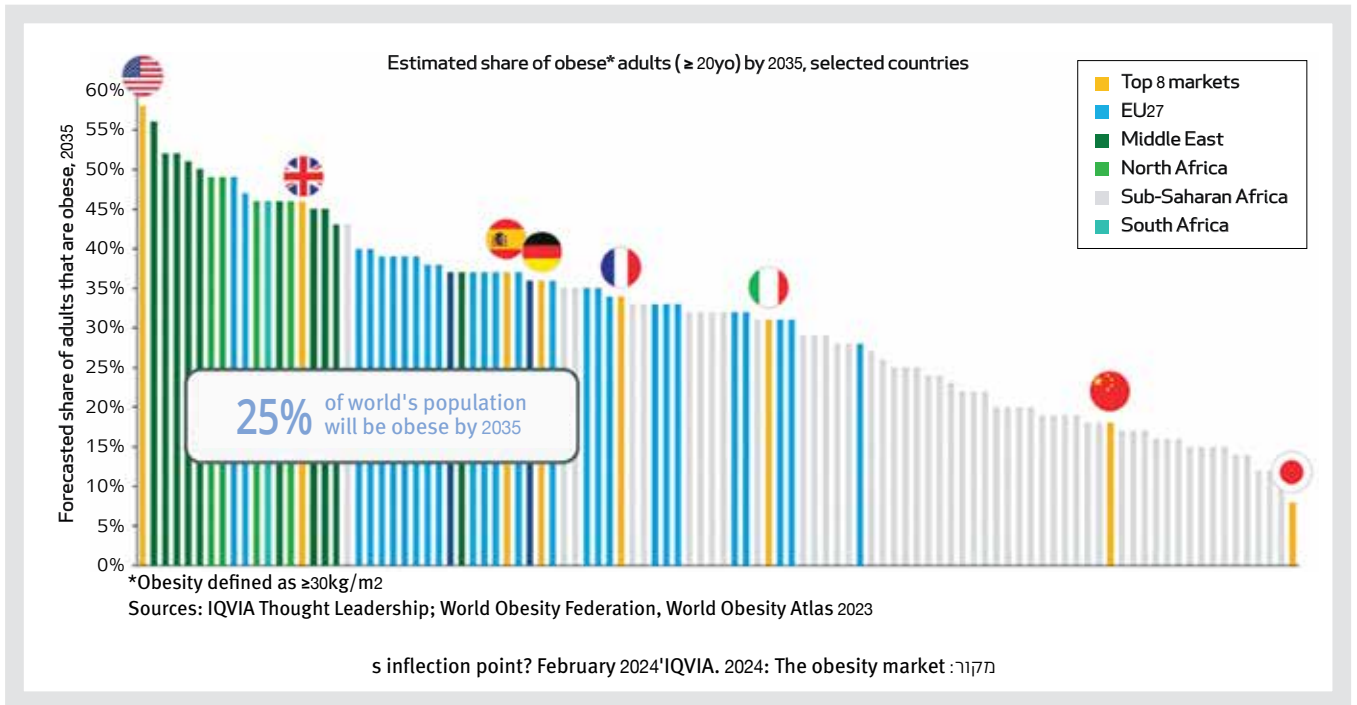
חודש אוגוסט האחרון פרסם ה־FDA הורעה על הרחבת התוויות התרופה Wegovy (בעלת החומר הפעיל semaglutide) לטיפול



במחלת הכבד השומני (או בשמה המדעי MASH (- Metabolic-Associated SteatoHepatitis), מעבר להתוויות הקיימות לטיפול בהשמנת יתר ובאירועים קרדיווסקולריים⁽¹⁾. לפי ההערכות, כ־6% מאוכלוסיית ארה"ב, כ־15 מיליון מטופלים סובלים מ־MASH כאשר שכחותה נמצאת במגמת עלייה. המחלה מתפתחת בעיקר אצל



תמונה 1. שכיחות השמנת יתר ברחבי העולם



העיקרי שלהן כיום הוא טיפול בהשמנה. בחלק מהמקרים ההתוויות הנוספות הן מעולם התוכן הקרדיווסקולרי, שכן הקשר בין השמנה וסוכרת או כבד שומני ידוע ומוכר היטב. במקרים אחרים נמצאה תועלת בתחומים תרפויטיים נוספים פחות טריוויאליים ואינטואיטיביים, כגון מחלות נוירולוגיות ואונקולוגיות.

תרופות זולות למטופלים רבים או תרופות יקרות למחלות נדירות

אחת מהדילמות האוניברסליות הקלאסיות בהכללת טיפולים רפואיים חדשים בסל שירותי בריאות ציבורי מתכתבת עם המשוואה הבסיסית ביותר: כמות חולים X עלות טיפול = תקציב. לאור מגבלת התקציב, שהינה אינהרנטית בכל מערכת ציבורית, נדרשים מקבלי ההחלטות למצוא את נקודת האיזון העדינה, שבמסגרתה בהפשטה גסה ניתן להכליל במסגרת הסל טיפול שעונה על אחד הקריטריונים הבאים:

- מתן מענה למספר רב של חולים, כאשר העלות לחולה בודד היא נמוכה (או לכל

התרופות מהדור החדש לטיפול בהשמנה פוסחות על שני הסעיפים: מצד אחד, המחירים שלהן גבוהים משמעותית בהשוואה למחירי רוב התרופות למחלות כרוניות. מצד שני, מדובר באוכלוסיות גדולות מאוד

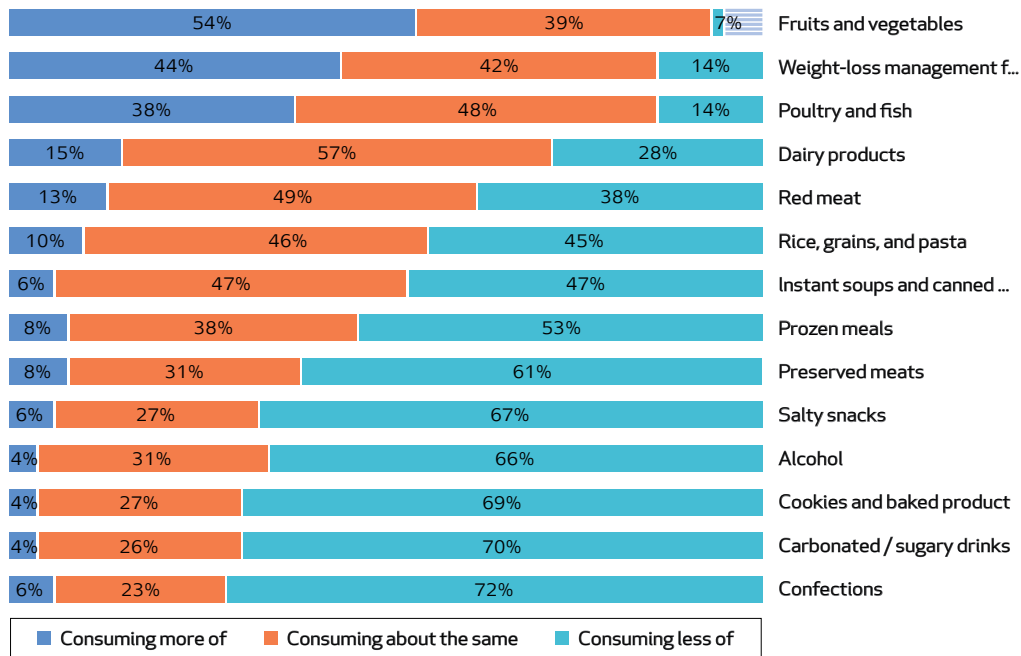


כבר שומני אינו התחלואה הנלווית היחידה הקשורה בהשמנת יתר. השמנה ועודף משקל נקשרות באופן תדיר עם סיבוכים רבים וביניהם סוכרת, יתר לחץ דם, אי ספיקת לב, דום נשימתי בשינה, סרטן ואלצהיימר. כפי שיפורט בהמשך, ההתוויה לטיפול בכבד שומני היא האחרונה בסדרה של התוויות נוספות שאושרו לתרופות המדוברות, אשר פותחו בכלל במקור לטיפול בסוכרת, אם כי השוק

אנשים שסובלים מעודף משקל או מתסמונת מטבולית והיא נתפשת כ"האחות השקטה" של מגיפת ההשמנה.

הטיפול בהתוויה החדשה הוגדר על ידי ה-FDA כפורץ דרך והוא אושר במסלול של אישור מואץ, שבמסגרתו מאושרים טיפולים למצבים רפואיים מורכבים בהתבסס על אבני דרך תומכות (Surrogate Endpoints) כגון בדיקות מעבדה, כאשר החברה המשווקת נדרשת לאחר השיווק לאשש במחקרי המשך עדות לתוצאים קליניים בעלי משמעות (שיפור בתפקוד חולים, שרידות וכדומה).

Wegovy משתייכת לקבוצת התרופות מעכבי GLP-1, שמיועדות בעיקר לטיפול בהשמנה ובסוכרת. ההתוויה הטריוויה היא תוספת לארסנל ההתוויות ההולכות ומתרבות לקבוצה זו ומהווה יתרון שיווקי ליצרנית התרופה חברת נובו-נורדיסק, שבחודשים האחרונים דווקא סבלה מכרסום במעמדה בשוק לטובת המתחרה Mounjaro (בעלת החומר הפעיל Tirzepatide) מבית אליילי.



מקור: Morgan Stanley. Could Obesity Drugs Take a Bite Out of the Food Industry? September 2023

למחלות כרוניות. מצד שני, מדובר באוכלוסיות גדולות מאוד (בארה"ב – ולא רק בה – מדובר מבחינה אפידמיולוגיות במגיפה של ממש. על פי הערכות עדכניות, עד שנת 2035 כרבע מאוכלוסיית כדור הארץ תסבול מהשמנת יתר⁽²⁾ – תמונה מס' 1). ההבנה שמדובר בטיפולים כרוניים לכל החיים ולא ב"זבנג וגמרנו" (כמו במקרה של חיסונים לילודים) מחריפה את הקושי – המתמטיקה פשוט לא עובדת: מחיר גבוה כפול חולים רבים משמעותם פריצת מסגרת התקציב.

לתרופות אלו אספקט סוציאקונומי חריף נוסף: על פניו, אין לחץ ציבורי להכליל אותן בסל הציבורי כיוון שבמרבית תכניות השב"ן בישראל הן נמכרות בהנחה ניכרת. אך אליה וקוץ בה: הביטוחים המשלימים אינם נגישים מבחינה כלכלית לאוכלוסיות החלשות ביותר, < שבקרבן שיעורי ההשמנה גבוהים דרמטית

הכללת תרופות למניעת השמנה בתכנית ביטוח הבריאות הציבורית בארה"ב לפני גיל 65+ (Medicare) צפויה לעלות למשלם המיסים סכום עתק של יותר מ־35 מיליארד דולר בעשור הקרוב



גם כאשר בעבר הושקו סטטינים לטיפול בעודף כולסטרול או תרופות להורדת לחץ דם, ברוב המקרים המחירים הסבירים שלהם אפשרו את מימונם לאוכלוסיות רחבות. ואולם, התרופות מהדור החדש לטיפול בהשמנה פוסחות על שני הסעיפים: מצד אחד, המחירים שלהן גבוהים משמעותית בהשוואה למחירי רוב התרופות

הפחות סבירה) – בדרך כלל, בקבוצה זו נכללים חיסונים וכן תרופות למחלות קרדיווסקולריות (סוכרת, לחץ דם, עודף כולסטרול וכדומה), מחלות נשימה נפוצות כדוגמת אסטמה וכדומה.

■ טיפול במספר מצומצם של חולים, כאשר העלות לחולה בודד הינה גבוהה (ובמקרים רבים אסטרונומית) – בקבוצה זו נכללות תרופות למחלות נדירות וכן התוויות ספציפיות לתת אוכלוסיה מצומצמת בתוך מחלה מסוימת.

מערך תמריצים בשוק האמריקאי דחף בעשור האחרון חברות תרופות להשיק יותר ויותר תרופות יקרות למחלות נדירות ואולטרה נדירות. בשנים האחרונות המטוטלת נעה שוב לכיוון טיפול בתחלואה נפוצה.

כאשר מדובר בחיסונים, לדוגמה חיסוני שגרה לילדים, מדובר בתקציב מוגדר ומתוחם.

תמונה 3. המשמעות התקציבית של מדיניות כיסוי תרופות למניעת השמנה בתוכנית הבריאות הציבורית בארה"ב

Budgetary Effects of a Policy That Would Cover Anti-Obesity Medications in Medicare, by Fiscal Year
Billions of dollars

| | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | Total |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Direct costs of covering AOMs | 1.6 | 1.8 | 2.9 | 3.8 | 4.3 | 5.1 | 5.8 | 6.5 | 7.1 | 38.8 |
| Savings from improved health | * | * | -0.1 | -0.2 | -0.3 | -0.4 | -0.6 | -0.8 | -1.0 | -3.4 |
| Net effect the deficit | 1.5 | 1.8 | 2.8 | 3.7 | 4.0 | 4.7 | 5.2 | 5.7 | 6.1 | 35.5 |

Data source: Congressional Budget Office. See www.cbo.gov/publication/60441#data.
The policy would take effect in January 2026. Estimates were calculated relative to CBO's February 2024 baseline budget projections.
AOM = anti-obesity medication; * = between -\$50 million and zero.

Congressional Budget Office. How Would Authorizing Medicare to Cover Anti-Obesity Medications: מקור: Affect the Federal Budget October 2024

ד"ר אסנת לוקסנבורג, ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות במשרד הבריאות ומרכזת ועדת הסל: "התמודדות עם השמנה לא יכולה לקבל מענה רק



על ידי הכנסה של תרופה מסוימת שמתאימה לקבוצה קטנה של מטופלים, שהתחלנו להתנסות איתה רק בשנים האחרונות, אלא בעשייה משולבת עם עוד גורמים בממשלה"

עדיפות לטיפול באמצעות Mounjaro. למען הסר ספק, המכירות של שתי התרופות ממשיכות להתרחב ולגדול בקצב דיספרטי מדי שנה ונראה שהשוק העולמי עדיין רחוק מהגעה למיצוי. המעבר של Mounjaro מתרופה שנתפשה כ־"Second best" למובילת השוק נבע בעיקר מפרסום תוצאות ניסוי קליני בסוף שנת 2024⁽³⁾, לפיו במעקב בן 72 שבועות המטופלים בתרופה של אליילילי השילו 20.2% ממשקל גופם לעומת 13.7% "בלבר" בתרופה של נובור-נורדיסק – תוצאה טובה יותר בקרוב ל-50%. למען הסר ספק, עד לפני זמן קצר תוצאות מרשימות כאלו היו בגדר מדע בדיוני, שכן תרופות למניעת השמנה מהדרור הישן הביאו לאורך זמן לירידה במשקל בשיעור דיספרטי

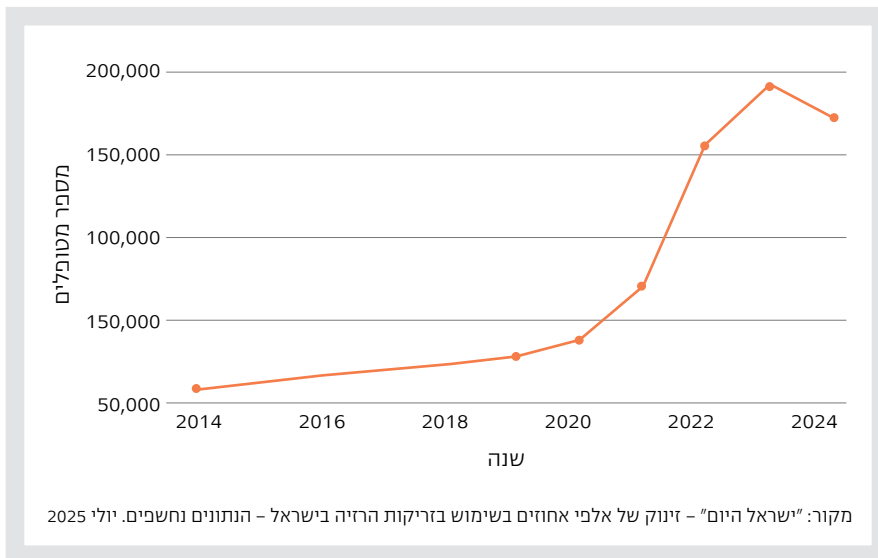
Mounjaro (בעלת החומר הפעיל tirzepatide) לשתי ההתוויות. זכות הראשונים לא עמדה במקרה הזה לנובור-נורדיסק: Ozempic הושקה בארה"ב בסוף שנת 2017 ו־Wegovy כארבע שנים לאחר מכן. התרופות זכו להצלחה מסחררת עד כדי כך שנובור-נורדיסק הגיעה באפריל 2024 למעמד החברה הציבורית בעלת שווי השוק הגבוה ביותר באירופה כאשר חצתה רף של 550 מיליארד דולר. Mounjaro הושקה לראשונה כבעלת התוויה לטיפול בהשמנה רק באמצע שנת 2022. למרות היותה ותיקה יותר בשוק, בשנה האחרונה איבדה נובור-נורדיסק כמחצית משווייה וחוותה טלטלה בהנהלת החברה בעקבות איבוד נתחי שוק לטובת המתחרה לאור פרסום תוצאות קליניות שמדגימות

לעומת אוכלוסיות חזקות ומבוססות. כלומר, דווקא החולים במורד הסולם הסוציאקונומי הם אלה שזקוקים יותר מכל לתרופות אלו.

השקניות הבולטות בשוק התרופות להשמנה

שתי ענקיות פארמה עולמיות משווקות כיום תרופות לטיפול בהשמנה ממשפחת מעכבי GLP-1, נובור-נורדיסק הדנית ואליילילי האמריקאית. במספר מקרים בהיסטוריה פותחה תרופה למחלה אחת ובהמשך נמצא שדווקא להתוויה אחרת מדובר בטיפול יעיל יותר. הדוגמה המפורסמת ביותר היא של ויאגרה, שפותחה במקור לטיפול ביתר לחץ דם ותוך כדי הניסויים הקליניים נמצא שהיא למעשה יעילה יותר לטיפול באיין-אונות. זה גם המקרה של התרופות שבהן עסקינו, אשר פותחו מלכתחילה לטיפול בסוכרת סוג 2. למרות שמדובר באותו חומר פעיל בדיוק (semaglutide), נובור-נורדיסק משווקת את התרופה תחת שני מותגים שונים, Wegovy (לרוב במינון 2.4mg לטיפול בהשמנה ו־Ozempic 1.34mg/1ml) לטיפול בסוכרת סוג 2. אליילילי משווקת את התרופה

תמונה 4. מספר המטופלים במעכבי GLP-1 בישראל



■ בחודש אפריל 2024 פורסם ב־New England Journal of Medicine מחקר⁽¹⁰⁾ שהצביע על תועלת בטיפול בתרופות בשלבים מוקדמים של פרקינסון. כתוצאה מהפרסום, החלו נוירולוגים ואנדוקרינולוגים ברחבי העולם להעדיף את הטיפול במשפחת מעכבי ה־GLP-1.

■ בחודש מרץ 2024 אישר ה־FDA לראשונה שימוש בתרופות להורדת הסיכון של אירועים לבביים במטופלים עם משקל יתר⁽¹¹⁾.

■ מעבר לכך, פורסמו גם אינדיקציות לתועלות אפשריות במניעת הידרדרות באלצהיימר, בטיפול בדלקות פרקים וזרוע המחקרים עוד נטויה.

כיסוי ציבורי בארה"ב

יותר מ־70 מיליון אמריקאים מכוסים על ידי Medicaid, תכנית ביטוח הבריאות הפדרלית לאוכלוסיה מעוטת יכולת, ויותר מ־65 מיליון אמריקאים מבוטחים ב־Medicare, שמעניקה כיסוי רפואי לבני 65 ומעלה וכן לבעלי מוגבלויות. סוגיית הכיסוי הציבורי לתרופות להשמנה אינה ייחודית לישראל ואף הדילמות משותפות

לכל המדינות בהינתן קהל היעד העצום. ניתוח <

בעשור האחרון ירד מספר הניתוחים הבריאטריים בישראל מכ־9,000 בשנת 2014 לפחות מ־7,000 בשנת 2024⁽⁶⁾. מדובר במגמה דומה לזו שנצפית בארה"ב ובאירופה, שבהן חלה בשנים אלו ירידה של כ־30% במספר הניתוחים הבריאטריים במקביל לעלייה תלולה בשימוש בתרופות החדשות למניעת השמנה. על פי הערכות, בארה"ב לבדה כ־16 מיליון אמריקאים מטופלים כיום בזריקות למניעת השמנה.

השפעה פוטנציאלית נוספת היא על ענף המזון. כנגזר ממנגנון הפעולה של התרופות, המטופלים בהן מדווחים על ירידת החשק לזלילות ונשנושים וכן ירידה באטרקטיביות של מזונות מעובדים (תמונה מס' 2)⁽⁷⁾.

עם הזמן, עוד ועוד תועלות רפואיות נוספות נקשרות לכתר משפחת מעכבי ה־GLP-1. להלן מספר דוגמאות טריות:

■ בכנס ASCO (האגודה האמריקאית לאונקולוגיה) שהתקיים בחודש יוני 2025 הוצג מחקר, שלפיו שימוש בתרופות עשוי להוריד את הסיכון לתחלואה ב־14 סוגי סרטן⁽⁸⁾.

■ בחודש דצמבר 2024 אישר ה־FDA שימוש בתרופות גם לטיפול בדם לב נשימתי בקרב מטופלים עם עורף משקל⁽⁹⁾.

בלבד, אשר לוותה במקרים רבים בתופעות לוואי חמורות (לרבות מחשבות אובדניות) שהביאו להפסקת שיווקן.

התוצאות הקליניות המבטיחות הביאו גופי הערכת טכנולוגיות בריאות, ובראשם ה־NICE הבריטי (National Institute for Health and Care Excellence), להמליץ על מתן שיפוי ציבורי לתרופה למניעת השמנה של אלי־לילי⁽⁴⁾. בתמצית, לפי ניתוח ה־NICE, במונחי עלות־תועלת מבחינה רפואית וכלכלית נכון לממן את התרופה. ל־NICE השפעה מהותית על החלטותיהם של גופי בריאות רבים ברחבי העולם מעבר להשפעה הישירה על אזורי האי של הממלכה המאוחדת.

לאור הגידול הצפוי בביקוש לתרופה, הודיעה אלי־לילי⁽⁵⁾ על השקעה של שלושה מיליארד דולר בהרחבת כושר הייצור שלה. זאת, בהתבסס גם על ניסיון העבר של המתחרה נובו־נורדיסק, שבעצמה לא צפתה את הביקוש העצום והמיידי לתרופה שלה וכתוצאה מכך סבל השוק מחוסרים ממושכים באספקה עד כדי התפתחות שוק שחור ומסחר לא חוקי בתרופות ברשתות החברתיות.

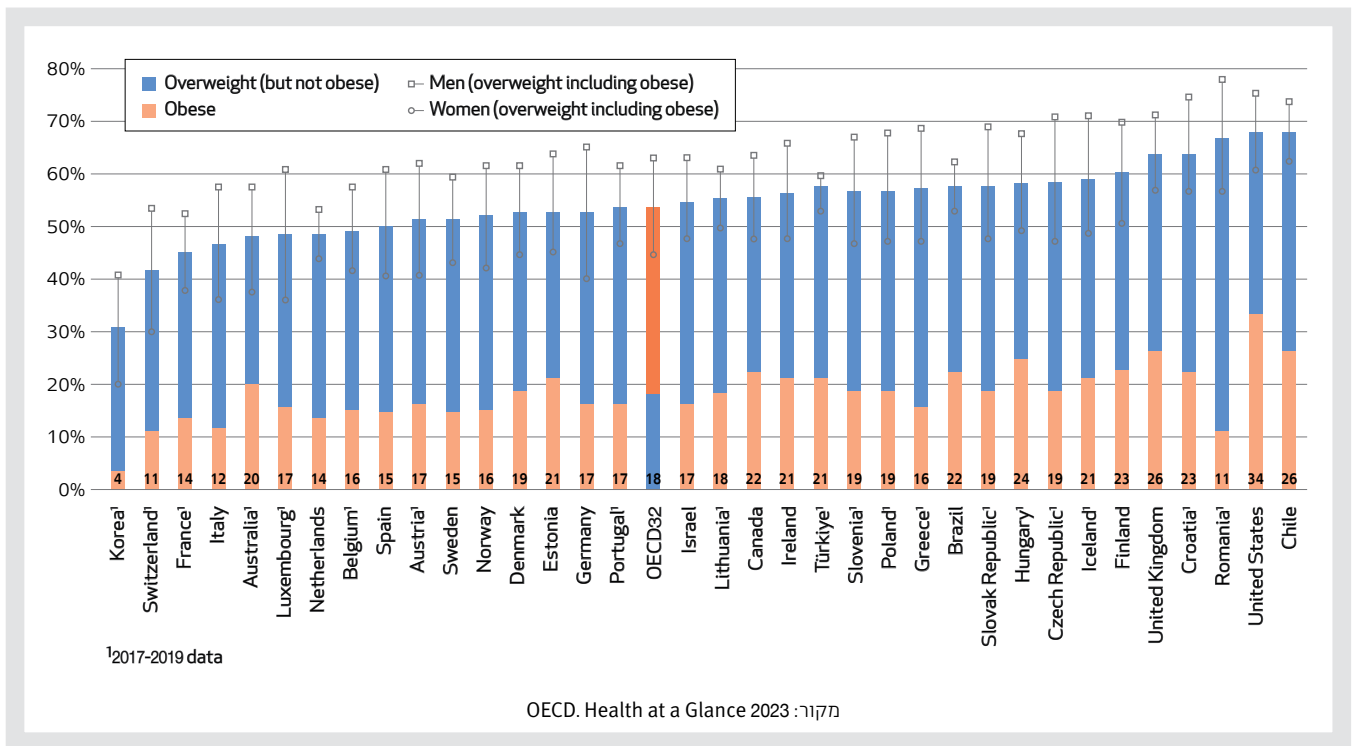
מנגנון פעילות

התרופות המשתייכות לקבוצת מעכבי GLP-1 מדרמות את פעילותו של ההורמון GLP-1, אשר מופרש מהמעיים בתגובה לאכילה ומשפרות את איזון רמת הסוכר בדם באמצעות הפרשת אינסולין. השימוש בהן מביא לירידה במשקל גם הודות להפחתת התיאבון באמצעות השפעתן על מרכזי הרעב והשובע במוח ועל האטת התרוקנות הקיבה.

חופעה חברתית: אפקט פרפר

לשימוש בתרופות למניעת השמנה השפעה רחבה בהרבה מהמעגל המיידי המוכר בתחומים תרפויטיים אחרים, בדומה ל"אפקט הפרפר" שבו משקל כנפי פרפר באוקיינוס מביא בתגובת שרשרת לצונאמי בקצה השני של כדור הארץ. אחת ההשפעות המיידיות היא ירידה עקבית ומתמשכת בהיקף הניתוחים הבריאטריים לקיצור קיבה. על פי נתוני משרד הבריאות,

תמונה 5. שיעורי מבוגרים שנמדדו כבעלי משקל עודף, לפי מין, 2021 (או השנה הקרובה ביותר)



באמצעות תכניות השב"ן את שתי הזריקות Mounjaro¹ ו-Wegovy בהנחה של 50%-75 ממחיר המחירון שלהן (כ-1,700 שקל), כללית מאפשרת רכישה בהנחה של Wegovy בלבד. זאת, עקב ויכוח בין כללית למשרד הבריאות שקשור לשינוי תקנון הביטוח של הקופה. תקנון כללית מאפשר למכור את התרופות האלו בהנחה גדולה עוד יותר, אולם בקופה חוששים מביקושים גבוהים שיפגעו באיתנות הפיננסית של השב"ן ולכן ביקשו ממשרד הבריאות שינוי בתקנון שיאפשר גביית השתתפות עצמית בדומה לשאר קופות החולים⁰.

בשנת 2024 הוכללה Ozempic בסל התרופות הישראלי לטיפול בסוכרת סוג 2 בלבד. ההתוויות של שאר התרופות במשפחה לטיפול בהשמנה אינן חלק ממסגרת ההכללה בסל שירותי הבריאות.

לוועדת הסל הוגשו השנה פעם נוספת Mounjaro¹ ו-Wegovy. בשנה שעברה הגיעה Wegovy לשלב מתקדם בדיונים, אך בסופו של

את התרופות למבוטחי Medicaid עבור כלל ההתוויות, בעוד שבמסגרת Medicare מתאפשר כיסוי להתוויות משניות (כגון תחלואה לבבית) אך לא עבור ירידה במשקל. על פי היוזמה המתוכננת של CMS – Centers for Medicare & Medicaid Services – הסוכנות הממשלתית לבריאות בארה"ב, במהלך 2026/27 יורחב הפיילוט גם להתוויה העיקרית.

כיסוי בסל השירותים בישראל

לפי ההערכות, בישראל כיום מטופלים יותר מ-200 אלף בתרופות ממשפחת מעכבי ה-1 GLP-1 לכלל ההתוויות (תמונה מס' 4). בשנים הראשונות ניתנו התרופות למטופלי סוכרת סוג 2 בלבד. בהדרגה, שיעור גדל והולך מרוכשי התרופות משתמשים בהם למניעת השמנה, כאשר החלק הארי מתבצע באמצעות תכניות השב"נים בקופות החולים.

נכון למועד כתיבת מאמר זה, בעוד מכבי, מאוחרת ולאומית מאפשרות למבוטחיהן לרכוש

שערך משרד התקציב של הקונגרס האמריקאי בשנת 2024 מראה שהכללת תרופות למניעת השמנה בתכנית ביטוח הבריאות הציבורית בארה"ב לפני גיל 65+ (Medicare) צפויה לעלות למשלם המיסים סכום עתק של יותר מ-35 מיליארד דולר בעשור הקרוב (תמונה מס' 3). כנגזר מניתוח זה, דחה הממשל הנוכחי בתחילת 2025 תכנית כיסוי שהחלה להיות מגובשת בעת כהונתו של הנשיא הקודם ביידן. למרות ההיקפים העצומים, ממשל טראמפ בוחן בימים אלה תכנית פיילוט בת חמש שנים לכיסוי תרופות להשמנה בשתי התכניות לעיל. עלות התרופות המדוברות (Wegovy ו-Ozempic של נובו-נורדיסק, וכן Mounjaro ו-Zepbound של אלי-לילי) היא כ-5,000-7,000 דולר בשנה. מכפלת העלות באוכלוסייה הרלוונטית מעלה תהייה לגבי היכולת ברת הקיימא של הממשל הפדרלי והמדינות בארה"ב לממן את ההוצאה בטווח הארוך. כיום, 13 מדינות בארה"ב מכסות



רכישת תרופות בבית מרקחת. אילוסטרציה: שאטרסטוק

לאוכלוסיית המטופלים הפוטנציאלית כולה. לא יהיה מנוס ממענה רפואי רחב ומקיף יותר, הרבה מעבר לטיפול בטכנולוגיה רפואית ספציפית, גם אם היא מבטיחה ויעילה במיוחד. ●

נראה כי גם הרור הבא של הטיפולים, אשר צפוי להינתן באופן אוראלי ולא בהזרקה, לא יהווה "גלולת קסם" למגיפת ההשמנה. סל השירותים, נדיב ככל שיהיה, לעולם לא יוכל לכסות באופן מלא מתן מענה תרופתי

דבר לא הוכללה בסל. ר"ר אסנת לוקסנבורג, ראש חטיבת טכנולוגיות רפואיות, מידע ומחקר במשרד הבריאות ומרכזת הוועדה, התייחסה לכך במסיבת העיתונאים שבה הוצגו החלטות הוועדה: "התמודדות עם השמנה לא יכולה לקבל מענה רק על ידי הכנסה של תרופה מסוימת שמתאימה לקבוצה קטנה של מטופלים, שהתחלנו להתנסות איתה רק בשנים האחרונות, אלא בעשייה משולבת עם עור גורמים בממשלה"⁽¹⁵⁾.

מה הלאה?

לאור התרחבות מגיפת ההשמנה ברחבי העולם (תמונה מס' 5), אין ספק כי טרם נאמרה המילה האחרונה בתחום ותעשיית התרופות עמלה על פיתוח הרור הבא של הטיפולים.

בתחילת אוגוסט דיווחה אלי-לילי⁽¹⁶⁾ על ממצאים קליניים של ניסוי בגלולת GLP-1 שהיא מפתחת (בניגוד לטיפולים הקיימים אשר ניתנים בהזרקה). בתקופת מעקב של 72 שבועות נמצא כי מטופלים השילו כ-12% ממשקל גופם. השוק קיבל את הפרסום באכזבה, שכן מדובר בשיעור נמוך בהשוואה לניסוי הקליני המקביל של המתחרה נובורנורדיסק (15%) ובנוסף דווח על שיעור לא מבוטל (24%) של מטופלים שסבלו מהקאות.

ספרות

1. FDA. FDA Approves Treatment for Serious Liver Disease Known as 'MASH' (August 2025). <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-serious-liver-disease-known-mash> (Accessed August 15th, 2025).
2. IQVIA. 2024: The obesity market's inflection point? (February 2024). <https://www.iqvia.com/locations/emea/blogs/2024/10/2024-the-obesity-markets-inflection-point> (Accessed August 27th, 2025).
3. Lilly. Lilly's Zepbound® (tirzepatide) superior to Wegovy® (semaglutide) in head-to-head trial showing an average weight loss of 20.2% vs. 13.7% (December 2024). <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-zepbound-tirzepatide-superior-wegovy-semaglutide-head> (Accessed December 5th, 2024).
4. NICE. Tirzepatide for managing overweight and obesity (December 2024). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1026> (Accessed December 24th, 2024).
5. BIOPHARM DIVE. Lilly adds to obesity drug production push with \$3B investment (December 2024). <https://www.biopharmadive.com/news/lilly-manufacturing-obesity-drug-injectables-wisconsin-zepbound-mounjaro/734846/> (Accessed December 7th, 2024).
6. ישראל היום. זינוק של אלפי אחוזים בשימוש בזריקות (הרזיה בישראל – הנתונים נחשפים יולי 2025) <https://www.israelhayom.co.il/health/article/18474544> (Accessed July 25th, 2025).
7. Morgan Stanley. Could Obesity Drugs Take a Bite Out of the Food Industry? (September 2023). <https://www.morganstanley.com/ideas/obesity-drugs-food-industry> (Accessed August 28th, 2025).
8. ASCO. GLP-1 Receptor Agonists May Modestly Reduce Risk of Fourteen Obesity-Related Cancers for People with Diabetes (May 2025). <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/glp-1-receptor-agonists-may-modestly-reduce-risk-obesity-related-cancers-people-with-diabetes> (Accessed May 23rd, 2025).
9. FDA. FDA Approves First Medication for Obstructive Sleep Apnea (December 2024). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-medication-obstructive-sleep-apnea> (Accessed August 28th, 2025).
10. Meissner WG, Remy P, Maltête D, et al. Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2024;390:1176-85.
11. FDA. FDA Approves First Treatment to Reduce Risk of Serious Heart Problems Specifically in Adults with Obesity or Overweight (March 2024). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-reduce-risk-serious-heart-problems-specifically-adults-obesity-or> (Accessed March 9th, 2024).
12. Congressional Budget Office. How Would Authorizing Medicare to Cover Anti-Obesity Medications Affect the Federal Budget? (October 2024). <https://www.cbo.gov/publication/60441> (Accessed August 26th, 2025).
13. Reuters. US plans to test Medicare, Medicaid coverage for weight-loss drugs, Washington Post reports (August 2025). <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-plans-test-medicare-medicaid-coverage-weight-loss-drugs-washington-post-2025-08-01/> (Accesses August 2nd, 2025).
14. ישראל היום. המחלוקת שמונעת ממבוטחי כלית לקבל את זריקת הרזיה הפופולרית (יולי 2025) <https://www.israelhayom.co.il/health/article/18506522> (Accessed July 28th, 2025).
15. Ynet. הבריאות: יותר חיסונים, פחות תקציב לטרטן (בחון): זריקות הרזיה וטיפול לאלצהיימר (בברואר 2025) <https://www.ynet.co.il/health/article/rkqkbpuy/> (Accessed August 26th, 2025).
16. Reuters. Lilly's obesity pill lags Novo's Wegovy injection in key trial. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/view-lillys-obesity-pill-lags-novos-wegovy-injection-key-trial-2025-08-07/> (Accessed August 7th, 2025).



ייצור תרופות. אילוסטרציה: שאטרסטוק

השפעת תכשירי ביוסימילאר על שוק התרופות בישראל בעשור האחרון

מגמות הרישום של תכשירי ביוסימילאר בישראל בין השנים
2014-2024 וכיצד השפיעו כלכלית על מערכת הבריאות בארץ

דייר מיכל הירש - וקסברג¹

מגרי אילנה וייס^{1*}

מגרי מירי טריינין²

קלוד הגיג³

מגרי אלי מרום²

¹המחלקה לרישום תכשירים, אגף הרוקחות, חטיבת טכנולוגיות מידע ומחקר, משרד הבריאות
²אגף הרוקחות, חטיבת טכנולוגיות מידע ומחקר, משרד הבריאות
³אגף תמחור, אגף תקציבים, משרד הבריאות

Co-first author*

כשירים ביולוגיים הם תכשירים המופקים מהחי בשיטות קונבנציונליות או ביוטכנולוגיות⁽¹⁾. תכשירים אלה מתאפיינים במולקולות גדולות ומורכבות, כמו נוגדנים חד שבטיים, הורמונים, חיסונים ועוד. משום כך הם נחשבים למורכבים משמעותית בהשוואה לתכשירים ממקור כימי⁽²⁾.

גדולות ומורכבות, כמו נוגדנים חד שבטיים, הורמונים, חיסונים ועוד. משום כך הם נחשבים למורכבים משמעותית בהשוואה לתכשירים ממקור כימי⁽²⁾.

במהלך העשורים האחרונים חלה עלייה מתמדת בפיתוח ושימוש בתכשירים ביולוגיים בטיפול במגוון רחב של מחלות מורכבות. העלייה המשמעותית בפיתוח, רישום ושיווק של תכשירים ביולוגיים מהווה את חזית החדשנות הרפואית בתחומים תרפויטיים שונים כגון אונקולוגיה, מחלות דלקתיות, מחלות מטבוליות ועוד⁽²⁻⁴⁾. עם זאת, בשל המורכבות, לעתים קרובות טיפולים אלה הם יקרים ומהווים נתח משמעותי מתקציב התרופות במערכת הבריאות. העלות הגבוהה של התכשירים הביולוגיים משפיעה באופן ניכר על תקציבי מערכות הבריאות והנגשת הטיפולים למטופלים^(5,6).

התפתחות ותפקידם של תכשירי ביוסימילאר

תכשיר ביוסימילאר הוא תכשיר ביולוגי הדומה במיון רב (Highly similar) לתכשיר ביולוגי רשום אליו הוא מושווה (תכשיר הייחוס), בהיבטים כמו מבנה כימי, פעילות ביולוגית, יעילות, בטיחות ופרופיל אימונוגני (מידת התגובה החיסונית שמעוררים חלבונים).



בעקבות השפעתם הרבה של תכשירים ביולוגיים ופקיעת הפטנטים על תכשירים אלה, בשנים האחרונות נרשמה מגמת פיתוח, רישום והטמעה רחבה של תכשירי ביוסימילאר. בדומה לכניסת התכשירים הגנריים למערכת הבריאות, תכשירי ביוסימילאר יכולים להוות תכשירים חליפיים לתכשירים הביולוגיים המקוריים, שעלותם גבוהה⁽⁷⁾.

דגולציה ואישור תכשירי ביוסימילאר

מהיבט הערכת התכשיר לצורך קבלת אישור רגולטורי לשיווק ורישום בישראל, כל תכשיר ביוסימילאר עובר הערכה מקצועית ומקיפה שתכליתה להוכיח דמיון גבוה לתכשיר המקור, תוך עמידה בסטנדרטים בינלאומיים של איכות, בטיחות ויעילות.

ההליך אישור הביוסימילאר כולל בחינה של נתונים השוואתיים בין התכשיר החדש לבין תכשיר הייחוס ואלה כוללים נתונים רלוונטיים לפיתוח, ייצור ואיכות התכשיר וכן נתונים קליניים ולאקליניים. בהיבט הנתונים הלאקליניים, נבחנים נתונים כגון מבחני in-vitro (לדוגמה קישור לרצפטור, מבחני פעילות בתרביות תאים) וניסויים בעלי חיים לבחינת פרמקודינמיקה וטוקסיות.

הנתונים הקליניים הנדרשים כוללים, בין היתר: מבחני פרמקוקינטיקה, פרמקודינמיקה, מבחני יעילות, בטיחות, מבחני אימונוגניות ומדדים נוספים לפי דרישות רלוונטיות. ככלל תכשיר רשום, כל תכשירי ביוסימילאר

ניכרת ירידה משמעותית

ומתמשכת (עד

כ־40%-55%) לאורך העשור האחרון במחירי המכירון של תכשירי המקור הביולוגיים בעקבות פיתוח, רישום וכניסה של תכשירי ביוסימילאר לשווקים

הרשומים בישראל מפורסמים במאגר התרופות באתר משרד הבריאות לרבות תנאי הרישום⁽⁸⁾.

תחליפיות תכשיר ביוסימילאר אל מול תכשיר המקור

"תחליפיות" (switching) היא אפשרות ההחלפה בין תכשיר הייחוס הביולוגי לבין תכשיר ביוסימילאר ולהפך, או בין תכשירי ביוסימילאר שונים לאותו תכשיר ייחוס. מאחר שתכשיר ביוסימילאר מפותח על בסיס דמיון רב לתכשיר הייחוס, תכשירים אלה עוברים הערכה גם בהיבט בחינת אפשרות התחליפיות הקלינית בין תכשיר הביוסימילאר לתכשיר הייחוס האינובטיבי וההפך.

עם רישומו של התכשיר, כחלק מתנאי הרישום נקבע סטטוס התחליפיות של תכשיר הביוסימילאר אל מול תכשיר המקור כחלק מתנאי הרישום של התכשיר. יוצא, החלפת טיפול תרופתי מתכשיר מקור לתכשיר ביוסימילאר אפשרית בתנאי שאושרה התחליפיות בין התכשירים⁽⁹⁾.

מתוך הבנת ההשפעה של רישום תכשירים ביוסימילארים על הנגשת טיפולים ביולוגיים למטופלים בישראל, בשנים האחרונות המחלקה לרישום תכשירים באגף הרוקחות והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה נקטו מספר צעדים להנגשה יעילה ומהירה יותר של תכשירי ביוסימילאר.

מודל קביעת מחירי תכשירים בישראל

משרד הבריאות מפקח על מחירי תכשירי מרשם ועל מחירי תכשירים ללא מרשם, מתוקף "חוק הפיקוח על מחירי מצרכים ושירותים" התשנ"ו-1996⁽⁹⁾. קביעת מחירי הרכש של תכשירים בישראל מתבצעת בהתאם למחירון הרשמי שמפרסם משרד הבריאות. מחירון זה משמש כמסגרת רגולטורית מחייבת עבור המחיר המרבי לתכשיר. עבור תכשירי מרשם אשר אין להם תחרות (תכשירי מקור שאין להם תכשיר גנרי/ ביוסימילאר רשום), שיטות חישוב המחיר מבוססות על מודל ציטוט מחירים (External Reference Pricing), אשר מחשב את

טבלה 1. רישום תכשירי המקור הביולוגיים ותכשירי הביוסיםילאר בישראל, 2014-2024

| חומר פעיל | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|------------------|---|--------------------|------|--------|------------------------|------------------|---|----------------------------------|--|-------------------------------|--------|
| ADALIMUMAB | HUMIRA 40 MG/0.8MG | | | HUMIRA | | | HYRIMOZ AMGEVITA IDACIO | AMSPARITY HULIO | | YUFLYMA ADALIMUMAB KAMADA | |
| BEVACIZUMAB | AVASTIN | | | | | | MVASI | ZIRABEV | BEVACIZUMAB KAMADA | | ABEVMY |
| INFLIXIMAB | REMICADE | REMSIMA 100 MG I.V | | | | IXIFI | | REMSIMA 120 MG/ML S.C | | | |
| RITUXIMAB | MABTHERA 10 MG/ML I.V | | | | | TRUXIMA RIXATHON | | RUXIENCE | | | |
| ETANERCEPT | ENBREL 25 MG SOLUTION FOR INJECTION ENBREL 50 MG SOLUTION FOR INJECTION | | | | | | ERELZI 25 ERELZI 50 BRENZYS | | NEPEXTO 25 MG SOLUTION FOR INJECTION NEPEXTO 50 MG SOLUTION FOR INJECTION | | |
| TRASTUZUMAB | HERCEPTIN 440 MG I.V (היסטורי) | | | | | OGIVRI 420 MG | HERITY KANJINTI TRAZIMERA 150 MG TRAZIMERA 420 MG | HERZUMA 150 MG HERZUMA 150 MG | | | |
| INSULIN GLARGINE | LANTUS 100 UNITS/ML | BASAGLAR | | | | | | | SEMGLEE 100 U/ML | | |
| FILGRASTIM | NEUPOGEN 30 MU VIALS NEUPOGEN 30 MU PRE-FILLED SYRINGE NEUPOGEN 48 MU PRE-FILLED SYRINGE TEVAGRASTIM | | | | ACCOFIL 480 MCG/0.5 ML | | STIMOFIL 300 MCG/0.5 ML STIMOFIL 480 MCG/0.5 ML | | NEUPOGEN | | |
| PEGFILGRASTIM | NEULASTIM (היסטורי) | | | | | | PEGIL FULPHILA | | | STIMOPEG PEGFILGRASTIM KAMADA | |

ומגביר את היכולת להטמיע טיפולים חדשניים נוספים עבור המטופלים בישראל ולשמור על רצף טיפולי במצבי מחסור בתכשיר המקור.

מטרות ושיטות המחקר

מטרת המחקר "מגמות ברישום תכשירי ביוסימילאר בישראל לאורך עשור - הנגשה וחיסכון בעלויות רכש", שנערך באגף הרוקחות של משרד הבריאות, היתה לנתח את השפעת מחירי תכשירי המקור הביולוגיים עקב פיתוח ורישום של תכשירי ביוסימילאר בין השנים 2014-2024, ובתוך כך לבחון את מגמות הרישום של תכשירי ביוסימילאר בישראל בעשור האחרון והשפעתן הכלכלית הפוטנציאלית על מערכת הבריאות בישראל. שיטות מחקר - ניתוח מחירון משרד

מחירים במדינות הציטוט ומכאן השלכה ישירה על מחירי התכשירים הביולוגיים בישראל.

השפעת תכשירי ביוסימילאר על שוק התרופות בישראל

כניסתם של תכשירי ביוסימילאר לשוק העולמי ולשוק הישראלי לאורך העשור האחרון הביאה לירידת מחירי התכשירים הביולוגיים המקוריים ולזמינות רחבה יותר של טיפולים ביולוגיים. הירידה נובעת גם ממדיניות תיעודף רישום תכשירי ביוסימילאר וקביעת תחליפיות בין תכשיר המקור הביולוגי לתכשירי הביוסיםילאר וכן בין תכשירי ביוסימילאר, כמו גם עלייה במספר תכשירי הביוסיםילאר לאותו חומר פעיל המשווקים בישראל. שינוי זה מאפשר חיסכון משמעותי בתקציבי מערכת הבריאות

מחירי התכשירים בישראל על בסיס מחירים משבע מדינות הקבועות בחוק (אנגליה, גרמניה, צרפת, הולנד, ספרד, בלגיה והונגריה) וקביעת המחירים נעשית על פי ממוצע של שלוש המדינות עם המחיר הנמוך ביותר. בשיטה זו, משרד הבריאות אוסף מהמחירון של מספר מדינות נבחרות באירופה את מחירי התכשירים החיוניים ומחשב ממוצע המאוזן לשימוש כמחיר בסיס בישראל⁹. המחיר נקבע מחדש בכל שנה, לפי ציטוט המחירים העדכני.

מאחר שמדובר במחיר המרכיב, מחירון משרד הבריאות משקף מחיר אחיד עבור תכשיר המקור הביולוגי האיננוטיבי ועבור תכשיר ביוסימילאר ובהנחה שהכמות והנפח באריזה זהים¹⁰. מגמת פיתוח, רישום והטמעה רחבה של תכשירי ביוסימילאר בעולם, מעודדת ירידת

טבלה 2. המשבצות הצבועות מצביעות על רישום של תכשיר ביוסימילאר לחומר הפעיל באותה שנה

| מרכיבים | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| ADALIMUMAB | | | | | | | | | | | |
| BEVACIZUMAB | | | | | | | | | | | |
| INFLIXIMAB | | | | | | | | | | | |
| RITUXIMAB | | | | | | | | | | | |
| FILGRASTIM | | | | | | | | | | | |
| PEGFILGRASTIM | | | | | | | | | | | |
| TRASTUZUMAB | | | | | | | | | | | |
| INSULIN GLARGINE | | | | | | | | | | | |
| ETANERCEPT | | | | | | | | | | | |

עם זאת, עם סיום פיתוח תכשיר חדש, ובפרט תכשיר ביולוגי, עולה אתגר העלות: תכשירים ביולוגיים נחשבים ליקרים במיוחד בשל דרישות הייצור, הפיתוח והרגולציה והשפעתם הישירה על תקציבי הבריאות ועל הנגשת טיפולים מתקדמים למטופלים. ברור כי מחסומי עלות גבוהים מהווים חסם לגישה לתכשירים חדשניים, כך שכלל שמחיר התכשיר גבוה יותר, היכולת להנגיש אותו לכלל הזקוקים לו יורדת⁽¹²⁾.

בעקבות העלות הגבוהה ובמטרה להתמודד עם החסמים הכלכליים המגבילים את הנגישות לתכשירים ביולוגיים חדשניים, נדרשו פתרונות רגולטוריים שישפרו לא רק את המחיר אלא גם את זמינות התרופות למטופלים. בהתאם לכך, בשנים האחרונות המחלקה לרישום תכשירים באגף הרוקחות והמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה נקטו מספר צעדים להנגשה יעילה ומהירה יותר של תכשירי ביוסימילאר, תוך מתן דגש על תהליך רגולטורי מואץ ותיערוף תכשירים חדשניים המובילים לתועלת כלכלית ישירה למערכת הבריאות.

הצעדים שננקטו כללו שלושה מנגנונים עיקריים אשר נועדו לעלייה בהנגשה יעילה ומהירה יותר של תכשירים אלה למטופלים בישראל: **■ תיערוף בקשות לרישום תכשירים חדשים שיש בהם תרומה ממשית לחיסכון למערכת הבריאות, בהתאם לנוהל 86/02 "קביעת תיערוף ברישום תכשירים"⁽¹³⁾. נוהל זה עודכן לאחרונה באפריל 2025.**

■ ייעול תהליך בחינת היבט התחליפיות בין תכשיר המקור לתכשיר הביסימילאר, <

מחירו ההתחלתי בשנת 2014 של Adalimumab (HUMIRA) עמד על 4,433 שקל, כאשר במהלך העשור ירד באופן עקבי עד למחיר של 1,705 שקל בשנת 2024, המהווה ירידה של כ-61%



משמעותיות נרשמו גם ב-Trastuzumab (Herceptin) שנחתך מ-8,127 שקל ב-2014 לכ-3,731 שקל בשנת 2024, ירידה של כ-54%. כמו כן, מהנתונים שנמצאו עולה כי חומרים פעילים בעלי מחיר התחלתי נמוך יותר, כמו Etanercept ו-Insulin Glargine, הראו יציבות יחסית במחיר או ירידות מתונות בטווח של כ-10%–30%, בהשוואה לחומרים פעילים בעלי מחיר התחלתי גבוה יותר, אשר הראו ירידות משמעותיות יותר במחיר לאורך העשור.

דיון

פיתוח תרופות חדשות הוא יעד משמעותי בהיבטי בריאות הציבור, שכן רבות מהמחלות, ובכלל זה מצבים אונקולוגיים, מחלות נדירות ומחלות כרוניות, אינן זוכות למענה תרופתי מספק או שהאפשרויות הקיימות עבורן מוגבלות ובלתי מספקות. היכולת להרחיב את הארסנל הטיפולי תלויה בהדשנות מחקרית אשר מביאה לפריצות דרך בפרמקולוגיה ולשיפור בפרוגנוזה של מגוון רחב של מצבים רפואיים מורכבים⁽¹¹⁾.

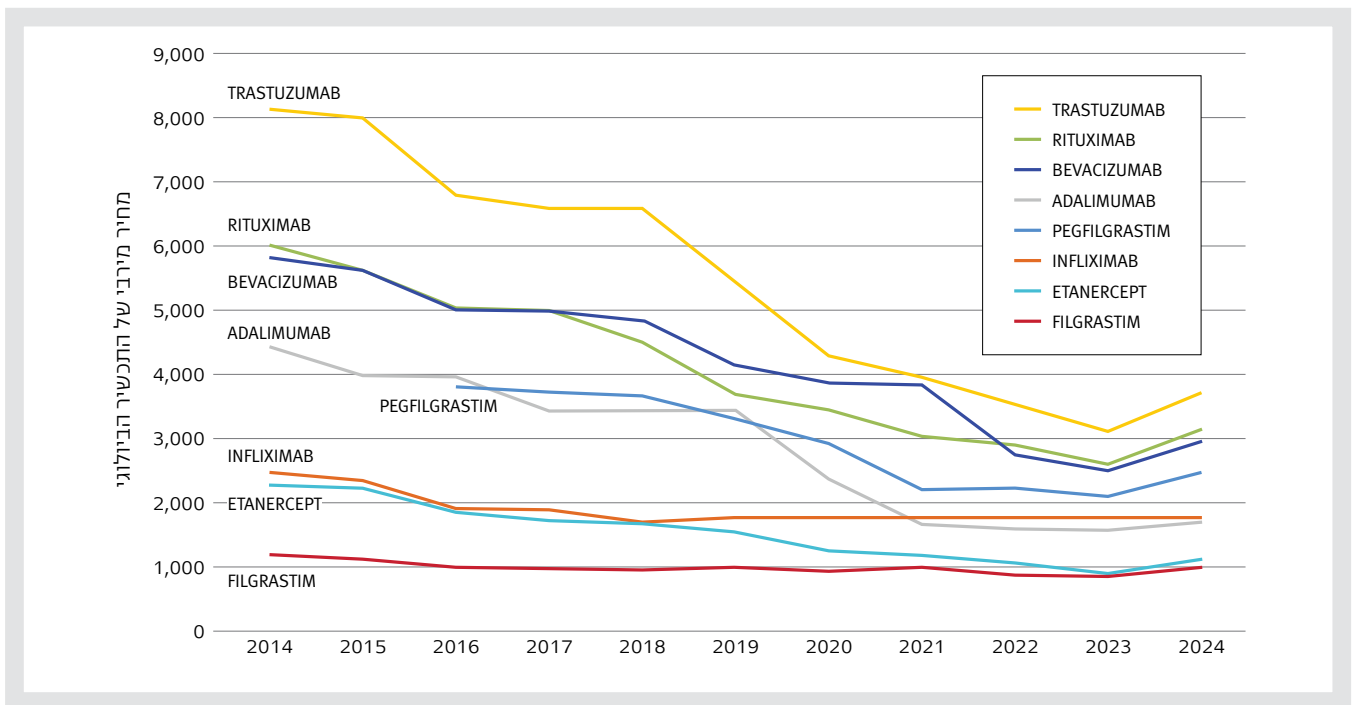
הבריאות (מחירי רכש מקסימליים) לאורך השנים 2014–2024 עבור מחירי התכשירים בישראל המושפעים מהמחיר הקיים לתכשיר במדינות אירופה, וניתוח השינויים במחירים ביחס לפיתוח ורישום של ביוסימילארים לאורך העשור. בנוסף, ניתוח מאגר המידע של אגף הרוקחות לקביעת רשימת חומרים פעילים להם נרשמו תכשירי ביוסימילאר בין השנים 2014–2024 וכן ניתוח של מאגר התכשירים הרשומים בישראל לאיתור מועדי רישום של תכשירים ביולוגיים מקוריים ותכשירי ביוסימילאר בין השנים 2014–2024.

נתונים אלה הוצגו על מנת לנתח את השפעת מחירי תכשירי המקור הביולוגיים עקב פיתוח ורישום של תכשירי ביוסימילאר והשפעתם הכלכלית הפוטנציאלית על מערכת הבריאות בישראל.

תוצאות המחקר

בין השנים 2014 ל-2024, ניתן לראות מגמת ירידה משמעותית ומדורגת ברוב החומרים הפעילים להם נרשמו תכשירי ביוסימילאר. ירידה זו היא של עד כ-60% במחירי מחירון (מחיר מרבי) של תכשירי המקור הביולוגיים. כך מחירו ההתחלתי בשנת 2014 של Adalimumab (HUMIRA) עמד על 4,433 שקל, כאשר במהלך העשור ירד באופן עקבי עד למחיר של 1,705 שקל בשנת 2024, המהווה ירידה של כ-61%. גם Bevacizumab (AVASTIN) הראה ירידה משמעותית מ-5,831 שקל בשנת 2014 ל-2,950 שקל בשנת 2024, ירידה של כ-49%. ירידות

תרשים 1. מגמות מחיר בישראל בשיח עבור חומרים פעילים נבחרים



בשוק שבו קיים יצרן יחיד המשווק תכשיר ביולוגי מקורי, קיימת בו תלות גבוהה, כך שכל תקלה בייצור או עיכוב במשלוחים עלולים לגרום לחוסר זמינות של התכשיר, המשפיע ישירות על הטיפול בחולים. כניסתם של מספר יצרני ביוסימילאר מאפשרת להבטיח המשכיות אספקה טובה יותר



בהתאם לנוהל 127/04 "תנאי רישום של תכשירי ביוסימילאר - Biosimilar"⁽¹³⁾. נוהל זה עודכן לאחרונה בינואר 2024. מתווה חדש לרישום מגוון רחב של תכשירים לרבות תכשירים ביוסימילאר. המתווה כולל מסלולי הערכה מקוצרים כאשר זמן הערכה הינו קצר יותר באופן משמעותי (70/120 ימי עבודה) לעומת זמן ההערכה הקודם (270 יום)⁽¹⁴⁾.

צעדים אלה ייעלו את תהליך הרישום וצמצמו את החסמים לכניסת תכשירים מתקדמים לשוק. בקרב כלל הגורמים המשפיעים על הנגשת טיפול תרופתי מיטבי, ניצב המחיר כסמן מרכזי. הכנסת תכשירים מתחרים לשוק התרופות - דוגמת תכשירים גנריים לתכשירים כימיים וביוסימילאר לתכשירים ביולוגיים - יוצרת תחרות מורגשת המחוללת ירידות דרמטיות במחיר. מגמה זו תועדה בעשורים האחרונים בשוק התכשירים הכימיים ובשנים האחרונות היא באה לידי ביטוי בשוק התכשירים הביולוגיים^(15,16). הנתונים שנמצאו במחקר זה

בישראל. בשוק שבו קיים יצרן יחיד המשווק תכשיר ביולוגי מקורי, קיימת בו תלות גבוהה, כך שכל תקלה בייצור או עיכוב במשלוחים עלולים לגרום לחוסר זמינות של התכשיר, המשפיע ישירות על הטיפול בחולים. כניסתם של מספר יצרני ביוסימילאר מאפשרת להבטיח המשכיות אספקה טובה יותר, גם במצבים של בעיות לוגיסטיות או הפסקות זמניות בשוק ומקטינה משמעותית את הסיכון למחסור בתכשירים ביולוגיים. על כן, מעבר ליתרונות הכלכליים, כניסתם של תכשירי ביוסימילאר לארסנל הטיפולי תורמת לבסיס יציב יותר להנגשת תכשירים בטוחים ועילים באופן רציף למטופלים⁽²⁰⁾.

הם בהלימה לכך ומדגימים ירידה משמעותית ומתמשכת (עד כ-40%-55%) לאורך העשור האחרון במחירי המחירון של תכשירי המקור הביולוגיים בעקבות פיתוח, רישום וכניסה של תכשירי ביוסימילאר לשווקים. הירידה מועצמת עבור תכשירים במחירי פתיחה גבוהים במיוחד כגון: Adulimumab⁽¹⁷⁾, Trastuzumab, Bevacizumab, Rituximab^(19,18). קיימים תכשירים ביולוגיים שלא נרשמו להם תכשירי ביוסימילאר בישראל, לרבות תכשירים ביולוגיים להם טרם פקעה תקופת הפטנט. יתרון משמעותי נוסף של תכשירי ביוסימילאר נעוץ בגיוון מקורות האספקה ובהפחתה בשיעור המחסור במלאי התכשירים

הרפואי והמטופלים מהתחלופיות – היבטים שיכולים להשפיע על ההצלחה הקלינית והכלכלית של תכשירי הביוסמילאר. תקופת המעקב שנבחרה למחקר כללה את השנים 2014–2024. חלק נרחב מתכשירי המקור הביולוגיים ומיעוט מתכשירי הביוסמילאר נרשמו עוד לפני תחילת תקופת המעקב (2014), נתון שעלול להשפיע על הערכת הירידה במחירים שלא תועדה בצורה מלאה לפני שנת 2014. בנוסף, במחקר תועדה רק שנת הרישום הראשונית של כל תכשיר בישראל, מבלי להתייחס לשינויים קליניים נוספים כגון תוספות התוויה או פרונטציות חדשות. כמו כן, בטבלת הרישום הופיעו רק תכשירים שרשומים נכון לשנת 2025, בעוד שתכשירים מבוטלים או היסטוריים לא נכללו, דבר שעשוי להשפיע על התמונה הכוללת של רישום תכשירי ביוסמילאר בישראל. ●

מדיניות רישום תכשירים והנגשה זו מהווה מודל רגולטורי מקצועי ורלבנטי, התורם הן ליציבות בטיפול התרופתי למטופלים והן להרחבת ההנגשה לטיפולים ביולוגיים חדשניים בישראל^(19, 22, 23).

מגבלות המחקר

העבודה מבוססת על מחירי המקסימום כפי שמתפרסמים באתר מחירון תרופות מרשם של משרד הבריאות, ללא גישה למחירי הרכש בפועל שקופות החולים מקבלות מחברות התרופות, אשר יכולים להיות נמוכים משמעותית בשל מנגנוני רכישה יעילים, כמו גם מנגנוני ניהול עלויות פרטיים והסדרים פרטניים. המחקר לא כלל נתונים לגבי שיווק בפועל של התכשירים, דפוסי שימוש, תחלופיות רפואית בפועל או שביעות רצון של הצוות

מחקר נוסף, שבוצע בארה"ב, תומך בממצאי המחקר הנוכחי. המחקר בחן את השפעת התחרות של תכשירי ביוסמילאר על ההוצאה הפרטית הישירה של מטופלים על טיפולים ביולוגיים. המחקר מצא כי עם כניסת תכשירי ביוסמילאר לשוק, חלו ירידות משמעותיות בעלויות התשלום מאת המטופלים, מה שהקל על ההתמודדות הכלכלית עם טיפולים ביולוגיים יקרים. ממצאי המחקר הרגישו כי התחרות הופכת את התכשירים הביולוגיים לפחות יקרים ולנגישים יותר, דבר שתורם לצמצום הפערים בנגישות לטיפול בקרב אוכלוסיות שונות ומסייע בהקטנת העומס הכלכלי על מערכת הבריאות⁽²¹⁾.

סיכום ומסקנות

רישום והנגשת תכשירי ביוסמילאר מהווים נדבך מרכזי ובלתי נפרד בשוק התרופות העולמי, המשפיעים באופן ישיר על שוק התרופות בישראל. תכשירים אלה תורמים להפחתת ניכרת בעלויות מערכת הבריאות, תוך שמירה על איכות, בטיחות ויעילות הטיפול התרופתי העומד בסטנדרטים רגולטוריים מקובלים. משרד הבריאות פועל באופן שוטף לשיפור הנגשה של מגוון הטיפולים התרופתיים למטופלים בישראל, הן מנקודת מבט קלינית – להבטחת מענה מיטבי בשגרה ובמצבי חירום, תוך צמצום הסיכון למחסור ולאבטחת רצף טיפולי יציב – והן מנקודת מבט כלכלית, באמצעות קידום תחרות ושיפור נגישות התכשירים.

הנגשת תכשירי ביוסמילאר פותחת את הדלת לצמצום משמעותי בהוצאה הציבורית והפרטית על טיפולים ביולוגיים יקרים ושומרת על איכות בטיחות ויעילות הטיפול. מדיניות המחלקה לרישום תכשירים ואגף הרוקחות בעשור האחרון תרמה להרחבת מגוון תכשירי הביוסמילאר בישראל, תוך הקפדה על עקרונות הרישום המבטיחים יחס תועלת-סיכון חיובי. הירידה במחירי מחירון התרופות, שהגיעה לכ-10%–60%, ממחישה את התרומה הכלכלית המשמעותית של תכשירי ביוסמילאר בישראל ואת הפוטנציאל לחיסכון ניכר במשאבי מערכת הבריאות.

ספרות

- files_circulars_dr_dr_127
- R. C. Mohs and N. H. Greig, "Drug discovery and development: Role of basic biological research," *A&D Transl Res & Clin Interv*, vol. 3, no. 4, pp. 651–657, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005.
- The Rise of Biologics: Emerging Trends and Opportunities
- F. Della Valle and A. Gambardella, "Biological revolution and strategies for innovation in pharmaceutical companies," *R & D Management*, vol. 23, no. 4, pp. 287–302, Oct. 1993, doi: 10.1111/j.1467-9310.1993.tb00835.x.
- The Add-to-Cart Revolution in Biologics Development: From Laboratory Modeling to Digital Ordering
- B. Buntz, "2024's blockbusters: Top 25 drugs by sales," *Drug Discovery and Development*. Accessed: Sept. 05, 2025. (Online). Available: <https://www.drugdiscoverytrends.com/2024s-blockbusters-top-50-pharmaceuticals-by-sales/>
- I. Bentwich, "Pharma's Bio-AI revolution," *Drug Discovery Today*, vol. 28, no. 5, p. 103515, May 2023, doi: 10.1016/j.drudis.2023.103515.
- מאגר התרופות Accessed: Sept. 05, 2025. (Online). Available: <https://israeldrugs.health.gov.il/#/byDrug>
- חוק ביקור על מחירי מצרכים ושירותים, תשנ"ו 1996 Accessed: Sept. 08, 2025. (Online). Available: https://www.nevo.co.il/law_html/law01/p193_006.htm
- אתר השירותים והמידע הממשלתי GOV.IL. Accessed: Sept. 05, 2025. (Online). Available: https://www.gov.il/he/Departments/dynamiccollectors/drug-prices?skip=0&drug_price_sub=1
- www.gov.il. Accessed: Sept. 05, 2025. (Online). Available: <https://www.gov.il/he/pages/budge-unit-drugs-price>
- J. A. DiMasi, H. G. Grabowski, and R. W. Hansen, "Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs," *Journal of Health Economics*, vol. 47, pp. 20–33, May 2016, doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.
- L. Luzzatto et al., "Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration," *The Lancet*, vol. 392, no. 10149, pp. 791–794, Sept. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31069-9.
- files_circulars_dr_DR_86
- ת. פיילוט, מתווה מסלולי רישום and ה. ל. תכשירים
- R. Vázquez-Sánchez et al., "Biosimilars and access to biologic therapy in immune-mediated diseases," *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 24, no. 7, pp. 647–653, July 2024, doi: 10.1080/14712598.2024.2350440.
- D. Morolla, D. Beran, M. Ewen, M. Raviglione, and T. Von Schoen-Angerer, "Role of biosimilar introduction on insulin glargine prices: a retrospective analysis in 28 European countries," *BMJ Open*, vol. 15, no. 1, p. e090484, Jan. 2025, doi: 10.1136/bmjopen-2024-090484.
- The Economics of Biosimilars
- S. Simoens and A. G. Vulto, "A health economic guide to market access of biosimilars," *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 21, no. 1, pp. 9–17, Jan. 2021, doi: 10.1080/14712598.2021.1849132.
- M. Jofre-Bonet, A. McGuire, V. Dayer, J. A. Roth, and S. D. Sullivan, "The Price Effects of Biosimilars in the United States," *Value in Health*, vol. 28, no. 5, pp. 742–750, May 2025, doi: 10.1016/j.jval.2025.02.008.
- H. Grabowski, R. Guha, and M. Salgado, "Biosimilar competition: lessons from Europe," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 13, no. 2, pp. 99–100, Feb. 2014, doi: 10.1038/nrd4210.
- K. Feng, M. Russo, L. Maini, A. S. Kesselheim, and B. N. Rome, "Patient Out-of-Pocket Costs for Biologic Drugs After Biosimilar Competition," *JAMA Health Forum*, vol. 5, no. 3, p. e235429, Mar. 2024, doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.5429.
- R. Reese, S. R. Nanavath, J. Martin, J. B. Travers, and C. A. Rohan, "A review of biosimilars in psoriasis: impacts on efficacy, safety, access, and a first-hand look at biosimilar cost savings within the department of veterans affairs," *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 35, no. 1, p. 2402912, Dec. 2024, doi: 10.1080/09546634.2024.2402912.
- C. A. Ferrara and P. L. Ferrara, "Cost-effectiveness and efficacy analysis of biosimilar drugs for lung diseases: a systematic review," *Journal of Economic Studies*, vol. 52, no. 9, pp. 174–192, Dec. 2025, doi: 10.1108/JES-01-2025-0059.

האם הרגולציה המאפשרת של משרד הבריאות בתחום הציוד הרפואי עלולה לפגוע ביצרנים ישראליים?

נכון להיום עדיין אין בישראל "חוק ציוד רפואי" תקף. משרד הבריאות מפרסם חוזרים ונהלים רבים אך את אבן הראשה של רגולציית הציוד הרפואי בישראל עדיין לא הסדיר

די"ר נדב שפר

ביה"ס להנדסה רפואית "אפקה" - המכללה האקדמית להנדסה בתל אביב; המחלקה לניהול מערכות בריאות, ביה"ס למדעי הבריאות, אוניברסיטת אריאל; התכנית לתואר שני בפיתוח ורגולציה של טכנולוגיות רפואיות, הפקולטה למדעי הרפואה והבריאות, אוניברסיטת תל אביב

המאסדרת אותו. סל שירותי הבריאות בישראל (הסל) כולל גם טיפולים המבוססים על שימוש בציוד רפואי וכן את המכשירים והאביזרים הרפואיים (אמ"ר) עצמם. על פי משרד הבריאות, ציוד שאינו רשום בפנקס הציוד הרפואי של המשרד לא יכול להיכלל בסל. חשוב אפוא להכיר את תהליך רישום הציוד הרפואי בישראל.

חום הציוד הרפואי מתפתח ללא הרף וכולל מגוון רחב של מוצרים שמשמשים לאבחון, לטיפול, למניעה ולניטור של מצבים רפואיים שונים. בשנים האחרונות אנחנו עדים להתקדמות משמעותית בתחום, הן בטכנולוגיות והן ברגולציה הבינלאומית





מאיץ ליניארי
לטיפול בחולי סרטן
אילוסטרציה: שאוטרסטוק



אילוסטרציות ציוד רפואי: שאטרסטוק



הנהלים החדשים דורשים שציוד רפואי מיובא ישווק למשך פרק זמן משמעותי (בין ארבעה חודשים לחצי שנה) ב"מדינה המוכרת" שאישרה אותו כתנאי להכללת המוצר במסלול מהיר. פרק זמן זה עלול לגרום לכך שישראל תאבד את מעמדה כמאמצת מוקדמת של טכנולוגיות רפואיות חדשניות

טכנולוגיים של שימוש במערכות ממוחשבות ושירותי מוקד טלפוני. אסטרטגיה זו הובילה לעלייה משמעותית בכמות הרישומים שאושרו, וזאת מבלי להגדיל את כוח האדם המטפל ברישום (שהסתכם באותה עת בכארבע משרות). שינויים אלה שיפרו גם את רמת השירות, כפי שהשתקף בסקרי שביעות הרצון של משרד הבריאות: אגף ציוד רפואי זכה לתואר האגף המצטיין בשנים 2018-2020.

עם זאת, נאלצנו לסייג את דברי השבח למשרד בסיכום הסקירה, בהצגת חשש שהעלו בחודשים עובר להכנתה חברות הציוד הרפואי, כי חלה ירידה משמעותית באיכות השירות וכי הטיפול בבקשות הרישום נעשה איטי יותר. החשש לא התבטא רק בהיבטים הלוגיסטיים של אספקת ציוד רפואי למוסדות רפואה וכלכליים, אלא גם בכך שההאטה שהורגשה עלולה להשפיע לרעה על היכולת לכלול מכשור רפואי מתקדם בסל שירותי הבריאות, שכן, כפי שציינו, הרישום הוא תנאי הכרחי לכך.

מה התחדש בעניין חוק הציוד הרפואי?

ב־10 ביוני 2025 התפרסמה טיוטת תקנות ציוד רפואי בנושא רישום ציוד בפנקס וחידושו, אשר נועדו להכניס תיקונים בתקנות הציוד הרפואי (רישום ציוד רפואי בפנקס וחידושו, התשע"ג-2013). מטרתן של תקנות אלו, שאותן נסקור בהמשך, היא ליישם מתווה רגולציה

בסקירתנו הקודמת ציינו כי למרבה הצער משרד הבריאות לא התקין את התקנות החיוניות הללו. כתוצאה מכך, בעוד שגופים ציבוריים, הן ממשלתיים והן אחרים, מקפידים לרכוש ולהשתמש בציוד רפואי רשום בלבד, לגופים פרטיים יש חופש פעולה נרחב יותר. מדובר בעיקר בתחומים כמו רפואת שיניים ואסתטיקה, שבהם קיימת פעילות ענפה ושימוש נרחב בציוד רפואי. גופים אלה רשאים לרכוש ולהשתמש בציוד רפואי שאינו רשום כמעט ללא הגבלה, למעט מגבלות ספורות המוגדרות בחוק התקנים. מצב זה יצר פער רגולטורי משמעותי, אשר מנע ממשרד הבריאות לממש את מלוא סמכויותיו ולהגן על בריאות הציבור באופן מיטבי. לרדגמה, חוסר בתקנות אלו מונע את האפשרות למנות מפקחים מכוח החוק, שיפעלו לאכיפתו.

עוד הראינו בסקירתנו הקודמת כי משרד הבריאות הצליח לייצל את תהליכי הרישום של ציוד רפואי באמצעות אסטרטגיה של הכרה באישוריהן של רשויות בריאות מוכרות בעולם, דוגמת ה-FDA האמריקאי, תוך הכנסת שיפורים

הסקירה כאן מתמקדת בעדכונים שחלו בתחום זה מאז המאמר הקודם שהובא בעיתון זה⁽¹⁾ וכקודמו גם היא אינה עוסקת בהיבטים רגולטוריים אחרים, כמו אישור ניסויים קליניים או הליכי יבוא וייצוא של ציוד רפואי, המשיקים לנושא הרישום אך אינם זהים לו.

המצב הרגולטורי ברישום ציוד רפואי בישראל 2022

בסקירה שהצגנו לפני כשלוש שנים הראינו כי למעשה אין בישראל חוק ציוד רפואי תקף, ומשק המכשור הרפואי בארץ מתנהל רגולטורית מכוחם של חוזרי משרד הבריאות מסוגים שונים (חוזרי מנכ"ל, מינהל [הטיבת] רפואה, אגף הרוקחות). על אף שקיימות תקנות רישום המבוססות על חוק הציוד הרפואי⁽²⁾, הן אינן מספיקות כדי להביא את החוק לידי יישום מלא. הכנסת קבעה במפורש שהחוק ייכנס לתוקף רק לאחר שיתוקנו תקנות נוספות, מעבר לתקנות הרישום הקיימות. כך למשל נדרשות תקנות שיסדירו את השימוש בציוד רפואי שאינו רשום.



רפורמת הרישום המהיר מתעדפת באופן ברור יבוא על פני ייצור מקומי. אין בנהליו של משרד הבריאות ובתקנות שמוצעות כעת על בסיסם שום מסלול מהיר לטובת היצרן הישראלי



הישראלי כ־90 מיליון שקל בשנה. בנוסף, ייעול תהליכי הרישום צפוי, מטבע הדברים, להגדיל את היצע המוצרים ולשפר את המגוון הזמין לצרכנים. לכן, אמר המשרד, המתווה המוצע על ידו נועד לצמצם באופן ניכר את זמני הרישום והייבוא של ציוד רפואי ולספור

אותם מהיום שבו מוגשת הבקשה ולא מהמועד שבו היא נקלטת, ואישור הרישום יוכל לשמש גם כאישור הייבוא (לציוד מיובא) בלא צורך בהגשת בקשה נפרדת לשלטונות המכס. כל זאת כדי להקל את הנטל הרגולטורי על תחום זה בישראל. בדצמבר 2023 הושלמה העבודה על מתווה זה והוא הוכנס לפעולה בשנת 2024.

כפי שכבר הזכרנו, ככוונת המשרד להסדיר את המתווה בתקנות שהצעה עבורן כבר פורסמה. על פי המתווה, מסלולי רישום מהירים ומקוצרים, המופעלים מאז שנת 2024 במסגרת חוזרי המשרד, יופעלו מכוח התקנות עבור ציוד רפואי שכבר אושר במדינות מתקדמות; יוגברו השקיפות והוודאות הרגולטורית למגישי

בקשות לרישום; והליך הרישום למוצרים יותאם לרמת הסיכון הפוטנציאלי הנובעת מהם. לפי התקנות, מתחייב משרד הבריאות ללוחות זמנים מוגדרים למתן אישורים: ציוד רפואי המסווג לדרגת סיכון נמוך (Class II) יקבל אישור רישום מיידי על בסיס הצהרה בלבד. ציוד הנמצא בדרגת סיכון בינוני (Class II)

יירשם בתוך 45 ימי עבודה מיום קליטת הבקשה לרישום במשרד הבריאות, וציוד

ציוד רפואי ובמתן אישורי יבוא עבורו, עד כדי "מצב של קריסה של שירותי אגף ציוד רפואי לחברות"⁴. לפי נתוני לשכת המסחר, בתחילת 2022 נדרשו רק יומיים עד שלושה בממוצע עד שכל פנייה קיבלה מענה, אך בחודש מאי 2022 הקצב ירד ונדרשו 13 יום בממוצע עד שהמבקש קיבל מענה – שלילי או חיובי – ממשרד הבריאות, ומאוחר יותר באותה שנה, זמן התגובה התארך לחודש ויותר. המשרד גם שינה את הפרשנות של המושג "ימי מענה" כך שייחשבו רק לימי עסקים, מה שהותיר לו זמן ממושך יותר להשיב לבקשות. כל זאת, אף שמצבת כוח האדם באגף נשמרה על אותו מספר עובדים בדיוק⁵.

כדי להתגבר על העיכובים פרסם משרד הבריאות ב־8 באוגוסט 2023 מתווה למה שכונה על ידו "רגולציה מאפשרת" בתחום הציוד הרפואי⁶. המשרד העריך בפתח המתווה כי שוויו של שוק הציוד הרפואי בישראל הוא כתשעה מיליארד שקל בשנה. לכן קבע המשרד, גם הנחה שמרנית ש־5% בלבד מעלות המוצר מיוחסת להוצאות רגולטוריות, אזי הפחתה של 20% בהוצאות אלו יכולה לחסוך למשק

ציוד רפואי המאפשר רישום מקוצר וגמיש יותר. התקנות מעמיקות ומחזקות את האסטרטגיה הרגולטורית של הכרה באישוריהן של רשויות בריאות מובילות בעולם ניהול סיכונים מדורג ופישוט ההליכים הרגולטוריים, במטרה לצמצם את הדרישות לרישום מחדש של ציוד שכבר אושר במדינות מתקדמות.

החקיקה המסמיכה את מתקין התקנות היא חוק הציוד הרפואי התשע"ב – 2012⁷. דא עקא, שאין אלו התקנות שהוגדרו על ידי הכנסת כמחייבות לצורך הכנסת חוק הציוד הרפואי לתוקף. לכן, למרבה הצער, המצב הרגולטורי שתואר לעיל בכל הנוגע לתוקפו של חוק ציוד רפואי בעינו עומד. מהלך רגולטורי זה, שתכליתו טובה, מעמיד עוד קומה בכניין שיסודותיו רעועים, שלא לומר תלויים לגמרי באוויר – החוק המסמך הרי כלל אינו בתוקף.

עיכובים משמעותיים ברישום ציוד רפואי 2023 ורפורמת הרגולציה המאפשרת

במחציתה השנייה של שנת 2022 ולאורך שנת 2023 התפתחו עיכובים משמעותיים ברישום



אילוסטרציות ציוד רפואי: שאוטרסטוק

לרישום ציוד רפואי במשרד הבריאות. במקביל אליו פותחת חברה ישראלית אחרת, יבואנית, בהליך רישום. המוצר שהיא מבקשת לייבא זהה בכל ההיבטים למוצר שמבקש לרשום היצרן הישראלי – החומרים מהם מיוצר הציוד, הליכי הייצור, התוויית המכשיר והוריות הנגר לשימוש בו, האוכלוסיה המשתמשת (צוותי רפואה מקצועיים/ הציבור הרחב) וכיו"ב, למעט עניין אחד. המוצר המיובא נושא כבר אישור של Notified Body אירופאי, לאו דווקא מאריות השוק האירופאי המשותף. הציוד המיובא יירשם בתוך לא יותר מ-45 יום ממועד קליטת הבקשה ובלבד שהוא משווק לפחות ארבעה חודשים במדינה מוכרת (ולו גם אחת כזו וגם אם מספר היחידות ששווקו בה זעום). ליצרן הישראלי של המוצר הוזהר אין כל מסלול מהיר. הוא יאלץ להמתין 120 יום עד שיקבל את אישור הרישום.

תגובות לרגולציה המאפשרת

בעת שהוצעו תקנות הרגולציה המאפשרת פרסם משרד הבריאות הערכה של השפעות רגולציה (RIA) זו על המשק⁽²⁾. ניתוח דו"ח זה מציג מספר קשיים: ראשית, הבעיה שאיתה באה להתמודד הרגולציה המוצעת אינה מוגדרת היטב. הדו"ח לא כולל נתונים תומכים המעידים על גודל הבעיה, חסרים נתונים על משך זמן קבלת אישור, עלות כלכלית, מספר הבקשות השנתיות המוגשות ומטופלות, ואין הערכות לגבי אחוז הציוד הרפואי שרשום גם במדינות מוכרות אחרות.

המותר) ב"מדינה המוכרת" שאישרה אותו כתנאי להכללת המוצר במסלול מהיר. פרק זמן זה עלול לגרום לכך שישראל תאבד את מעמדה כמאמצת מוקדמת של טכנולוגיות רפואיות חדשניות, כאשר ציוד רפואי לא יאושר סמוך לאישורו ב"מדינה מוכרת" אלא רק בחלוף פרק זמן לא מבוטל במונחי מכשור רפואי.

הבעיה השנייה היא שרפורמת הרישום המהיר מתעדפת באופן ברור יבוא על פני ייצור מקומי. אין בנהליו של משרד הבריאות ובתקנות שמוצעות כעת על בסיסם שום מסלול מהיר לטובת היצרן הישראלי. לפיכך, יצרן ישראלי יאלץ לעבור רגולציה בחו"ל ורק אז ולאחר שיווק בחו"ל, להגיש את הבקשה בישראל, או לחלופין להמתין פרק זמן ממושך לאישור מוצריו, אם לא יגיש אותם ראשית לרישום בחו"ל.

דוגמה תיאורטית: יצרן ישראלי ותיק, שמערך אבטחת האיכות במפעלו עומד בדרישות התקן הבינלאומי לאבטחת איכות של ייצור ציוד רפואי ISO 13485 והוא נושא תעודה המעידה על כך מגוף תקינה מוכר על ידי משרד הבריאות, ומוצרים אחרים שלו כבר רשומים זה שנים במשרד הבריאות ללא דיווחים על אירועים חריגים, מבקש לרשום במשרד הבריאות ציוד רפואי גנרי (לא פטנטי), רחמנא ליצלן) המסווג בדרגת סיכון בינונית נמוכה (Class IIa). היצרן לא הגיש את המוצר לאישורן של רשויות בריאות מוכרות בחו"ל משום שאינו מחויב לכך לצורך הגשת בקשה

השייך לקבוצת סיכון בינוני-גבוה (Class III) יירשם בתוך 60 ימי עבודה. התקנות שותקות לגבי המועד שבו מתחיל מניין ימים אלה – האם ממועד הגשת הבקשה כפי שהתחייב המשרד בעת שהציג את המתווה, או מהיום שבו נקלטת הבקשה (בפועל, מפרש כיום המשרד את הצעת התקנות כך שמניין הימים יתחיל רק כאשר הבקשה נקלטת). כדי לנסות לעמוד בלוחות זמנים אלה מסתייע אגף ציוד רפואי של משרד הבריאות בחודשים האחרונים בשירותי מיקור חוץ.

בצד הנהלים הראשיים של מתווה הרגולציה המאפשרת, שהתקנות באות לתת להם משנה תוקף, פרסם משרד הבריאות גם נהלים המגדירים כיצד יש לבצע שינויים ברישום. שינויים בציוד רפואי מסווגים ל"מהותיים" ו"לא מהותיים". שינויים מהותיים, המשפיעים על בטיחות ואיכות הציוד, מחייבים הגשת בקשה לשינוי, והאישור אמור להינתן בתוך 60 יום. שינויים לא מהותיים יירשמו בהצהרה עצמית בלבד, בסיומה תונפק תעודת רישום מעודכנת.

הרגולציה המאפשרת מפלה לרעה את היצרן הישראלי

עיון חטוף בנהליו החדשים של משרד הבריאות (שהופעלו כאמור בשנת 2024) מצביע מיד שתי בעיות חמורות: הראשונה, הנהלים דורשים שציוד רפואי מיובא ישווק למשך פרק זמן משמעותי (בין ארבעה חודשים לחצי שנה, בתלות בגורם המאשר ובדרגת הסיכון של



הרישום המהירים כך שגם יצרנים ישראלים יוכלו להיכלל בהם.

בצד זאת, כראי שהמשרד יזוּם מסלול ייעודי ליצרני מכשור רפואי פטנטי, המעוניינים שמשרד הבריאות יהיה הרגולטור הראשון בעולם המאשר אותם. בעבר היתה למשרד הבריאות היכולת להיות רגולטור כזה, ומתברר שלמשרד יש עניין לקיימה⁽¹⁰⁾. חשוב אפוא שגם בעניין זה המצב יחזור לקדמותו. מאחר שהמשרד צריך לטפל כיום בהרבה פחות בקשות רישום מבעבר (כל הבקשות בדרגת הסיכון הנמוכה מאושרות אוטומטית), הוא ודאי יוכל להקצות כוח אדם לטובת מטלה חשובה זו. ●

ספרות

1. נדב שפר, רישום ציוד רפואי בישראל – איך זה עובד? מגזין מדיק סל שרותי הבריאות אוקטובר 2022, עמ' 66-70
2. אוחר בתאריך 7.9.2025 <https://www.health.gov.il/LegislationLibrary/Briuts1.pdf>
3. אוחר בתאריך 7.9.2025 https://www.nevo.co.il/law_html/lawo1/500_700.htm
4. אדיר ינקו, בתי חולים זקוקים לציוד דחוף שתקוע במסך כבר חודשים. אתר <https://www.ynet.co.il/health/article/rkzxmleoo>, 8.9.2025
5. ישי שרוב, מצב קרוב לקטסטרופה: עיכובים חמורים באגף לציוד רפואי במשרד הבריאות. מקור ראשון, 28.9.2022
6. לשכת המנהל הכללי של משרד הבריאות. מתווה יישום רגולציה מאפשרת אמ"ר. סימוכין לשכת מנכ"ל 26617623, 28.9.2023
7. שרית סיון ואור אלדר (עורכות). דוח הערכת רגולציה – תקנות ציוד רפואי (רישום ציוד רפואי בפנקס וחידושו) (תיקון) התשפ"ה – 2025. יוני 2025.
8. חוק עקרונות האסדרה, תשפ"ב-2021.
9. עמותת "רווח נקי" ניתוח תו איכות RIA: דוח הערכת השפעות אסדרה בנושא טיטסת תקנות ציוד רפואי (רישום ציוד רפואי בפנקס וחידושו) (תיקון), התשפ"ה – 2025. 30.6.2025.
10. גלי וינבר, הקורונה פתחה את התיאבון למשרד הבריאות: כך הוא מתכנן להפוך לגוף שמאשר תרופות. גלובס, 9.2.2022.

דו"ח משרד הבריאות להערכת השפעות הרגולציה (RIA) לא כולל נתונים תומכים המעידים על גודל הבעיה, חסרים נתונים על משך זמן קבלת אישור, עלות כלכלית, מספר הבקשות השנתיות המוגשות ומטופלות, ואין הערכות לגבי אחוז הציוד הרפואי שרשום גם במדינות מוכרות אחרות



חוזרים ונהלים רבים אך את אבן הראשה של רגולציית הציוד הרפואי בישראל עדיין לא הסדיר: כל הנהלים והצעות התקנות אינם אלה שיאפשרו את כניסת חוק הציוד הרפואי לתוקף.

בין הנהלים שפורסמו בשנים האחרונות היו נהלי רגולציה מאפשרת, נהלים שלאחרונה גם תורגמו לטיטסת תקנות. האסדרה החדשה הוּ מבקשת ליישם מודל של רישום ציוד רפואי מבוסס שלוש רמות סיכון, כאשר המטרה היא לפתור את הבעיה שהתפתחה במהלך 2022 של תהליך רישום איטי ויקר. הרגולציה המאפשרת היא ללא ספק מהלך מבורך. עם זאת, עדיין לא הוצגו נתונים האם הרפורמה הנ"ל אכן השיבה עטרה ליושנה ואגף ציוד רפואי חוזר להיות בעל זמני תגובה מהירים כבעבר. משרד הבריאות לא פרסם עד כה נתונים כלשהם בעניין זה וגם לא הציג תוצאות של סקרי שביעות רצון לקוחות, אותם פרסם בעבר. על כל פנים, יש לקוות שמשרד הבריאות ייתן את הדעת על קשיים שקיימים בנוהל במתכונתו הנוכחית ויעדכן את כללי הזכאות להכללה במסלולי

שנית, לא ברור כלל כיצד תימדד הצלחה או חלילה אי הצלחה של האסדרה הזו כי לא נקבעו יעדים מדירים ומנגנון מחייב לבחינת השפעות האסדרה בפועל. זו, דרך אגב, הפרה של הוראת סעיף 24 לחוק עקרונות האסדרה⁽⁸⁾. לא זו אף זו: אין בדו"ח RIA הנ"ל כימות של צמצום הנזק מהבעיה וחסרה התייחסות להשפעה על עסקים קטנים ובינוניים ובפרט על יצרנים מקומיים. הפערים האלה עלולים להוביל למדיניות לא מיטבית, שאף שכוונתה רצויה היא עלולה להשפיע לרעה על זמינות ציוד רפואי לכל הפחות ממקורות מסוימים ועל בטיחות המטופלים. זאת, כאשר מדובר בתחום רגיש במיוחד, שבו החשיבות של איוון נכון בין בטיחות לזמינות היא קריטית. אולי לכן היו גופים שהציעו לעכב את קידום האסדרה עד לתיקון הליקויים בתקנות והכנת דו"ח RIA מעודכן⁽⁹⁾.

סיכום

נכון להיום עדיין אין בישראל "חוק ציוד רפואי" תקף. משרד הבריאות אמנם מפרסם

השתתפויות עצמיות בתרופות: האם הגיעה העת לחשיבה מחודשת?



העלאת השתתפויות עצמיות בתרופות ובטכנולוגיות רפואיות – השלכותיו הצפויות של המהלך וחלופות להגדלת מקורות המימון • השתתפויות עצמיות לאן?

פרופ' גבי בן נון¹
פרופ' נדב דוידוביץ²
ניר קידר³

¹המחלקה למדיניות וניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

²המחלקה למדיניות וניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב ואוניברסיטת בר אילן

³מרכז טאוב

1
אוקטובר 2024 התקבלה החלטת ממשלה בנוגע להעלאת ההשתתפות העצמית של המבוטחים עבור תרופות, שירותים וטכנולוגיות רפואיות הכלולים בסל שירותי הבריאות שבחוק ביטוח בריאות ממלכתי. בהמשך לכך, בראשית שנת 2025 פורסמה טיוטת צו ביטוח בריאות ממלכתי (עדכון השתתפויות עצמיות), התשפ"ה-2025, המפרטת את מטרת המהלך ואת השינויים המוצעים במסגרתו.

במאמר זה נדון בהיבטים השונים של העלאת השתתפויות עצמיות, מתוך התמקדות בתרופות ובטכנולוגיות רפואיות. המאמר ינתח את השלכותיו הצפויות של המהלך ויצג מספר חלופות להגדלת מקורות המימון של המערכת שלא באמצעות העלאת ההשתתפויות העצמיות.

הנימוק הכלכלי המרכזי להטלת תשלומי השתתפות עצמית על שירותי בריאות בכלל ועל תרופות בפרט הוא הרצון לצמצם ביקושים עודפים לשירותים רפואיים ולתרופות. שירותי בריאות מכוסים בדרך כלל על ידי מערכי ביטוח בריאות. אספקת תרופות ללא השתתפות עצמית עלולה להביא לצריכה עודפת של תרופות ללא צורך ממשי, לשימוש

יתר בשירותי בריאות ולאגירת תרופות. כל אלה מטילים נטל כלכלי עודף על מערכת הבריאות ואף עלולים לגרום לפגיעה בבריאות. הדרישה להשתתפות עצמית של המבוטחים נועדה אפוא לצמצם תופעה זו, המכונה "סיכון מוסרי" (moral hazard) (Zweifel & Mannung, 2000), ולסייע לשימוש מושכל בשירותים רפואיים, למניעת ביקושים עודפים ושימוש יתר ולריסון הוצאה על בריאות.

להשתתפות העצמית בשירותי הבריאות יש עוד מטרות: היא מהווה אמצעי להגדלת המקורות הכספיים העומדים לרשות מערכת הבריאות, אם לשם מימון צרכים שונים של המערכת ואם כמקור חלופי שיאפשר להקטין את חלקו של המימון הציבורי. הגדלת מקורות המימון למערכת הבריאות יכולה כמובן להיעשות באופנים רבים אחרים, ועל כך נדון בהמשך. ואולם חשוב להדגיש כי ההצעה בטיטת צו ביטוח בריאות ממלכתי שבמקד סקירה זו אמנם מגדילה את מקורות המימון של קופות החולים, אך נכון לכתובת מסמך זה ידוע על כוונה לקצץ במקביל תקציבים אחרים מקופות החולים; כך שאפשר לומר שמטרת המהלך היא לממן את כלל הוצאות הממשלה ולא לחזק את קופות החולים ואת מערכת הבריאות.

הניסיון הבינלאומי משימוש בהשתתפות העצמית ככלי לצמצום ביקושים עודפים ולריסון עלויות מלמד על תוצאות מגוונות: מחקרים מצביעים על כך שההשתתפות העצמית יכולה לצמצם ביקושים לשירותי בריאות חיוניים ושיש בה כדי להסיט ביקושים משירותים שמוטל עליהם תשלום לכאלה שממשיכים להינתן חנם (Kolasa & Kowalczyk, 2019). הניסיון מלמד עוד שהשפעת הדרישה להשתתפות עצמית שונה עבור שירותי בריאות שונים, עבור אוכלוסיות

מרמות הכנסה שונות ועבור טווחי זמן שונים. במטה-אנליזה (Sinnott et al. 2013) נמצאה עלייה של 11% בסיכוי לאי-התמדה בשימוש בתרופות בקרב אוכלוסיות המבוטחות בביטוח בריאות ציבורי בשל הדרישה להשתתפות עצמית בתרופות, ובקרב אוכלוסיות של חולים במחלות כרוניות דוגמת סוכרת ואי ספיקת לב נרשמה ירידה בהיענות לטיפול תרופתי עקב העלאת ההשתתפות העצמית (Gourzoulidis et al., 2017).

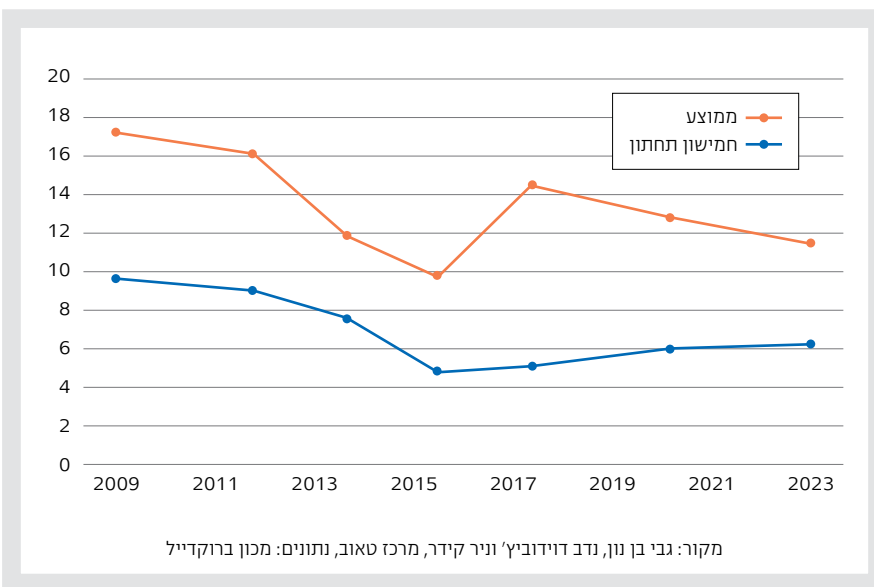
ואולם, בעוד הממצאים לגבי השפעת התשלומים על יעילות המערכת אינם חד-משמעיים, אין חולק על כך שככל שהתשלומים במערכת הבריאות גבוהים יותר, כן גדלה הפגיעה באופייה השוויוני. הצורך בתשלום עבור שירותי בריאות פוגע בנגישות לשירותים אלה ומגדיל פערים בבריאות. הניסיון שנצבר בעולם בנושא זה מלמד שדרישה זו משפיעה בעיקר על אוכלוסיות חלשות ושתופעת הוויתור על שירותים חיוניים מחריפה בעיקר בתקופות שבהן מתרחבים הפערים הכלכליים בין קבוצות שונות באוכלוסיה (Aaltonen, 2023).

כדי להקל את הנטל הכלכלי הכרוך בהשתתפות העצמית ולהקטין את היקף התופעה של ויתור על תרופות ושירותי בריאות חיוניים בשל הצורך בתשלום, נקבעו בחוק ביטוח בריאות ממלכתי, כמו במקומות אחרים בעולם, מנגנונים של פטורים, הנחות ותקרות לקבוצות אוכלוסיה מסוימות. עם זאת נראה כי אין די בכך, ומבוטחים רבים עדיין מוותרים על תרופות ושירותים רפואיים נחוצים למרות הנזקים הבריאותיים שעלולים להיגרם בשל כך. מחקרים מראים שעלייה בהשתתפות העצמית עלולה להביא לעלייה בתמותה, ואילו הורדת השתתפות עצמית מביאה לעלייה בהיענות לטיפול במחלות כרוניות (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2753258/>, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156218).

המצב בישראל

חוק ביטוח בריאות ממלכתי שנחקק בשנת 1994 קבע את המסגרת להשתתפות עצמית

תרשים 1. שיעור המבוטחים שוויתרו על תרופה או טיפול בגלל המחיר, 2009-2024



בשנת 2023 עמד היקף ההשתתפויות העצמיות של המבוטחים על תרופות שבסל על כ־2.9 מיליארד שקל, כ־30% מהוצאות קופות החולים על תרופות שבסל (משרד הבריאות, 2024).

בסקרים של מכון ברוקדייל והלמ"ס יש עדויות רבות לויתור על צריכת תרופות מרשם וביקורים אצל רופא בשל הצורך בהשתתפות עצמית, בייחוד בקרב אוכלוסיות מהעשירונים התחתונים (תרשים מס' 1).

מסקר שערך מכון ברוקדייל על רמת השירות במערכת הבריאות ועל תפקודה בשנת 2024 (לרון ואחרים, 2024) עולים כמה ממצאים מעניינים:

- בקרב בעלי הכנסה נמוכה, שיעור הוויתור גבוה כמעט פי שניים מהממוצע (17% ב־2009, 11% ב־2024).
 - חולים כרוניים מוציאים מאות שקלים בחודש על תרופות, סכום המשפיע על יכולתם לממן צרכים בסיסיים אחרים.
 - 11% מהחולים הכרוניים בישראל דיווחו כי הפחיתו מינוני תרופות או ויתרו עליהן כליל כדי לחסוך בעלויות.
 - בשנת 2023, 26% מהקשישים דיווחו כי התשלומים על תרופות מכבידים עליהם "במידה רבה" ו־17% ממקבלי גמלת הבטחת הכנסה ויתרו על תרופות עקב קשיים כלכליים.
 - בקרב החברה הערבית, שיעור הוויתור כפול מהממוצע הלאומי (18.3%).
- ניתן אפוא לראות שהדרישה להשתתפות עצמית משפיעה בעיקר על אוכלוסיות מוחלשות, תוך הפרת עקרון השוויון המעוגן בחוק ביטוח בריאות ממלכתי.

צו ביטוח בריאות ממלכתי (עדכון השתתפויות עצמיות) 2025

המהלך המוצע בטיטוט הצו - התשפ"ה 2025 - כולל הפחתה של 4.5% מתקרת ההשתתפות העצמית לחולים כרוניים וכן הרחבת האוכלוסיה שתקרת ההשתתפות שלה עבור תרופות היא 50% מהתקרה הרבעונית. במקום שהתקרה המופחתת תהיה רק לקשישים מקבלי הבטחת

הצורך בתשלום עבור שירותי בריאות פוגע בנגישות אליהם ומגדיל פערים בבריאות. הניסיון שנצבר בעולם מלמד שדרישה זו משפיעה בעיקר על אוכלוסיות חלשות ושתופעת הוויתור על שירותים חיוניים מחריפה בעיקר בתקופות שבהן מתרחבים הפערים הכלכליים בין קבוצות באוכלוסיה



חולים כרוניים זכאים לתקרה רבעונית של השתתפות עצמית עבור התרופות שבסל. גובה התקרה הרבעונית עומד על כ־1,100 שקל לרבעון והוא משתנה מקופה לקופה. עבור חולים כרוניים מעל גיל פרישה המקבלים גמלת השלמת הכנסה או השלמה לגמלת נכות, גובה התקרה הרבעונית הוא מחצית מהתקרה שנקבעה לכלל הציבור.

עבור חולים כרוניים, ההוצאה המירבית על תרופות מרשם שבסל היא כ־367 שקל בחודש. אם במשך הבית יש כמה חולים כרוניים או בני משפחה הזקוקים לתרופות, ההוצאה גדולה יותר. בשנת 2022 הוציא משק בית ממוצע בישראל 151 שקל בחודש עבור תרופות (יצוין כי לא כל ההוצאה על תרופות היא בגין תרופות מרשם שבסל).

בתרופות ובשירותי בריאות הכלולים בסל שירותי הבריאות. נוסף על כך, החוק קבע כי ההשתתפויות העצמיות יהיו חלק ממקורות המימון של קופות החולים ("עלות הסל"). לאורך השנים בוצעו כמה תיקוני חקיקה ביחס להשתתפות העצמית על תרופות שבסל, בעיקר כדי להקל את נטל התשלומים על קבוצות אוכלוסיה שונות. ההשתתפות העצמית עבור תרופות שבסל נחלקת לשניים: עבור תרופות שמחירן המירבי לצרכן הוא עד כ־160 שקל ישלם המבוטח השתתפות עצמית בגובה 20 שקל או המחיר המירבי לצרכן, הנמוך מביניהם. עבור תרופות שמחירן המירבי לצרכן גבוה מ־160 שקל, גובה ההשתתפות העצמית הוא 10%-15%.



אילוסטרציה: שאוטרסטוק

הפחתת ההשתתפות העצמית ברכישת תרופות לחולים כרוניים ולמקבלי הבטחת הכנסה והפחתת ההשתתפות העצמית ליום אשפוז סיעודי מורכב, המוצעת בטיטות הצו, היא ללא ספק צעד מבורך. בטיטות הצו מצוין כי שווייץ של סך כל ההפחתות עומד על 34 מיליון שקל. מה שנערך מטיטות הצו, ולא במקרה, הוא השווי הכלכלי של הגידול בהכנסות עקב העלאת ההשתתפות העצמית ברכישת תרופות ב־18%, מ־20 שקל ל־23.5 שקל.

בהיעדר נתונים בטיטות הצו לגבי שווי הגידול בהכנסות כתוצאה מעדכון זה, ערכנו חישוב גס המתבסס על שווי ההכנסות מהשתתפות עצמית בתרופות של ארבע קופות החולים בשנת 2023: הנתון האחרון שהתפרסם בדו"חות משרד הבריאות על הוצאות קופות החולים מראה

11% מהחולים הכרוניים בישראל דיווחו כי הפחיתו מינוני תרופות או ויתרו עליהן כליל כדי לחסוך בעלויות. בשנת 2023, 26% מהקשישים דיווחו כי התשלומים על תרופות מכבידים עליהם "במידה רבה" ו־17% ממקבלי גמלת הבטחת הכנסה ויתרו על תרופות עקב קשיים כלכליים



ולמקבלי הבטחת הכנסה שאינם מגיעים לתקרה הרבעונית (בטיטות הצו לא מצוין השווי הכלכלי של העלאת ההשתתפות העצמית). הצעה זו מנומקת בדברי ההסבר לצו בצורך באיזון מקורות המערכת.

כעת נבחן את המהלך המוצע תוך ניתוח השוואתי של השווי הכלכלי הנובע מהפחתת ההשתתפויות בתרופות והשווי הכלכלי הנובע מייקרון:

הכנסה, מתווספים אליה כלל מקבלי גמלת הבטחת הכנסה. לפי האומדנים בטיטות הצו, המשמעות הכלכלית של צעדים אלה היא הפסד הכנסה של כ־30 מיליון שקל בשנה.

לעומת הפחתות אלו מוצע בטיטות הצו להעלות ב־18% את גובה ההשתתפות העצמית עבור כל התרופות שמחירן בין 20 ל־220 שקל (בהנחת השתתפות עצמית מינימלית של 10%). יש לציין שהעלאה זו תקפה גם לחולים כרוניים



אילוסטרציה: שאוטרסטוק

אימוץ הצעה זו יביא ככל הנראה לכמה תופעות לוואי:

- **פגיעה בנגישות** - העלאת מחיר ההשתתפות העצמית תכביד את הנטל על כלל האוכלוסיה ובעיקר על חולים ממעמד הביניים ומהשכבות החלשות. יש חשש שהעלייה בהשתתפות העצמית תוביל לווייתור על רכישת תרופות חיוניות בקרב חלקים מהציבור ותביא לפגיעה בבריאות.
- **אי־שוויון מבני** - ההצעה אינה פותרת את בעיית היסוד של ההשתתפות העצמית ככלי מימון רגרסיבי אלא רק מחריפה אותה. גם אם קיים צורך מהותי בהגדלת מקורות

מטיוטת צו ביטוח בריאות ממלכתי - עדכון השתתפויות עצמיות 2025 - ניתן ללמוד כי התקציבים שיתווספו כתוצאה מהגידול בהכנסות עקב העלאת ההשתתפות העצמית לא יופנו כנראה למערכת הבריאות אלא יקטינו את חלקה של המדינה במימון עלות הסל



שהכנסות הקופות מהשתתפויות עצמיות של המבוטחים בתרופות עמדו על כשלושה מיליארד שקל. על בסיס נתון זה ועל בסיס גובה ההתייקרות המוצג בטיוטת הצו (כ־18%) ניתן לאמוד בחישוב גס את הגידול בהכנסות מעדכון תעריף ההשתתפות העצמית בתרופות המוצג בטיוטת הצו בכ־300 מיליון שקל, וזאת לעומת הפחתה בהשתתפויות העצמיות לאוכלוסיות מיוחדות בהיקף של 34 מיליון שקל. כלומר, הגידול הצפוי בהכנסות עקב העלאת ההשתתפות העצמית גדול פי עשרה מהירידה הצפויה בהכנסות כתוצאה מההפחתה לאוכלוסיות מיוחדות.

הציבור תמכו במס, לרבות אנשי בריאות הציבור מקרב החברה החרדית.

שינוי סדרי העדיפויות בתקציב המדינה והגדלת הנתח המיועד למערכת הבריאות – ההוצאה הציבורית על בריאות בישראל היא מהנמוכות במדינות ה-OECD (טבלה מס' 1). צורכי המערכת ההולכים וגדלים לנוכח קצב גידול האוכלוסיה בישראל והזדקנות האוכלוסיה מחייבים שינוי בסדר העדיפויות הלאומי והגדלת החלק המוקצה לבריאות בתקציב המדינה.

סיכום

העלאת ההשתתפות העצמית כאמצעי להגדלת מקורות המימון של מערכת הבריאות צפויה להחריף את אי השוויון בבריאות ולהוביל להרעה בתוצאים קליניים, בייחוד במחלות כרוניות. המהלך המוצע, אף שמשולבות בו הפחתות נקודתיות לאוכלוסיות מסוימות, עתיד להכביד את הנטל על רוב האוכלוסיה ועלול להגדיל את היקף תופעת הוויתור על תרופות ושירותים רפואיים. משמעות נוספת של המהלך היא הגדלת חלקו של המימון הפרטי במערכת הבריאות, אשר כבר היום נחשב לאחד הגבוהים במדינות ה-OECD.

ספרות

1. לרון, מ', פיאלקו, ש', גורליק, י', ונורמן, ט' (2025). סקר דעת הציבור על רמת השירות במערכת הבריאות ועל תפקודה – ממצאים ראשוניים. מאיירס ג'וינט ברוקרדיל משרד הבריאות (2024). דוח מסכם על פעילות קופות החולים לשנת 2023
2. Aaltonen, K. (2023). Austerity, economic hardship and access to medications: A repeated cross-sectional population survey study, 2013–2020. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 77(3), 160–167.
3. Gourzoulidis, G., Kourlaba, G., Stafylas, P., Giamouzis, G., Parissis, J., & Maniadakis, N. (2017). Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy*, 121(4), 363–377.
4. Kolasa, K., & Kowalczyk, M. (2019). The effects of payments for pharmaceuticals: A systematic literature review. *Health Economics, Policy and Law*, 14(3), 337–354.
5. Sinnott, S-J, Buckley, C., O'Riordan, D., Bradley, C., & Whelton, H. (2013). The effect of copayments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(5), e64914.
6. Zweifel, P., & Manning, W. G. (2000). Moral hazard and consumer incentives in health care. In Anthony J. Culyer, and Joseph P. Newhouse (Eds.), *Handbook of health economics*, Volume 1, Part A (pp. 409–59). Elsevier.

טבלה 1. מקורות המימון של מערכות בריאות: ישראל מול ממוצע מדינות ה-OECD 2023



לרשות מערכת הבריאות וישפר את מידת הפרוגרסיביות של דמי ביטוח הבריאות.

העלאת המס על מוצרי עישון – העלאת המס על מוצרי עישון הוכחה במחקרים רבים ככלי אפקטיבי להפחתת שיעור המעשנים באוכלוסיה. בהעלאת המס טמונה תועלת כפולה: היא גם צפויה להגדיל את הכנסות המדינה וגם עשויה להביא להפחתת התחלואה והתמותה ועקב כך לחיסכון כלכלי למערכת הבריאות. ניתן לייחד חלק מהכנסות ממס הטבק לקידום פעולות למניעת עישון ולקידום בריאות, כפי שנהוג בכמה מדינות בעולם.

מיסוי משקאות ממותקים – מחקרים רבים הוכיחו שמיסוי משקאות ממותקים מביא לירידה בצריכתם ועקב כך להפחתת הסיכון להשמנה ולסוכרת. בתקופה הקצרה שבה הוחל המס בישראל אכן נצפתה ירידה בצריכת משקאות ממותקים, בייחוד באוכלוסיה החרדית. גם במקרה זה מדובר בתועלת כפולה – הגדלת הכנסות המדינה לצד הפחתת התחלואה והתמותה וחיסכון כלכלי למערכת הבריאות. חשוב לציין כי בתקופת החלת החוק כל גורמי בריאות

המערכת, ניתן למצוא דרכים אחרות לעשות זאת בלי לפגוע באופייה השוויוני.

הפטת תקציבים ממערכת הבריאות למימון הוצאות שאינן קשורות לבריאות – מטיטת הצו ניתן ללמוד כי התקציבים שיתווספו כתוצאה מהגידול בהכנסות עקב העלאת ההשתתפות העצמית לא יופנו כנראה למערכת הבריאות אלא יקטינו את חלקה של המדינה במימון עלות הסל. למרבה הצער, אין זו הפעם הראשונה שבה על מנת להגדיל את הכנסות המדינה או להקטין את הוצאותיה משתמשים בכלים הנמצאים בחוק ביטוח בריאות ממלכתי שלא למטרות הקבועות בו (לפני כשנה הועלו דמי ביטוח הבריאות על מנת לממן שירותים שאינם כלולים בחוק באמצעות קיזוז השתתפות המדינה במימון עלות הסל). זאת, בעוד מקורות מימון פרוגרסיביים (כגון מיסים) אינם מובאים בחשבון כחלופה אפשרית להגדלת מקורות ההכנסה של המדינה.

יחסי הגומלין בין הגדלת מקורות המימון לפגיעה בבריאות הציבור – הגידול בהכנסות עקב העלאת ההשתתפות העצמית למבוטחים יגדיל ככל הנראה את היקף תופעת הוויתור על תרופות ועל טיפולים רפואיים ויוביל לפגיעה בבריאות הציבור.

חלופות אפשריות להגדלת ההשתתפות העצמית

טיטת הצו הנדרן מגדילה באופן דרמטי את נטל ההשתתפות העצמית ברכישת תרופות וטיפולים ובשימוש בטכנולוגיות רפואיות, מהלך שנושא עימו כאמור סיכון ממשי לפגיעה בבריאות הציבור. כדי להימנע מכך ניתן להציע מספר חלופות להגדלת הכנסות המדינה:

ביטול תקרת התשלום של דמי ביטוח בריאות – כיום, עבור חלק השכר שמעל 5 פעמים השכר הממוצע במשק (כ-50 אלף שקל בחודש) העובדים פטורים מתשלום דמי ביטוח בריאות. ביטול הפטור יאפשר להגדיל את מקורות המימון העומדים



אדמונטון, קנדה, 9.12.22: מחסור בתרופות להצטננות, שיעול ושפעת. אילוסטרציה: שאטרסטוק

מחסורי תרופות: א/סיק הישראלי בעולם ובישראל

על אף מערכת הבריאות המתקדמת בישראל, בעיית המחסור בתרופות הולכת וגוברת, בדומה למגמה הבינלאומית ◀ על הגורמים לבעיה, השלכותיה והאסטרטגיות לפתרונה

מאמר זה, המתבסס על מחקרם של Schwartzberg et al. (2024)⁽¹⁾, נועד לספק לקורא סקירה מקיפה של מחסורי תרופות, תוך התמקדות במצב בישראל בהשוואה למגמות בינלאומיות. המאמר יציג את המורכבות והאתגרים הכרוכים בתופעה, ינתח את גורמי השורש שלה וידון באסטרטגיות קיימות ומוצעות למניעה והפחתה של מחסורים אלה, תוך בחינת היכולת לצמצם או למנוע אותם לחלוטין.

הבנת מחסורי תרופות: הגדרות וגורמי שורש

מחסור בתרופה מוגדר כתקופה שבה הביקוש או הביקוש הצפוי לתרופה עולה על ההיצע שלה. תופעה זו יכולה לנבוע ממגוון רחב של סיבות, המקוטלגות באופן כללי לשתי

פרופי איל שורצברג

בית הספר לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב; יו"ר ארגון הרוקחות בישראל

חסורי תרופות (Drug Shortages - DS) מהווים אתגר בריאותי גלובלי מתמשך המשפיע על מטופלים, ספקי שירותי



בריאות וקובעי מדיניות ברחבי העולם. תופעה זו, שאינה פוסחת גם על מערכות בריאות מתקדמות כמו זו בישראל, התעצמה באופן דרמטי בשנים האחרונות והפכה למציאות יומיומית עם השלכות חמורות על זמינות תרופות חיוניות ועל בטיחות המטופלים.



קטגוריות עיקריות, סיבות מסחריות וסיבות תפעוליות⁽¹⁾.

סיבות מסחריות למחסור מתרחשות כאשר יצרנים מחליטים להפסיק לייצר תרופה בשל רווחיות נמוכה. מצב זה יכול להתעורר כאשר תרופה הופכת לגנרית, כאשר הביקוש לה יורד, או כאשר יצרנים בוחרים להתמקד בייצור תרופות רווחיות יותר. בנוסף, דרישות רגולטוריות יקרות עלולות להוביל להחלטת יצרן להוציא תרופה מהשוק.

מנגד, סיבות תפעוליות הן אלו הקשורות לתהליכי הייצור והאספקה. הן כוללות מגוון רחב של הפרעות, כגון:

- **בעיות רגולטוריות** – אי עמידה בדרישות רגולטוריות (כמו תקני ייצור נאותים – GMP), דרישות רגולטוריות לנסיגת תרופה מהשוק, או עיכובים באישור תרופות חדשות.
- **בעיות ייצור** – תקלות בציוד, מחסור בחומרי גלם, או בעיות בקווי ייצור.
- **שיבושים בשרשרת האספקה ובעיות הפצה** – בעיות משלוח, הובלה או אחסון, המובילות לסחורה פגומה ועיכובים בזמינות.
- **עלייה בביקוש** – ביקוש מוגבר ובלתי צפוי לתרופה מסוימת, למשל במהלך התפרצות מחלה או עקב שינויים בדפוסי מרשם, כולל שימוש "מחוץ להתוויה הרשומה" (off-label use) מחסור בתרופה אחת עלול אף להוביל למחסור בתרופות חלופיות מאותה קטגוריה.
- **אסונות טבע ומלחמות** – אירועים כמו הוריקנים, רעידות אדמה או מגיפות, המשבשים את כוח העבודה, הייצור וההפצה. ההבחנה בין סיבות מסחריות לתפעוליות, אף שהיא נראית ברורה, עלולה להיות מורכבת במציאות. הדיווחים של חברות התרופות עצמן על סיבות המחסור עשויים להיות מוטים או נתונים לפרשנות אישית. היצרנים המונעים על ידי רצון למקסם רווחים, נוטים פחות לדווח על סיבות מסחריות אלא אם כן תנאי השוק משתנים באופן מהותי. כתוצאה מכך, מרבית המחסורים המדווחים מקוטלגים כבעיות תפעוליות, גם כאשר גורמים כלכליים עשויים להיות מעורבים באופן עקיף.

גורמי שורש למחסור תרופות

מחסור תרופות נובעים ממספר גורמי שורש מורכבים ומשולבים, המשתנים בהשפעתם בהתאם להקשר הגיאוגרפי והרגולטורי.

בעיות ייצור ואיכות – בעיות ייצור ואיכות מהוות את הסיבה השכיחה ביותר למחסור תרופות. אלו כוללות תקלות בציוד, מחסור בחומרי גלם ובעיות בקווי ייצור⁽²⁾. הפרות של תקני ייצור נאותים (GMP) מובילות לעתים קרובות להפסקות ייצור, לריקולים של מוצרים או לעיכובים משמעותיים בהשקה של תרופות חדשות. תרופות בעלות מורכבות ייצור גבוהה, כגון תרופות סטריליות להזרקה, פגיעות במיוחד למחסורים בשל מספר מוגבל של קווי ייצור וזמני אספקה ארוכים. כאשר יצרן יחיד נתקל בבעיית ייצור או מפסיק את הייצור, קשה לחברות הנותרות להגביר את התפוקה במהירות, מה שמוביל למחסור.

שיבושי שרשרת האספקה – שרשרת האספקה התרופתית היא מערכת מורכבת וגלובלית המשתרעת על פני יבשות ומדינות רבות. שיבושים ככל נקודה בשרשרת זו – החל מאספקת חומרי גלם פעילים (API) ורכיבים, דרך ייצור, אריזה, בדיקות ועד להפצה – עלולים להוביל למחסורים. התלות במספר מוגבל של ספקים או מיקומים גיאוגרפיים לייצור חומרי גלם או מוצרים מוגמרים, מגבירה את הפגיעות. אירועים בלתי צפויים כמו אסונות טבע, סכסוכים גיאופוליטיים, או בעיות תובלה יכולים לשבש את זרימת התרופות ולגרום לעיכובים משמעותיים בזמינותן.

תנודות בביקוש – עלייה פתאומית ובלתי צפויה בביקוש לתרופה מסוימת יכולה להוביל למחסור, גם אם ההיצע היה מספק בתנאים רגילים⁽³⁾. דוגמאות לכך כוללות התפרצויות מחלה, שינויים בדפוסי מרשם, או שימוש בתרופות "מחוץ להתוויה הרשומה" עבור אינדיקציות חדשות, כפי שקרה עם סמגלוטייד (אוזמפיק). אסטרטגיות ניהול מלאי "בריוק בזמן" (Just-In-Time – JIT), אף שהן חסכוניות, עלולות להגביר את הסיכון למחסורים בכך שהן אינן משאירות מלאי חיץ מספק לספיגת עליות פתאומיות בביקוש.

גורמים כלכליים ומסחריים – גורמים כלכליים הם מניע מרכזי למחסורים, במיוחד בשוק התרופות הגנריות. תחרות עזה לאחר פקיעת פטנטים מורידה מחירים ושוחקת רווחיות, מה שעלול להוביל יצרנים לצאת מהשוק או להפסיק לייצר תרופות מסוימות שאינן רווחיות מספיק. היעדר תמריצים כלכליים ליצרנים להשקיע במערכות איכות מתקדמות, בקיבולת ייצור עודפת או בגיבויים, מותיר את שרשרת האספקה שברירית ופגיעה להפרעות.

רגולציה ובעיות חקיקה – דרישות רגולטוריות, אף שהן חיוניות לבטיחות ויעילות תרופות, עלולות לתרום למחסורים. עיכובים באישור תרופות חדשות או שינויים בתהליכי ייצור, כמו גם היעדר אכיפה מספקת של דיווחי מחסור, מגבילים את היכולת להגיב במהירות. חוסר אחידות בהגדרת "מחסור בתרופה" בין רשויות רגולטוריות שונות מקשה על הערכה וניתוח מדויקים של התופעה ברמה הבינלאומית.

מחסורים בישראל: מגמות, אתגרים ותגובות

ישראל, על אף מערכת הבריאות המתקדמת שלה, מתמודדת עם בעיית מחסורי התרופות באופן הולך וגובר, המשקף מגמות בינלאומיות. בין השנים 2014 ל-2022 חלה עלייה משמעותית של פי 2.66 במספר מחסורי התרופות המדווחים בישראל. בתקופה זו, תועדו 3,268 מקרים של מחסור, כאשר 20.5% מהם יחסו לסיבות מסחריות ו-79.5% לסיבות תפעוליות. נתונים אלה מדגישים כי מרבית המחסורים בישראל נובעים מבעיות בייצור, באספקה ובהפצה, ולא מהחלטות מסחריות של יצרנים להפסיק שיווק. משך המחסור הממוצע בתרופות לסירוגין עלה באופן ניכר, פי 1.56, מ-85 ימים בין 2018 ל-2021 ל-133 ימים בשנת 2022⁽⁴⁾. בנוסף, יצרנים הודיעו למשרד הבריאות על מחסור צפוי בממוצע 22 ימים בלבד לפני שהמחסור בפועל התרחש. בשנת 2021, 70% מההודעות ניתנו פחות מ-30 יום לפני המחסור ובשנת 2022 נתון זה עלה ל-88%. עלייה זו במשך

| שנה | סך הכל מחסורים | סיבות מסחריות | סיבות מסחריות (%) | סיבות תפעוליות | סיבות תפעוליות (%) |
|-----------|----------------|---------------|-------------------|----------------|--------------------|
| 2014 | 186 | 54 | 29.0% | 132 | 71.0% |
| 2015 | 172 | 56 | 32.6% | 116 | 67.4% |
| 2016 | 246 | 70 | 28.5% | 176 | 71.5% |
| 2017 | 211 | 72 | 34.1% | 139 | 65.9% |
| 2018 | 368 | 76 | 20.7% | 292 | 79.3% |
| 2019 | 334 | 85 | 25.4% | 249 | 74.6% |
| 2020 | 324 | 91 | 28.1% | 233 | 71.9% |
| 2021 | 312 | 90 | 28.8% | 222 | 71.2% |
| 2022 | 640 | 74 | 11.6% | 566 | 88.4% |
| 2022-2014 | 3268 | 671 | 20.5% | 2597 | 79.5% |

וכאלו שלא הוגדרו (27% מכלל המחסורים התפעוליים) 23.9% מכלל המחסורים בשנת 2022.

מידע זה, המצביע על עיכובים באספקה ומחסור בחומרי גלם כגורמים מרכזיים, חיוני לתכנון אסטרטגיות הפחתה ממוקדות ויעילות, מעבר להבנה כללית של "בעיות תפעוליות".

מקרי בוחן: ולסרטן ואוזמפיק

מערכת הבריאות הישראלית הפגינה יכולת שיתוף פעולה ותגובה מהירה במקרים ספציפיים של מחסורים חמורים.

■ **ולסרטן** - זיהוי חומר NDMA והחזרת תרופות: בשנת 2018, בעקבות התרעת הסוכנות האירופאית לתרופות (EMA) על הימצאות חומר מסרטן (NDMA) בוולסרטן, תרופה לטיפול ביתר לחץ דם, משרד הבריאות הישראלי פעל במהירות. המשרד פרסם הודעות לציבור ולצוותי רפואה, יזם ריקול של אצוות מסוימות והפעיל את נוהל 84 ("ניהול משבר תרופתי"). הוקם צוות רב תחומי רחב, התקיימו דיונים עם מומחים בתחום יתר לחץ הדם, וקופות החולים תואמו להעברת מטופלים לטיפולים חלופיים. הודות למאמצים מתואמים אלה, המחסור נפתר תוך כחודשיים.

■ **אוזמפיק (סמגלוטייד)** - מחסור עקב שימוש "מבוזר" להתוויה הרשומה: מחסור

בשנת 2022, מחסורים תפעוליים בישראל (564 מקרים)

נבעו בעיקר מחמש סיבות מרכזיות: עיכובים באספקת מלאי/ משלוח (38%), ניצול יתר של תרופות בישראל (12%), מחסור בחומרי גלם (9%), בעיות אספקת ייצור (8%) ועיכובים בייצור (6%)

סיבות תפעוליות עיקריות למחסורים בתרופות בישראל

בשנת 2022, מחסורים תפעוליים בישראל (564 מקרים) נבעו בעיקר מחמש סיבות מרכזיות: עיכובים באספקת מלאי/ משלוח (38%), ניצול יתר של תרופות בישראל (12%), מחסור בחומרי גלם (9%), בעיות אספקת ייצור (8%) ועיכובים בייצור (6%). גורמים אלה יחד היוו 70% מכלל המחסורים התפעוליים ו-64% מכלל אירועי המחסור בתרופות שנצפו בשנת 2022.

סיבות אחרות למחסורים שנצפו במסגרת המחקר נבעו מעומס בקווי אריזה/ ייצור, בעיות תיעוד/ ייצור, בעיות ייצור/ פגמי איכות, סיבות רגולטוריות, סגירת/ העברת אתר ייצור



המחסורים וזמני ההודעה הקצרים במיוחד מצביעים על פגיעות מערכתית המונעת ממערכת הבריאות להיערך כראוי לטיפולים חלופיים. מצב זה יוצר סביבה תגובתית, שבה משרד הבריאות וספקי שירותי הבריאות נאלצים לרדוף אחרי האירועים, מה שמחמיר את ההשפעה על הטיפול במטופלים.

קטגוריות טיפוליות מושפעות

על בסיס מאמרם של Schwartzberg et al., אשר ניתח סיבות למחסורים בין השנים 2013-2015 ובשנת 2022 (640 מקרים), הקטגוריות הבולטות ביותר אשר נמצא בהן מחסור על בסיס סיווג ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) היו תרופות למערכת העצבים (18%), תרופות הפועלות על מערכת העיכול והמטבוליזם (14%) ותרופות דרמטולוגיות (11%).⁽¹⁾

מגמות דומות נצפו גם בתקופה המוקדמת יותר, 2013-2015, כאשר תרופות למערכת העצבים היוו 21% מהמחסורים, תרופות אנטי זיהומיות לשימוש מערכתי - 16%, ותרופות קרדיווסקולריות - 15%. יש לציין כי מספר המחסורים הכולל בשנת 2022 (640) היה גבוה משמעותית מהמוצע בין 2013 ל-2015 (226). נתונים אלה מצביעים על פגיעות עקבית בקטגוריות טיפוליות מסוימות לאורך זמן ומספקים מיקוד חשוב למאמצי מניעה.

בסמגלוטייד (אוזמפיק) בשנת 2022 נבע בעיקר מעלייה דרמטית בביקוש עקב שימוש מחוץ להתוויה הרשומה לטיפול בהשמנת יתר, בנוסף לזמינות מלאי מוגבלת – מגמה ששיקפה מצב דומה באירופה ובארה"ב. בעל אישור השייוק (MAH – Marketing Authorization Holder) הגביר את מאמצי הייבוא לישראל ושיתף פעולה עם משרד הבריאות בניהול המצב. משרד הבריאות פרסם הנחיות קליניות לרופאים ולרוקחים, הרגיש שימוש רצינוני ותייערוף לחולי סוכרת, והמועצה הלאומית לסוכרת המליצה המליצה על מתן סמגלוטייד פומית כחלופה. למרות שהביקוש נענה בסופו של דבר, נותר פוטנציאל לעליות עתידיות בביקוש.

מקרי בוחן אלה מדגימים את יכולתה של מערכת הבריאות הישראלית לשיתוף פעולה מהיר בין בעלי עניין מרובים בניהול מחסורי תרופות אקוטיים. עם זאת, הם גם חושפים את הפגיעות המובנית של שרשרת האספקה בישראל לגורמים חיצוניים בלתי צפויים, כגון בעיות איכות גלובליות או עליות פתאומיות בביקוש עקב שימוש מחוץ להתוויה הרשומה, שיכולים להציף במהירות את היכולות הקיימות, למרות החוזקות הפנימיות בשיתוף הפעולה.

מגבלות משרד הבריאות הישראלי

למרות מאמציו, משרד הבריאות הישראלי מתמודד עם מגבלות מערכתיות משמעותיות בטיפול במחסורי תרופות.

היעדר חקיקה ספציפית ואמצעי איכפה – קיימת מגבלה קריטית עקב היעדר חקיקה ספציפית הנוגעת למחסורי תרופות, ובכלל זה היעדר עונשים מוגדרים לחברות תרופות שאינן מדווחות על מחסורים בזמן או שאינן שומרות על רמות מלאי מינימליות. היעדר אמצעי ענישה מחלישים את יכולת משרד הבריאות לאכוף ציות ולהבטיח דיווחים במועד ותחזוקת מלאי הולמת על ידי חברות התרופות. חיקף מוגבל של נהלים קיימים – נהלים קיימים, כגון נוהל 84 ("ניהול משבר תרופתי"), אינם מתוכננים באופן ספציפי לטפל במחסורי תרופות כתרחיש משבר עצמאי. התמקדותם

טבלה 2. משך ממוצע של מחסורי תרופות לסירוגין בישראל (2018-2022)

| שנה | משך ממוצע (ימים) |
|------|------------------|
| 2018 | 85 |
| 2019 | 90 |
| 2020 | 85 |
| 2021 | 90 |
| 2022 | 133 |

קיימת מגבלה קריטית עקב היעדר חקיקה ספציפית הנוגעת למחסורי תרופות, ובכלל זה היעדר עונשים מוגדרים לחברות תרופות שאינן מדווחות על מחסורים בזמן או שאינן שומרות על רמות מלאי מינימליות



צרה יותר והיא מתרכזת בנושאים המשפיעים על איכות, יעילות ובטיחות תרופות, שעלולים להיות מוחרפים על ידי מחסורים במקום לטפל במחסורים כתופעה העומדת בפני עצמה.

מגבלות אלו בחקיקה ובסמכויות האיכפה יוצרות פער קריטי בין יכולות הניטור של משרד הבריאות לבין יכולתו לפעול באופן יזום ומונע. חולשה מערכתית זו מובילה לגישת "כיבוי שריפות" תגובתית, במקום למסגרת חזקה ומתומרצת ליצירת חוסן בשרשרת האספקה.

אפקט הדומינו

למחסורים בתרופות יש השלכות קליניות וכלכליות נרחבות על המטופלים ומערכת הבריאות. מחסורי תרופות גורמים להשלכות מרחיקות לכת ומזיקות יותר ויותר למטופלים, החל מאי נוחות קלה ועד למצבים מסכני חיים. מטופלים עלולים לחוות עיכובים משמעותיים או ביטול מוחלט של טיפולים חיוניים, ניתוחים או הליכי אבחון כאשר התרופות שנקבעו להם אינן זמינות. מצב זה

קריטי במיוחד עבור חולים במחלות כרוניות או מחלות אקוטיות, שבהן נטילת תרופות עקבית היא חיונית לשמירה על הבריאות⁽²³⁾.

כמו כן ולעתים קרובות, קלינאים נאלצים להחליף תרופות חסרות בחלופות פחות יעילות, פחות בטוחות או בלתי מוכרות. הדבר עלול לפגוע ביעילות הטיפול, להגביר את הסיכון לתופעות לוואי לא רצויות ולא־נטראקציות בין תרופתיות.

בנוסף, קיים גם סיכון מוגבר לטעויות תרופתיות – שינויים במינון, בצורת המתן או הצורך להשתמש בחלופות לא מוכרות מעלים את הסיכון לטעויות תרופתיות במהלך המרשם, הניפוק והמתן. מצב של עיכובים, טיפולים לא אופטימליים או טעויות תרופתיות עלול להוביל להתפתחות או להחמרה של סיבוכים קליניים, במיוחד באוכלוסיות פגיעות (כגון מדוכאי חיסון, חולים קריטיים, חולי סרטן, פגים⁽²⁴⁾). במקרים חמורים, מחסורי תרופות נקשרו ישירות לעלייה באשפוזים ואף למקרי מוות.

מחסורי תרופות מעבירים באופן מהותי את נטל הסיכון משרשרת האספקה ומהיצרנים אל המטופלים ואל ספקי שירותי הבריאות בחזית. מצב זה דוחף את הקלינאים למצבים אתיים מורכבים, שבהם הם נאלצים לתעדף טיפול או להתפשר על טיפול אופטימלי, מה שמוביל לירידה באיכות ובבטיחות הכללית של הטיפול הרפואי.

השלכות כלכליות משמעותיות

מחסורי תרופות מטילים נטל כלכלי משמעותי על כלל המערכת הבריאותית. מערכות בריאות נושאות בעלויות נוספות ניכרות עקב מחסורי תרופות. אלו כוללות עלויות רכישה גבוהות יותר עבור תרופות חלופיות יקרות יותר, עלויות עבודה מוגברות לניהול המחסורים (כגון זיהוי חלופות, רכש תרופות, ערכון מערכות), ועלויות הקשורות לניהול תוצאים שליליים אצל מטופלים (כגון אשפוזים ארוכים יותר, סיבוכים). מחסורים יוצרים סביבה פוריה לסחרור מחירים, שבה ספקים חלופיים או מתווכים ב"שוק האפור" מוכרים תרופות חסרות במחירים מופקעים (לדוגמה, גידול בעלויות של 300%–500%). מצב זה לא רק מעלה את העלויות



בעקבות התרעת הסוכנות האירופאית לתרופות (2018) על הימצאות חומר מסרטן בוולטרטן, תרופה לטיפול בילד, משרד הבריאות פעל במהירות והמחסור נפתר בתוך חודשיים. צילום אילוסטרציה: שאטרסטוק

רוקחים, רופאים ואנשי מקצוע אחרים בתחום הבריאות מקדישים זמן נוסף משמעותי לניהול מחסורים, כולל זיהוי חלופות, רכש תרופות, עדכון רשומות רפואיות אלקטרוניות ותקשורת עם מטופלים וצוותים. עומס עבודה נוסף זה תורם ללחץ מקצועי ולשחיקה



בניית חוסן: אסטרטגיות למניעה והפחתה

התמודדות עם מחסורי תרופות דורשת גישה מקיפה ורב מימדית, המשלבת לקחים ממאמצים בינלאומיים עם התאמה לצרכים הייחודיים של ישראל.

גופי רגולציה מובילים בעולם, כמו ה-FDA בארה"ב וה-EMA באירופה, יישמו אסטרטגיות מקיפות להתמודדות עם מחסורי תרופות. ה-FDA נוקט במגוון אסטרטגיות למניעה והפחתה של מחסורי תרופות. אלו כוללות דרישה מחייבת מיצרנים לדווח על הפסקות ייצור או שיבושים (בדרך כלל שישה חודשים מראש), תחזוקת מאגר נתונים ציבורי של מחסורי תרופות

עומס עבודה מוגבר המלווה בשחיקה על אנשי המקצוע. רוקחים, רופאים ואנשי מקצוע אחרים בתחום הבריאות מקדישים זמן נוסף משמעותי לניהול מחסורים, כולל זיהוי חלופות, רכש תרופות, עדכון רשומות רפואיות אלקטרוניות (EHRs) ותקשורת עם מטופלים וצוותים. עומס עבודה נוסף זה תורם ללחץ מקצועי ולשחיקה. העומס המתמשך והגובר הקשור למחסורי תרופות תורם באופן משמעותי לשחיקת אנשי מקצוע בתחום הבריאות, במיוחד בקרב רוקחים. הדבר לא רק משפיע על רווחת הצוות, אלא גם יוצר מעגל קסמים שבו צוות מותש נוטה יותר לטעויות ופחות מסוגל לספק טיפול מיטבי, מה שמסכן עוד יותר את בטיחות המטופלים.

אלא גם מציג סיכונים לגבי שלמות ובטיחות התרופות הנרכשות. ההשפעה הכלכלית של מחסורי תרופות חורגת מעבר לעלויות ישירות ויוצרת שוק תרופות מעוות שבו ניצול נדירות מנוצל לרווח באמצעות סחרור מחירים ו"שווקים אפורים" בלתי חוקיים. הדבר לא רק מנפח עלויות עבור מערכות בריאות ומטופלים, אלא גם פוגע באמון בשרשרת האספקה הלגיטימית ומציג סיכונים בטיחות משמעותיים.

בנוסף, המחסורים גם מטילים עומס כלכלי על הצרכנים. מטופלים נאלצים לשלם מכיסם עלויות גבוהות יותר עבור תרופות חסרות יקרות או על חלופות וכן לשלם פרמיות ביטוח גבוהות יותר עקב עלייה בהוצאות הבריאות. בנוסף, נגרמות להם עלויות עקיפות כמו זמן ומאמץ המושקעים בחיפוש אחרי תרופות.

אתגרים תפעוליים לספקי שירותי בריאות

הנטל המוטל על ספקי שירותי הבריאות בחזית הטיפול במחסורי תרופות הוא ניכר ומטיל

וסיוע בהארכת תאריכי תפוגה של מוצרים מסוימים. חוק ה-CARES משנת 2020 הרחיב את סמכויות ה-FDA לזהות, למנוע ולהפחית מחסורי תרופות. במקרים קריטיים, ה-FDA עשוי לבחון ייבוא של מוצרים מאושרים ממדינות זרות. ה-FDA גם פועל לפתור בעיות איכות בייצור ולעודד יצרנים אחרים להגביר את התפוקה.

אסטרטגיית ה-EMA מתמקדת בדיווח מוקדם מצד בעלי אישור שיווק (MAHs), על תכניות חזקות למניעה וניהול מחסורים, על אופטימיזציה של מערכות איכות תרופתיות ועל הבטחת תקשורת בזמן בין בעלי העניין. ה-EMA יישם מערכת i-SPOC (נקודת קשר יחידה לתעשייה) ופיתח "רשימת תרופות קריטיות של האיחוד" כדי לתעדף חיזוק שרשראות אספקה. המלצות ה-EMA כוללות ניטור מלאי, הגברת יכולת ייצור, חלוקה הוגנת של מלאי ויישום גמישויות רגולטוריות במצבי חירום.

למרות האסטרטגיות המקיפות המיושמות על ידי גופי רגולציה בינלאומיים מובילים, האופי המתמשך והמואץ של מחסורי תרופות ברחבי העולם מצביע על כך שהמאמצים הנוכחיים, במיוחד אלה הנשענים על ציות וולונטרי של התעשייה או על אמצעים תגובתיים, אינם מספיקים כדי לטפל בכשלי השוק המערכתיים העמוקים ובפגיעויות שרשרת האספקה. מצב זה מצביע על צורך במסגרות רגולטוריות מחייבות יותר, מתואמות גלובלית ומעודדות כלכלית.

אסטרטגיות התמודדות בישראל - הצעה לתכנית פעולה

המאמר של שוורצברג וחב' (2024) מציע עשרה כללים ישימים אוניברסליים לטיפול באתגרי מחסורי התרופות, אשר רבים מהם מתייחסים ישירות לפערים שזוהו בישראל ומתיישבים עם שיטות עבודה מומלצות בינלאומיות.

הגדרת מחסורי תרופות קריטיים - יש להקים מסגרת מקיפה לזיהוי תרופות שמחסור בהן עלול להוביל להשלכות בריאותיות חמורות (לדוגמה, תרופות בעלות אינדקס טיפולי צר), עם קריטריונים ברורים להערכת סיכונים וזמינות חלופות גנריות או טיפוליות. הגדרה אוניברסלית

ומדויקת של "מחסור תרופתי קריטי" אינה רק תרגיל ביוקורטי, אלא דרישה בסיסית לאיסוף נתונים עקבי, השוואתיות בינלאומית והקצאה יעילה של משאבים מוגבלים להתערבויות בעלות ההשפעה הגדולה ביותר. הדבר הופך תגובות תגובתיות להיערכות אסטרטגית.

בחינה מחדש של נוהל 84 - יישום תהליכים ספציפיים למחסור בתרופות - יש להרחיב את היקף נוהל "ניהול משבר תרופתי" הקיים כך שישכלול במפורש מחסורי תרופות כתרחיש משבר, עם הנחיות מוגדרות היטב לתגובה מהירה ופעולות מצד משרד הבריאות בהתייעצות עם ארגונים רפואיים רלוונטיים.

חיזוק דיווחים וענישה - יש לתקן את פקודת הרוקחים ונוהל 104 כך שישכלול אפשרויות אכיפה ועונשים לחברות שאינן מדווחות על מחסורי תרופות בזמן או שאינן שומרות על רמות מלאי מינימליות. מהלך זה ייצור תמריץ חזק יותר לצייתנות קפדנית לדרישות הרגולטוריות. המעבר ממערכת דיווח וולונטרית או נאכפת באופן חלש למערכת עם עונשים משמעותיים על אי ציות הוא צעד קריטי בשינוי התנהגות התעשייה. הדבר מעביר את נטל ניהול שרשרת האספקה הפרואקטיבי בחזרה לבעלי אישור השיווק (MAHs) ומעניק למשרד הבריאות את המינוף הנדרש להבטחת מידע בזמן ורמות מלאי מספקות, ובכך מפחית את בעיית ההודעות הקצרות.

זירוז ייבוא תרופות חפרות - יש למנף את מערכת הבריאות הייחודית של ישראל על ידי הקמת ועדה ייעודית שתכלול נציגים ממשרד הבריאות, קופות החולים, יצרני תרופות וגופים רגולטוריים. ועדה זו תזרז קבלת החלטות ורכש יעיל של תרופות קריטיות ממלאים גלובליים.

אסטרטגיית אגירה (Stock Piling) ותכניות הארכת חיי מדף (SLEP Shelf life extension program) - יש לשקול ולהרחיב יוזמת אגירה מקיפה, בהתבסס על ניתוח הגורמים העיקריים לשיבושים בשרשרת האספקה. אסטרטגיה זו תכלול זיהוי תרופות קריטיות הפגיעות למחסורים ויישום תכניות מגירה התומכות באגירה, תוך הרחבת תכניות SLEP לתרופות קריטיות כדי לשפר את רמות המלאי ולדחות

עלויות החלפה. יישום אסטרטגיות אגירה חזקות, במיוחד בשילוב עם תכניות הארכת חיי מדף (SLEP), הופך גישת "בדיוק בזמן" (just-in-time) לאספקת תרופות למודל חוסן פרואקטיבי של "למקרה ש" (just-in-case). הדבר מספק חיץ קריטי מפני שיבושים בלתי צפויים, מפחית באופן משמעותי את ההשפעה המיידית של מחסורים ומציע חיסכון ניכר בעלויות לטווח ארוך.

ועדה משותפת לטיפול במשברים - יש להקים ועדה ייעודית הכוללת נציגים ממשרד הבריאות, אנשי מקצוע בתחום הבריאות, תעשיית התרופות וקבוצות תמיכה למטופלים. ועדה זו תהיה מוסמכת לספק הנחיות ברורות ועקביות לציבור, לאנשי מקצוע ולבעלי עניין אחרים במהלך תרחישי מחסור בתרופות, ובכך תבטיח גישה מתואמת ומאוחדת להתמודדות עם האתגרים.

תקשורת משופרת - משרד הבריאות צריך לתעדף דיאלוג פתוח עם בעלי אישור שיווק ואנשי מקצוע בתחום הבריאות כדי לצפות שיבושים פוטנציאליים בשרשרת האספקה. יש ליישם מערכת תקשורת ציבורית יעילה, כולל מוקד מידע ייעודי המופעל על ידי משרד הבריאות ומינוף פלטפורמות תקשורת ציבוריות כדי להפיץ מידע מדויק, לבנות שקיפות ולאפשר קבלת החלטות מושכלת.

הכשרה רב תחומית - יש לפתח תכניות הכשרה ממוקדות לאנשי מקצוע בתחום הבריאות לניהול מחסורי תרופות. תכניות אלו צריכות לכלול אפשרויות טיפול חלופיות, שימוש רציוני בתרופות ותקשורת יעילה עם מטופלים. יש לאפשר לרוקחים להחליף תרופות חסרות בחלופות מוסכמות באותה קטגוריית ATC.

מסגרת רגולטורית אדפטיבית - יש לוודא שהמסגרת הרגולטורית נשארת גמישה לאתגרים מתפתחים באמצעות סקירה ועדכונים שוטפים. זה כולל הערכת סיכון תועלת של אישור שימוש במוצרים שאינם עומדים בתקני GMP במצבי מחסור קריטיים, כדי לקדם זריוות וחוסן.

תמריצים ליצרנים - יש להציג תמריצים ליצרני תרופות לייצר תרופות חיוניות בעלות



אילוסטרציה: שאטרסטוק

תמריצים כלכליים, התקדמות טכנולוגית וערוצי תקשורת איתנים. המלצות כמו הגדרת מחסורים קריטיים, חיזוק דיווחים וענישה, זירווי ייבוא, אסטרטגיות אגירה משולבות בתכניות הארכת חיי מדף (SLEP), הקמת ועדות משותפות לניהול משברים, שיפור התקשורת, הכשרה רב תחומית, מסגרת רגולטורית אדפטיבית ותמריצים ליצרנים – כל אלה מציעים מפת דרכים ברורה לטיפול בגורמי השורש של המחסורים.

החשיבות הקריטית של שיתוף פעולה מתמשך, שקוף ומשולב בין כל בעלי העניין – ממשלות, גופים רגולטוריים, יצרני תרופות, מפיצים, ספקי שירותי בריאות וקבוצות תמיכה למטופלים – אינה ניתנת להפרזה. מאמץ קולקטיבי זה חיוני לבניית שרשרת אספקה תרופתית עמידה וגמישה. על ידי התייחסות יוזמה לגורמי השורש ויישום האסטרטגיות המוצעות, ניתן לצמצם באופן ניכר את השפעת מחסורי התרופות, לשפר את נגישות המטופלים לתרופות חיוניות, ולהבטיח את בטיחותם הכוללת בישראל וברחבי העולם, לקראת עתיד בריא ובטוח יותר. ●

ספרות

1. Schwartzberg E, Marom E, Vishkautzan A, Gorelik E, Shani S. Drug shortages in Israel, revisited: a bitter pill to swallow. *Isr J Health Policy Res.* 2024 Mar 18;13(1):14. doi: 10.1186/s13584-024-00600-4. PMID: 38500149; PMCID: PMC10946123. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8299364/>

מטופלים נאלצים לשלם מכיסם עלויות גבוהות יותר עבור תרופות חסרות יקרות או על חלופות וכן לשלם פרמיות ביטוח גבוהות יותר עקב עלייה בהוצאות הבריאות. בנוסף, נגרמות להם עלויות עקיפות כמו זמן ומאמץ המושקעים בחיפוש אחרי תרופות



האספקה וכוללות ממשלה, תעשייה, ספקי שירותי בריאות ומטופלים. בעוד שבעלי עניין בודדים (משרד הבריאות, בעלי אישור שיווק, קופות חולים, ספקים) עשויים ליישם תגובות פנימיות יעילות, האופי המפוצל של שרשרת האספקה התרופתית הגלובלית ופערי התקשורת המובנים מהיבטים מסגרת שיתוף פעולה פורמלית, משולבת ושקופה. מסגרת זו חיונית למעבר מניהול משברים תגובתי לחוסן פרואקטיבי ברמת המערכת, תוך הבטחת זרימת מידע חופשית ושיתוף יעיל של אחריות.

דיון ומסקנות: נתיב לאספקת תרופות בת קיימא

מחסורי תרופות נותרו דאגה עולמית מתמשכת ומתעצמת, כאשר הניסיון של ישראל משקף דפוסים בינלאומיים רחבים יותר. ניתוח זה מדגיש כי גורמים תפעוליים, דינמיקת שוק ופערי רגולציה הם מניעים מרכזיים לתופעה זו. אין פתרון יחיד שיספיק להתמודדות עם אתגר מורכב זה. נדרשת אסטרטגיה מקיפה ורב מימדית, המשלבת רפורמות רגולטוריות,

ביקוש שוק מוגבל. אלה יכולים לכלול תמיכה כספית, מענקים, הטבות מס או סובסידיות. הארכת פטנטים או בלעדיות שוק לתרופות המתמודדות עם מחסורים יכולה לתמרץ עוד יותר ייצור מתמשך ולשמור על אספקה עקבית של תרופות קריטיות לבריאות הציבור. תמריצים כלכליים ליצרנים אינם רק "תוספת נחמדה", אלא הכרח מהותי כדי לנטרל את כשלי השוק המונעים ייצור של תרופות חיוניות אך פחות רווחיות. על ידי יישור קו בין כדאיות כלכלית לצורכי בריאות הציבור, תמריצים אלה יכולים לטפח בסיס ייצור מגוון, עמיד ומפוזר גיאוגרפית, ובכך לטפל ישירות בגורם שורש למחסורים מתמשכים.

התפקיד הקריטי של שיתוף הפעולה בין בעלי העניין

ניהול יעיל של מחסורי תרופות הוא אתגר מובנה של ריבוי בעלי עניין. הוא דורש מעבר מתגובות מבודדות למסגרות משולבות, שקופות ושיתופיות, הממנפות אינטליגנציה ומשאבים קולקטיביים לאורך כל שרשרת



הרפואה של המחר, הרגולציה מהיום

ישראל והעולם במרוץ לעיצוב הפיקוח על הבינה המלאכותית בעולמות הרפואה. כיצד נאמץ טכנולוגיות AI מצילות חיים, נמנע את הסכנות שבדרך ונעצב את תפקיד הרופא והמטופל בעידן החדש?

בעוד שרשויות רגולטוריות מרכזיות בעולם, כמו ה-FDA האמריקאי והאיחוד האירופאי, כבר מנסחות את כללי המשחק החדשים, גם בישראל מתעצב שיח ער בנושא. כדי להבין את מורכבות הזירה המקומית והעולמית, שוחחנו עם פרופ' רן בליצ'ר, סמנכ"ל, ראש מערך החדשנות בכללית ורמות מפתח בעיצוב מדיניות הבריאות הדיגיטלית בישראל, המשרטט את מפת הדרכים הנדרשת לעתיד הרפואה.

טכנולוגיה ישנה-חדשה

"הנושא של יישום טכנולוגיות AI בתוך הפרקטיקה הרפואית, אפילו במדינת ישראל, הוא לא אירוע חדש", פותח ומסביר פרופ' בליצ'ר. "בתוך המסגרת הכוללת של טכנולוגיות שנמצאות תחת הכותרת AI יושבות טכנולוגיות בנות 15, 20, 30 ו-10 שנים. AI ברפואה נמצא ברמה הפרקטית, בפרקטיקה היומיומית, לפחות ב'כללית', כבר 15 שנה באופן נרחב."

ואכן, למרות התחושה הכללית שהשימוש ב-AI החל רשמית עם השקת מודל ה-ChatGPT-3.5 של חברת OpenAI בשלהי 2022, הבינה המלאכותית נמצאת כאן כבר זמן רב. שורשיה נטועים עוד בשנות ה-50 של המאה ה-20, עם מאמרו פורץ הדרך של המתמטיקאי הבריטי אלן טיורינג, "מכונות חישוב ואינטליגנציה" (Computing Machinery and Intelligence), בו עלתה השאלה הפילוסופית האייקונית: "האם מכונות יכולות לחשוב?". עם הזמן, התחום צבר תאוצה ועבר גם משברים שכונו "החורפים של ה-AI", תקופות שבהן המימון והעניין הציבורי בתחום דעכו.

במהלך אותן שנים פותחו שיטות סטטיסטיות לחיזוי (פרדיקציה), המאפשרות לנבא תוצאות

אביהו דוד



הפכת הבינה המלאכותית סחפה את חיינו והיא צוברת אט-אט תאוצה ברפואת הקהילה, במסדרונות בתי החולים ובמעבדות המחקר.

אלגוריתמים של בינה מלאכותית, המאומנים על מאגרי מידע רפואיים עצומים, לומדים לזהות גידולים סרטניים בשלבים מוקדמים, לחזות התפרצות של מחלות זיהומיות ולהתאים טיפולים תרופתיים באופן אישי ומדויק יותר מאי פעם. הטכנולוגיה, שעד לא מזמן שימשה ככלי עזר משני, הופכת בהדרגה לשחקן מרכזי בקבלת ההחלטות הקליניות הגורליות ביותר. ישראל, השואפת למצב את עצמה כמעצמה טכנולוגית גם בעולמות הבריאות והרפואה, מנסה להיות בחזית הפיתוח והיישום של כלים אלה, המבטיחים לייעל את המערכת, להציל חיים ולהוביל לעידן חדש של רפואה מונעת ומותאמת אישית. אלא שמאחורי ההבטחה הכבירה הזו מסתתר אתגר מורכב ורחוף מאין כמותו: כיצד בונים רגולציה נכונה לעידן הרפואה האלגוריתמית?

ככל שהבינה המלאכותית משתלבת עמוק יותר בפרקטיקה הרפואית, כך מתרחבות השאלות האתיות, המשפטיות והבטיחותיות. מי נושא באחריות כאשר אלגוריתם מאבחן באופן שגוי? כיצד מוודאים שהנתונים עליהם מתבססות המערכות אינם מובילים להטיות ואינם מעמיקים פערים חברתיים בבריאות? איך יוצרים מסגרת פיקוח שתגן על המטופלים באופן הרמטי, אך באותה נשימה לא תחנוק את החדשנות הטכנולוגית החיונית כל כך?



דיוק. הרגישות שלו למבנה הראטה, לאופן שבו המידע מוזן ולסמנטיקה היא כל כך גדולה, שאי אפשר להפעיל אותם עקרונות רגולטוריים שהתרגלנו אליהם מעולם התרופות."

המשמעות עבור חברות המפתחות כלים אלה היא עצומה. לא ניתן עוד להסתמך על אישור רגולטורי יחיד שיחול בכל העולם. כל הטמעה של כלי AI בסביבה קלינית חדשה דורשת בדיקה, ולידציה והתאמה מקומית.

מעבר לכך, הסיכונים הגלומים בבינה המלאכותית חורגים מהצורך בוולידציה מקומית. אחד האתגרים המרכזיים הוא בעיית "הקופסה השחורה" (Black Box), שבה אלגוריתמים מורכבים, בעיקר מתחום המידה העמוקה, מגיעים למסקנות רפואיות מבלי לספק הסבר ברור לתהליך קבלת ההחלטות שלהם. חוסר שקיפות זה מקשה על רופאים לסמוך על המלצת המכונה, לבקר אותה, וחשוב מכך, לקחת עליה אחריות משפטית.

סכנה נוספת ומוחשית היא "הטיה אלגוריתמית" (Algorithmic Bias). כאשר מודל AI מאומן על נתונים היסטוריים המשקפים אי שוויון חברתי או רפואי, הוא עלול לשכפל ואף להעצים הטיית אלו. למשל, אלגוריתם שאומן בעיקר על נתוני אוכלוסייה לבנה עלול לאבחן באופן פחות מדויק מחלות עור בקרב כחי עור ובכך להנציח ולהחריף פערים בבריאות בין קבוצות שונות באוכלוסייה. לבסוף, יש לזכור שכלי AI הם פעמים רבות כלים לומדים ומתפתחים מתוך הניסיון הנצבר ביישום, מה שמייצר אתגר רגולטורי נוסף, שכן כלי המאושר ביום הכניסה אינו, דהפקטו, בדיוק אותו כלי כעבור חודש או שנה.

הצורך בביקוח: בין חדשנות חוקה למערב פרוע

"הצורך ברגולציה זהירה של AI הוא עובדה מוגמרת שמובנת כיום בכל הרמות ובכל העולם", קובע פרופ' בליצ'ר, שמכהן גם כחבר בוועדה המייעצת למזכ"ל האו"ם בנושא AI ובפורומים בינלאומיים בכירים נוספים בנושא. "יש רצון עז לייצר כללים ועקרונות שיאפשרו את הרגולציה, אך בפועל אין עדיין הצלחה

אישורי FDA כבר לפני שבע-שמונה שנים", מציין פרופ' בליצ'ר. "ה-FDA הקים כללים כדי להתמודד עם האתגר שהלך וגבר. דרך אגב, אחת החברות הראשונות שהביאו את האתגר הזה לפתחו של ה-FDA היתה חברה ישראלית בשם זברה מדיקל ויז'ן Zebra Medical Vision, שנמכרה ל-Nanox AI), אשר התבססה על מסד הנתונים והצילומים של כללית, הקדימה את זמנה והחזיקה לתקופה מסוימת במספר הרב ביותר של אלגוריתמים מאשרי FDA. לישראלים בהחלט יש כאן מקום של כבוד."

ההתפתחות המואצת של הטכנולוגיה בשנים האחרונות, כולל הומינות הגוברת של דאטה רפואי והעלייה בפופולריות של AI בקרב הקהל הרחב, הובילו להצפה במספר הכלים המיועדים לעולם הבריאות. "זה מגיע למצב שכמו שאמר מנכ"ל אמזון, AI יהיה מוטמע בכל טכנולוגיה, כמו חשמל", אומר בליצ'ר. "יום יבוא והעובדה שמוצר משלב AI תהיה מובנת מאליה כמו שאנחנו לא מציינים כמיוחד שמכשיר כלשהו הוא חשמלי או 'נעזר-מחשב'."

אך כאן טמון הברדל יסודי ודרמטי בין רגולציה על תרופות לבין פיקוח על מוצרי AI. "אפשר לאשר תרופה בניסוי קליני בארה"ב או בשווייץ, לראות שהיא עובדת ואז להביא אותה לישראל", הוא מסביר. "הסובסטרט (המצע) של התרופה הוא הגוף האנושי, והדמיון הביולוגי בין אנשים במקומות שונים בעולם מספיק קרוב כדי להניח שתרופה שאושרה על אדם בנברסקה תעבוד באופן דומה על אדם בתל אביב, כל עוד הניסוי היה מייצג מבחינת מגוון אתני, מגדר, גיל ומחלות רקע. לעומת זאת", הוא ממשיך, "הסובסטרט של AI הוא דאטה ומערכות מידע. כאן השונות בין מערכות היא כל כך גדולה, שהעובדה שכלי מסוים עבד במחלקה נתונה בבית חולים בנברסקה כלל לא מעידה על כך שהוא יעבוד באותו אופן גם כאן. אם תיקח מכשיר CT שיוצר בהולנד ותתקין אותו בישראל, הוא יעבוד אותו דבר. אבל אם תיקח כלי AI שעבד בנברסקה, תחבר אותו למערכת הנתונים של בית חולים בישראל, אין שום סיבה להניח שהוא יפעל באותה רמת

בהתאם למשתנים מסבירים שונים. שיטות אלו זכו לשמות גג כמו למידת מכונה (Machine Learning), למידה עמוקה (Deep Learning) ורשתות נוירונים (Neural Networks). אחד התחומים המשמעותיים, המהווה בסיס למודלי השפה הגדולים (LLMs) של ימינו, הוא עיבוד שפה טבעית (Natural Language Processing - NLP).

אולי הקפיצה המשמעותית ביותר התרחשה בשנת 2017, עם פרסום מאמר מכונן של חוקרים מ-Google בשם "Attention Is All You Need". המאמר הציג ארכיטקטורה חדשנית של למידת מכונה בשם טרנספורמר (Transformer) שהיוותה את הבסיס לפיתוח מודלי השפה המהפכניים. למעשה, שמו של ChatGPT הוא ראשי תיבות של Generative Pre-trained Transformer - צ'אט גנרטיבי מבוסס טרנספורמרים שאומן מראש.

"כבר בשנת 2010 מכוון כללית למחקר הטמיע התערבות נרחבת ברפואת הקהילה המבוססת על מודלי פרידקציה לאיתור חולים שיפתחו בעתיד אי ספיקת כליות. המודלים הללו פותחו עוד בשנים 2008-2009 - הקדמנו את העולם בערך בעשור", מדגיש פרופ' בליצ'ר. "זאת אומרת, אם מסתכלים על ההתפתחות לאורך השנים, החל מ-'good old-fashioned AI', דרך למידת מכונה ולמידה עמוקה, עד לגרסאות הנוכחיות של מודלי שפה גדולים מבוססי טרנספורמרים (Foundation Models), בסופו של דבר בעיקרו זהו שיפור של הטכניקה. הקונספט של קבלת החלטות והתערבות רפואית מבוססת AI אינו אירוע חדש למערכות הבריאות ששאפו וידעו לעמוד בחזית המדע."

מטכנולוגיה נסיונית לכלי שימושי שדורש רגולציה

הסוגיה כיצד להתייחס לתוכנות תומכות החלטה (Decision Support) אינה חדשה, והרגולטורים נאלצו להתמודד איתה בעבר. "המודלים הראשונים שהתבססו על כלים מתקדמים יותר מעולם הלמידה העמוקה, במיוחד בתחום עיבוד התמונה, החלו לקבל

nice-to-have, היא הכרח כדי לגשר על הפער הזה. לכן, היעדר רגולציה הוא סכנה לחדשנות”.

המרוץ הרגולטורי: אירופה מול ארה"ב

כיום מתנהלת תחרות גלובלית עמוקה על המובילות בתחום ה-AI, והיא באה לידי ביטוי גם בגישות הרגולטוריות השונות. פרופ' בליצ'ר משרטט ציר שבקצהו האחד נמצאת אירופה ובקצהו השני ארה"ב.

“הרגולציה האירופאית (AI Act) היא יחסית מגבילה, שמרנית וחונקת. חברות רבות הודיעו דהיפקטו שהן מוותרות על השוק האירופאי. כתוצאה מכך, אירופה לא מצליחה להיות תחרותית בשוק ה-AI הגלובלי ונמצאת בבעיה עמוקה. מנגד, ארה"ב, במיוחד תחת ממשל טראמפ, קיבלה החלטה הפוכה, להימנע כמעט בכל מחיר מכל דבר שעלול להתפשט כרגולציה חונקת, עד כדי הערפת ואקום רגולטורי על פני כללים מגבילים. המסר המרכזי שם הוא 'תהיו תחרותיים, תהיו נועזים ותובילו את העולם'”.

השוני בגישות, כפי שמתאר פרופ' בליצ'ר, הוא נושא מרכזי המעסיק את תעשיית הבריאות העולמית וכפי שמציג דו"ח⁽¹⁾ שפרסמה חברת IQVIA המדגישה כי שילוב AI הוא כבר לא שאלה של “אם” אלא של “מתי ואיך”. הדחף ליעילות תפעולית, שיפורי איכות והצורך התחרותי לא להישאר מאחור, מאיצים את אימוץ הטכנולוגיה בכל מגזרי מדעי החיים.

לפי הדו"ח, בארה"ב הדגש עבר מביטוחות לתחרותיות וחדשנות. המצב נראה כרגע כ“עבודה בתהליך” היוצרת תלאי על תלאי של תקנות מדינתיות ופדרליות עם אי ודאות רבה, גם אם גופים כמו ה-FDA שומרים על סמכותם. בניגוד לכך, עולה מהדו"ח, “אירופה אוהבת להסדיר”, כשחוק ה-AI של האיחוד האירופאי הוא מסגרת רגולטורית מקיפה המשתמשת בסיווג מבוסס סיכון (למשל, יישומים בסיכון גבוה כמו מכשור רפואי). למרות שהיא מורכבת ומאתגרת ליישום, הגישה האירופאית משפיעה רבות בעולם, שכן מדינות רבות נוטות לאמץ מודלים אירופאיים.



פרופ' בליצ'ר. היעדר רגולציה הוא סכנה לחדשנות. צילום: יח"צ

פרופ' בליצ'ר: “אפשר לקבוע רגולטורית שכל ארגון בריאות מחויב לקיים תהליך סדור של אישור מוצרי AI המבוסס על עקרונות מוגדרים, ואז לתת לארגון את החובה, אבל גם את הזכות, לבצע את תהליכי הבקרה בעצמו. זו רגולציה חיובית ומאפשרת. הקווים המנחים של OPTICA הם קו מתווה מצוין”



טובה, לעומת זאת, אמורה לייצר ודאות וביטחון ומאפשרת הטמעה רחבה יותר.

“האינטרס של אנשים כמוני, שמאמינים שחדשנות היא הכרח קיומי למערכות בריאות, הוא לייצר רגולציה מאפשרת”, הוא מדגישה. “אנחנו עדים לחוסר הלימה מתמשך בין העלייה בצורכי הבריאות של האוכלוסיה – בגלל הזדקנות, תחלואה כרונית, יוקר הטיפולים וצורכי בריאות הנפש – לבין הירידה בהיקפי כוח האדם הרפואי והתקציבים הזמינים. חדשנות טכנולוגית היא לא משהו שהוא

ביצירת סטנדרט חד, ברור ותקף שנותן מענה גלובלי או אפילו ברמת מדינה”.

לדבריו, היעדר רגולציה יוצר מספר בעיות חמורות. הראשונה, נוצרים פערים גדולים באיכות הכלים והשימוש בהם בין מדינות שונות ואף בין בתי חולים באותה מדינה; השנייה, נוצר פתח לטעויות, כשלים, נזקים בריאותיים ופצצות אבטחה; והשלישית, באופן פרדוקסלי, היעדר מסגרת פיקוח ברורה גורם לארגונים רבים “לשבת על הגדר”, לחשוש ולהימנע מאימוץ טכנולוגיות חדשות. רגולציה

אף אחד עוד לא פיצח את זה. האמריקאים עדיין לא סיימו לשרטט את המסגרת המפורטת שלהם. אנחנו כרגע בוואקום. מדינות רבות הסתפקו בפרסום עקרונות כלליים וגבוהים – AI אחראי, שומר על פרטיות, מכבד זכויות יוצרים וכו', אך עקרונות אלה אינם מספקים מענה מעשי לשאלה כיצד לאשר או לדחות תוכנה ספציפית".

ההתמודדות של שירותי בריאות כללית

בתוך הוואקום הרגולטורי הזה ולאור הניסיון רב השנים שנצבר בשירותי בריאות כללית, הוחלט ליצור פתרון שאמור לעבוד ברמה של ארגוני הבריאות. "הבנו שהרגולציה הלאומית מתקשה לתת מענה", מסביר פרופ' בליצר. "אתה חייב לבדוק את ההיתכנות של תוכנה בסביבה מוגדרת, בעולם מידע מוגדר. אי אפשר לאשר כלי פעם אחת ברמה הלאומית ולצפות שהוא יתאים לכל מקום. לכן, פנינו פנימה, לקחנו את הניסיון הנצבר שלנו זה עשור וחצי ויצקנו ממנו תבנית שתאפשר לנו ולארגוני בריאות בעולם ליישם AI אחראי. חיברנו יחד גורמים מכל תחומי הידע: אנשי דאטה, ארכיטקטורה, פרטיות, הגנת סייבר, קלינאים, סטטיסטיקאים, צוות ה-AI, אנשי רכש, מחקר, טכנולוגיה ולוגיסטיקה. כולם ישבו יחד ופיתחו את הכלי הזה, שלדעתי הוא בין המובילים בעולם כיום ומאפשר פיקוח ברמה הגרעינית הנדרשת – הרמה הארגונית".

כך נולד המודל בשם OPTICA, שהוא למעשה צ'קליסט מקיף, בדומה לצ'קליסטים המוכרים מעולם התעופה או מחדרי ניתוח. "זו השיטה ההגייונית ביותר כשרוצים תהליך שהוא מקיף, ניתן לשחזור (repeatable) ועם בקרת איכות ראויה", מסביר פרופ' בליצר. המודל, שתורגל ויושם על עשרות כלי AI שנבחנו להכנסה לכללית, פורסם⁽²⁾ בכתב העת The New England Journal of Medicine AI והפך לנחלת הכלל. כיום, ארגונים רבים בישראל ובעולם משתמשים בו כקו מנחה.

המודל בוחן מספר רבדים קריטיים לפני הטמעת כלי AI חדש:



רופא מתייעץ עם AI. אילוסטרציה: שאטרסטוק

למשרד הבריאות אין נתונים מספקים על היקף השימוש בכלי AI על ידי רופאים וגם לא תקציב ייעודי לטיפול בסוגיה. חשש מרכזי הוא מהשימוש בכלים פתוחים ובלתי מפוקחים כמו ChatGPT, להבדיל ממכשור רפואי ייעודי מבוסס AI שכבר נתון תחת רגולציה קיימת



להיתפש כמדינה שהרגולציה שלה נוטה לכיוון האירופאי, משום שמיד יוותרו עלינו. זה איזון עדין ביותר שאסור לטעות בו. מצד אחד, היעדר קווים מנחים הוא טעות. מצד שני, רגולציה מגבילה מדי – בפועל או בתדמית – תסיר אותנו ממפת התחרות העולמית, אשר גם כך מאתגרת כיום יותר מאי פעם. צריך למצוא מקום חכם בתווך, שקרוב הרבה יותר ל'מאפשר' מאשר ל'מגביל'".

הבעיה, מסביר בליצר, היא שאין כיום מודל מוכן שאפשר פשוט להעתיק ברמה לאומית. "אין 'State of the art' רגולטורי.

הרו"ח מציין כי עבור חברות גלובליות, המצב דומה לניסיון לפתור "קוביה הונגרית בארבעה מימדים" – הן נדרשות לנווט בו זמנית בין תקנות "אנכיות" (למוצרים ספציפיים כמו תרופות) לתקנות "אופקיות" (לתחומים כמו AI ופרטיות), שכולן משתנות ללא הרף. מורכבות זו מדגישה את הצורך הדחוף במסגרות ברורות שיאפשרו חדשנות אחראית.

מה לגבי ישראל?

"מדינת ישראל צריכה להתמקם בזירה על הציר הזה", מזהיר בליצר. "אסור לנו

הרחבים שקובע הרגולטור. זו רגולציה חיובית. הקווים המנחים של OPTICA עבור כל כלי חדש הם קו מתווה מצוין.”

הדיון הציבורי והפרלמנטרי בישראל אכן משקף את המתח הזה. בדיון שנערך בוועדת הבריאות של הכנסת התברר כי למשרד הבריאות אין נתונים מספקים על היקף השימוש בכלי AI על ידי רופאים, וגם לא תקציב ייעודי לטיפול בסוגיה. החשש המרכזי שהועלה הוא מהשימוש בכלים פתוחים ובלתי מפקחים כמו ChatGPT, להבריל ממכשור רפואי ייעודי מבוסס AI שכבר נתון תחת רגולציה קיימת. מנגד, נציגי קופות החולים וההסתדרות הרפואית הזהירו מפני “רגולציית יתר” וקראו לשמור על מרחב תמרון שיאפשר לצוותים הרפואיים ללמוד ולהסתגל לטכנולוגיות החדשות מבלי להנוק את התפתחותן.

בתגובה הבהירה נציגת משרד הבריאות כי הנושא נמצא בראש סדר העדיפויות וכי המשרד מקים קבוצות עבודה ומשתתף בפורומים בינלאומיים כדי לגבש תכנית לאומית. עם זאת, היא הודתה כי “כרגע אין תקציב ייעודי” והדגישה את חשיבות הינוך הצוותים למגבלות הכלים. הוועדה, מצידה, דרשה להקים צוות שיגבש כללים מנחים לרגולציה מאפשרת, מה שמדגיח את ההבנה כי הפתרון לא יבוא מהכתבה נוקשה מלמעלה, אלא מיצירת מסגרת גמישה ובטוחה שתנוהל בשטח.

הדרך לעיצוב הרגולציה על בינה מלאכותית ברפואה עוד ארוכה ומורכבת, אך נראה כי ישראל, תוך למידה מהנעשה בעולם ומינוף הניסיון המקומי הייחודי, צועדת בנתיב פרגמטי השואף לאזן בין הצורך הקריטי בהגנה על המטופלים לבין ההכרח הקיומי לאמץ את חדשנות המחר. ●

ספרות

1. Navigating the AI regulatory maze: Expert perspectives from healthcare executives - Part 1. IQVIA. Sep 05, 2025
2. Noa Dagan et al. Evaluation of AI Solutions in Health Care Organizations - The OPTICA Tool. NEJM AI 2024;1(9)



אבחון באמצעות אפליקציה אילוסטרציה: שאוטרסטוק

הרגולציה האירופאית (AI Act) היא יחסית מגבילה, שמרנית וחונקת. כתוצאה מכך, אירופה לא מצליחה להיות תחרותית בשוק ה-AI הגלובלי ונמצאת בבעיה עמוקה. מנגד, ארה"ב נמנעת כמעט בכל מחיר מכל דבר שעלול להיתפש כרגולציה חונקת, עד כדי העדפת ואקום רגולטורי



מבט לעתיד: גיבוש המדיניות הישראלית

אז מהו המסר המרכזי? “המצב הקיים של היעדר רגולציה אינו מיטבי”, מבחיר פרופ' בליצר. “קווים מנחים הם הכרח. בלעדיהם, ניקלע לקיפאון ולשמרנות. מצד שני, ניסיון לייצר רגולציה לאומית שמאמצת פומבית סטנדרטים מגבילים שאינם בקונצנזוס גלובלי, או שמנסה לרדת לפרטי פרטים בתחום כל כך דינמי שבו אף מדינה בעולם עוד לא הצליחה לעשות זאת באופן מאפשר, הוא מסוכן לא פחות ויכול להבריח מפה חדשנות.”

הפתרון, לדבריו, נעוץ ברגולציה מאפשרת. “למשל, אפשר לקבוע בקווים מנחים לאומיים שכל ארגון בריאות מחויב לעבור תהליך סדר המבוסס על עקרונות מוגדרים, ואז לתת לארגון את החובה, אבל גם את הזכות, לבצע את תהליכי הבקרה בעצמו, לפי עקרונות האב

- הרובד הקליני - האם הכלי עונה על צורך קליני אמיתי? האם רמת הדיוק שלו מספקת פתרון הולם לבעיה?
- רובד הדאטה - האם הדאטה שעליו אומן המודל דומה מספיק לדאטה שיוון אליו בארגון בפועל? “לדוגמה”, מסביר בליצר, “אם הכלי אומן על דאטה בזמן אמת, אבל בארגון שלך יש השהיה (lag) של שבעה ימים בחלק מהנתונים, אתה לא יכול להניח שהתוצאות יהיו זהות.”
- רובד הפרטיות והאבטחה - היבטים של זרימת המידע, שימוש בענן, הגנת מידע וסייבר.
- רובד המודל - שקיפות לגבי סוג המודל, רמת הדיוק שלו, הנטייה שלו ל“הזיות” (הלוצינציות) ותהליכי העדכון שלו, בדגש על מימד הזמן, לרבות מענה מתמשך ורציף של ניטור ובקרה.



ניתוח זעיר פולשני. אילוסטרציה: שאוטרסטוק

לאן צועדת החדשנות הרפואית וכיצד היא משפיעה על חלוקת עוגת התקציב לסל?

מבדיקות גנטיות ובינה מלאכותית ועד לטיפולים זעיר פולשניים ◀ הטכנולוגיות והטיפולים החדשים מציבים אתגרים המחייבים את קובעי המדיניות לחשיבה מחודשת

אביב יאן



עשיית הבריאות העולמית נמצאת בעיצומה של תקופה רוויה בפיתוחים טכנולוגיים חסרי תקדים המשנים את פני הרפואה מן היסוד. הטיפולים המסורתיים מפנים אטיאט את מקומם לדור חדש של טיפולים מתוחכמים – לא עוד

מולקולות כימיות פשוטות, אלא נוגדנים "חכמים" התוקפים תאים סרטניים, טיפולים המהנדסים את תאי המערכת החיסונית של המטופל, ואף "מספריים" מולקולריים (CRISPR) המתקנים פגמים גנטיים. אלו הן ה"זריקות המהפכניות" של המחר והן כבר כאן. אך המהפכה אינה נעצרת בגבולות הטיפולים הניתנים בזריקה. במקביל, מתחוללת מהפכה נוספת, טכנולוגית במהותה, המשנה את אופן האבחון, הטיפול והניהול של מחלות. התערבויות

כירורגיות פולשניות מוחלפות בפרוצדורות זעירות פולשניות, אלגוריתמים של בינה מלאכותית מאבחנים מחלות טוב יותר מרדיולוגים ומכשור לביש, כמו "לבלב מלאכותי", עשוי להפוך ניהול של מחלות לאוטומטי. שתי המהפכות הללו – הביולוגית והדיגיטלית – נפגשות בנקודה אחת קריטית: הן מציעות רפואה יעילה ומותאמת אישית יותר מאי פעם, אך גם מציבות אתגר אסטרטגי ותקציבי אדיר בפני קובעי המדיניות.

התרופות המסורתיות קורסות

את מקומן של התרופות הכימיות המסורתיות תופסים טיפולים חדשים שהולכים וצוברים תאוצה. לפי דו"ח⁽¹⁾ שפורסם על ידי חברת הייעוץ בוסטון קונסולטינג גרופ (BCG), התרופות מהדור החדש יתפסו נתח שוק (מבחינת רווחים לחמש שנים) של 57% בשנת 2029, בהשוואה ל-41% בשנת 2024. "הדור החדש" של הטיפולים שצוין בדו"ח כולל נוגדנים מסוגים שונים, חלבונים רקומביננטיים, טיפולים תאיים, טיפולים גניים (gene therapies) המתקנים או מחליפים גנים פגומים, תרופות מבוססות חומצות גרעין וסוגי תרופות חדשות נוספות.

מבין אותו "דור חדש" של תרופות, שתי הקבוצות הראשונות הן ככל הנראה הבולטות והמשמעותיות ביותר. טיפולים הכוללים נוגדנים הם שם כללי למספר טיפולים, כמו נוגדנים מונוקלונליים, נוגדנים מצומדים לתרופה או נוגדנים דו-ספציפיים, שכולם כוללים נוגדן הנקשר ליעד כלשהו בגוף, בין אם זה על מנת לעודד את מערכת החיסון להיפטר מאותה מטרה אליה הנוגדן נצמד, לחסום את יכולת הקישור של אותה מטרה לחומרים אחרים בגוף, או על מנת לשחרר בקרבתו חומרים.

דוגמה מייצגת לסוג טיפולים חדש זה, שסוּחף בשנים האחרונות את תעשיית הפארמה העולמית, היא קיטרודרה (Keytruda), נוגדן שחוסם את החלבון PD-1 המצוי על פני תאי חיסון מסוג T ובכך משיב לתאי ה-T את היכולת לזהות את התאים הסרטניים ולהשמידם. לזהות את התאים הסרטניים ולהשמידם. לטיפול נכנס לסל שרותי הבריאות בשנת

לשיאים חדשים עם פיתוח תרופות שהפכו לשמות מוכרים כמעט כל בית בעולם המערבי, כדוגמת אוזמפיק (Ozempic) ומונג'רו (Mounjaro). תרופות אלו הן למעשה חקיינים (אנלוגים) של הורמונים טבעיים המיוצרים במערכת העיכול, הידועים כאינקרטינים (כמו GLP-1 ו-GIP). הן פותחו במקור לטיפול בסוכרת מסוג 2, בזכות יכולתן לווסת את רמות הסוכר בדם, להגביר את הפרשת האינסולין ולהאט את התרוקנות הקיבה. אך התגלית המשמעותית היתה השפעתן הדרמטית על תחושת השובע והירידה במשקל.

מה שהתחיל כממצא מקרי הפך לעיקר וחולל שינוי פרדיגמה בטיפול בהשמנת יתר. לראשונה, השמנת יתר, שהוגדרה בעבר בעיקר כבעיה התנהגותית והיום מוגדרת כמחלה, מקבלת מענה תרופתי ביולוגי יעיל, בטוח ועוצמתי. קפיצת המדרגה המשמעותית הזו משנה את השיה סביב משקל, הופכת את ההשמנה למחלה כרונית כמעט ברת-טיפול ופותחת שוק המוערך במאות מיליארדי דולרים הפונה למאות מיליוני אנשים ברחבי העולם.

מהפכה באיכות החיים של המתופלים

במקביל להתקדמות הביולוגית, גם שיפורים טכנולוגיים משנים את איכות חייהם של

של החלבונים הרקומביננטיים. טכנולוגיה זו, שהיתה בשימוש כבר בשנות ה-80 של המאה הקודמת עם ייצור אינסולין אנושי בחיידקים במקום להפיק אותו מלבלי חזירים, מאפשרת "לתכנת" תאים חיים (כמו חיידקים, שמרים או תאי אדם) כך שייצרו חלבונים אנושיים או דמויי-אנושיים "נקיים" ובכמויות גדולות. טכנולוגיה זו עמדה בבסיסם של טיפולים ותיקים ומוכרים כמו הורמון גדילה, אינסולין לסוכרת ופקטורי קרישה להמופיליה. בשנים האחרונות, הטכנולוגיה הזו הגיעה

התרופות מהדור החדש יתפסו נתח שוק (מבחינת רווחים לחמש שנים) של 57% בשנת 2029, בהשוואה ל-41% בשנת 2024. הדור החדש של הטיפולים כולל נוגדנים מסוגים שונים, חלבונים רקומביננטיים, טיפולים תאיים, טיפולים גנטיים המתקנים או מחליפים גנים פגומים, תרופות מבוססות חומצות גרעין ועוד

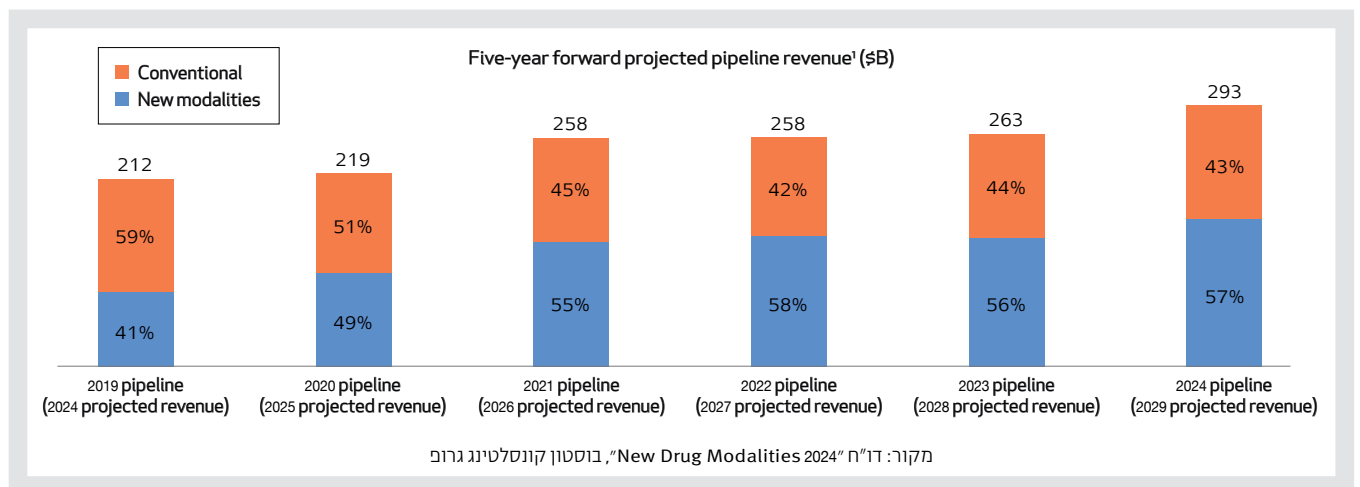


2018 והיווה את תחילתו של עידן חדש בטיפול בסרטן, שכן ההכללה התבססה על מאפיינים ביולוגיים של הגידול הסרטני כגון נוכחות סמן ביולוגי, ולא רק על מקור הגידול.

דוגמה נוספת לטיפול פורץ דרך הכולל נוגדנים הוא דופיקסנט (Dupixent), תרופה המבוססת על חסימת פעילותם של שני חלבונים מפתח (ציטוקינים) במערכת החיסון, אינטרלוקין 4 (IL-4) ואינטרלוקין 13 (IL-13). חלבונים אלה הם הגורמים המרכזיים מאחורי סוג ספציפי של דלקת, המכונה "דלקת מסוג 2", אשר עומדת בבסיסן של מגוון רחב של מחלות אלרגיות וכרוניות. היתרון בטיפול בדופיקסנט טמון בכך שהיא מטפלת בבסיס המשותף למחלות שלכאורה נראות שונות זו מזו, כמו דלקת עור אטופית (אטופיק דרמטיטיס) קשה, אסתמה וסינוסיטיס כרונית עם פוליפים באף. במקום לטפל בסימפטום הנקודתי (פריחה בעור או קוצר נשימה), הטיפול מכוון לשורש הבעיה הדלקתית המשותפת. גישה זו מהווה דוגמה מצוינת למעבר מרפואה המבוססת על איברים (רפואת עור, רפואת ריאות) לרפואה ממוקדת מנגנון ביולוגי, המציעה פתרון יעיל ומדויק למטופלים שבעבר סבלו ממחלות כרוניות עם אפשרויות טיפול מוגבלות.

הקבוצה השנייה, שאינה לגמרי חדשה, היא זו

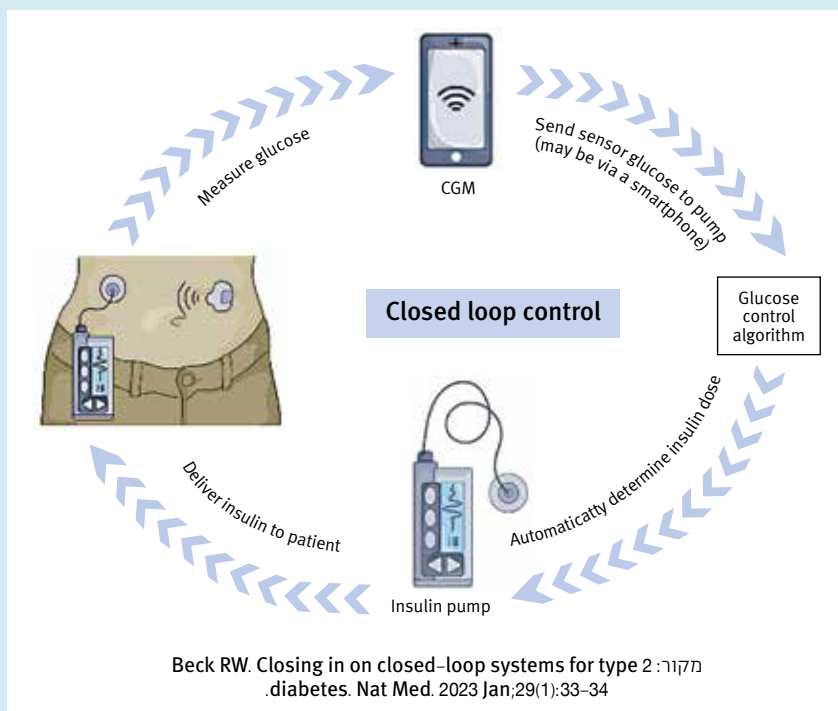
תרשים 1. השינוי ברווחי הטיפולים הקונבנציונליים לעומת אלה מהדור החדש



מנגנון הפעילות של לבלב מלאכותי

וכתוצאה מכך סיבוכים של סוכרת או מצבים של "היפוגליקמיה" (סוכר נמוך בדם) שעלול במקרים קיצוניים אף לגרום למוות. העיסוק היומיומי בערכי הסוכר מקשה על חולי הסוכרת שזקוקים למדידות סוכר תכופות והזרקה של אינסולין. הטכנולוגיה החדשה של "לבלב מלאכותי" מנסרת באופן שוטף ואוטומטי את רמת הגלוקוז בדם, מחשבת את כמות האינסולין הדרושה בנקודות שונות במהלך היום ומספקת אותה. יש גם מערכות לבלב מלאכותי היברידיות הדורשות לספור ולהזין את כמות הפחמימות שצורכים בזמן הארוחה.

לבלב מלאכותי הוא מערכת המורכבת משלושה חלקים הפועלים יחד כדי לחקות את האופן שבו לבלב בריא שולט במשק הגלוקוז בגוף, לרוב באנשים עם סוכרת מסוג 1 (אך לא בהכרח). בסוכרת מסוג 1, הבלב אינו מייצר אינסולין, ובעוד שבעבר המחלה נחשבה למחלה קטלנית, עם המצאת הטיפול באינסולין בשנת 1922 (עליה זכו גם בפרס נובל לרפואה), המחלה הפכה למחלה כרונית ברת-ניהול שלחולים בה מתאפשרת איכות חיים טובה. עם זאת, אופן הטיפול באינסולין עלול לגרום למספר בעיות כמו היענות לקויה לטיפול,



כיצד פועלות מערכות לבלב מלאכותי?

- משאבת עירוי האינסולין - מספקת מנות קטנות של אינסולין לאורך היום כאשר רמות הגלוקוז בדם אינן בטווח היעד.
- לאחר שהמערכת נכנסה בגילאים מסוימים לסל הבריאות, בוועדת סל הבריאות לשנת 2025 הורחבה הזכאות בסל לבלב המלאכותי לכלל הגילאים, וכך כל המטופלים עם סוכרת מסוג 1 בישראל זכאים לה.

- שלושה מכשירים מרכיבים את מערכת הבלבב המלאכותי הנפוצה כיום בשוק: מד גלוקוז רציף (CGM) - עוקב אחרי רמות הגלוקוז בדם כל כמה דקות באמצעות חיישן זעיר המוחדר מתחת לעור. החיישן שולח את המידע באופן אלחוטי לטלפון חכם או למשאבת עירוי אינסולין.
- אלגוריתם - מחשב כמה אינסולין נדרש ומאותת למשאבת עירוי האינסולין מתי יש צורך להזריק אינסולין.

המטופלים מן הקצה אל הקצה. לדברי ד"ר כרמיל עזרון, דוקטור לרוקחות קלינית ומנהלת מחלקת טכנולוגיות רפואיות במכבי שירותי בריאות, אחת המגמות הבולטות ביותר בשנים האחרונות היא כניסתן של טכנולוגיות רפואיות שאינן תרופתיות אל "עוגת התקציב" של ועדת סל הבריאות. "כאשר ערכנו ניתוח היסטורי של כלל הטכנולוגיות והשירותים שאינם תרופות ונכנסו לסל, גילינו כי בעוד שבתחילת דרכו של הסל, בשנת 1997 למשל, רק כ-10% מהתקציב הוקצה לסעיף זה שכולל בדיקות, מכשור רפואי, פרוצדורות ושירותים, הרי שבשנתיים האחרונות אנו עדים לזינוק משמעותי. כך, בשנת 2024 עמד חלקו הכלכלי של טכנולוגיות אלו על כ-20%-25%. זוהי מגמה ניכרת ואני מאמינה שעם התקדמות הטכנולוגיה היא רק תלך ותתעצם".

ד"ר עזרון מסבירה כי "הסיבה לכך היא ההתפתחות המשמעותית של עולם הטכנולוגיות הרפואיות, המאפשרת במקרים מסוימים להחליף טיפולים תרופתיים בטכנולוגיה יעילה, כמו למשל טכנולוגיות 'לבלב מלאכותי' לחולי סוכרת סוג 1". עם זאת היא מציינת את עלותן הגבוהה של טכנולוגיות אלו. "הטיפולים הללו יקרים, ולכן במקרים רבים סל הבריאות הוא למעשה הדרך הכמעט יחידה שבה מטופל יכול לממן אותם. אף שבמכבי אנו משתדלים להיות פרואקטיביים, יכולתנו מוגבלת עקב כמות המטופלים הגדולה הוקוקה להם ועקב העלות הגבוהה של אותם טיפולים שאינה מתוקצבת על ידי המדינה".

כדי להמחיש את גודל השינוי, ד"ר עזרון מספקת דוגמה מעולם הסוכרת: "אם לפני 20 שנה חולים היו צריכים לרקור את עצמם לניטור סוכר ולהזריק אינסולין כמה פעמים ביום, הרי שהיום ישנו את הסנסור לניטור רציף של סוכר במקום גלוקומטר. טכנולוגיה זו, שאמנם עדיין אינה מכוסה לכולם בסל, משפרת לאין ערוך את איוון המחלה ואת איכות חייהם של המטופלים. זו מהפכה של ממש".

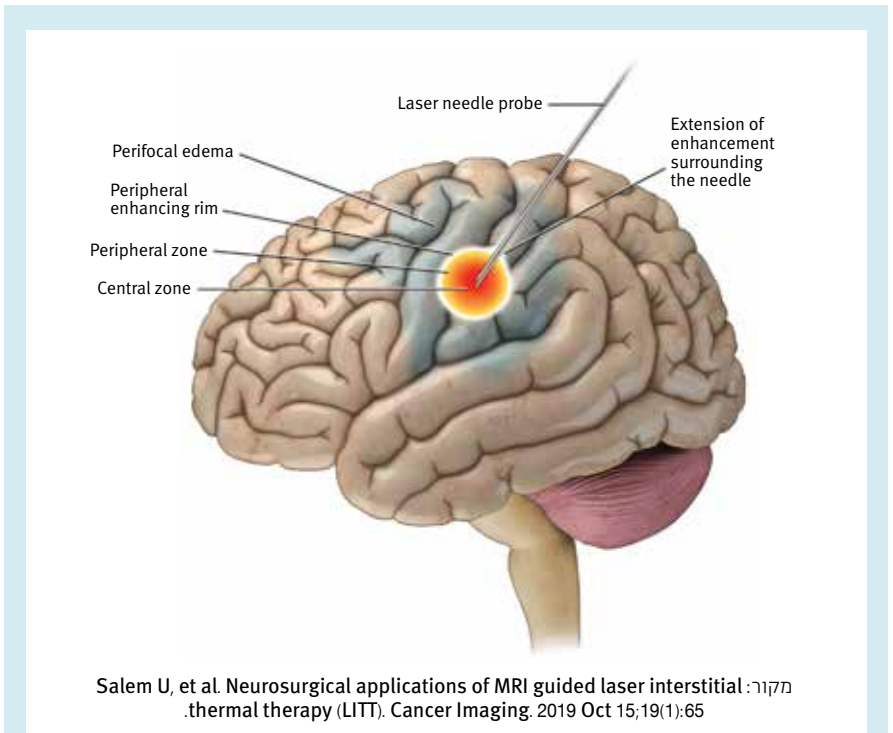
טכנולוגיות אלו הופכות את המטופל משותף פסיבי לשותף אקטיבי בניהול בריאותו. מכשירים לבישים, אפליקציות ייעודיות וגיישה

במקביל, ניכרת מגמה ברורה של מעבר לבדיקות פחות פולשניות. דוגמה בולטת של טכנולוגיה שמוגשת לסל היא בדיקת NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing), בדיקת דם פשוטה לאם שניתן לשקול אותה לעתים למי שאינה זכאית או כשלב ראשון לפני בדיקת מי שפיר, שהיא הליך פולשני. "אמנם בדיקת NIPT אינה מדויקת כמו מי שפיר, אך היא מהווה קפיצת מדרגה משמעותית ופחות מסוכנת", מציינת ד"ר עזרון. ראוי לציין כי למרות יתרונות הבדיקה, הזמינות והקלות של הבדיקה מובילות לעלייה במספר האבחונים של מומים גנטיים ומציבות בפני הורים דילמות מורכבות לגבי הפסקת הריון, שלעיתים מבוססות על מידע סטטיסטי ולא ודאי. שימוש בבדיקות דם לזיהוי מחלות שונות, גם באונקולוגיה, יהפוך יותר ויותר לסטנדרט. בדומה לכך, בתחום האונקולוגיה, הביופסיה הנוזלית - בדיקת דם המסוגלת לאתר שברי DNA של גידולים סרטניים - מתחילה לתפוס את מקומה של הביופסיה הכירורגית הפולשנית ומאפשרת מעקב אחרי התפתחות המחלה והתגובה לטיפול באופן פשוט ונוח יותר למטופל.

היכולות החדשות בתחום הגנטיקה והאבחון המוקדם מסיטות את כושר המשקל מרפואה מגיבה (ריאקטיבית) לרפואה מונעת (פרואקטיבית). במקום לחכות להופעת תסמינים, ניתן כיום לזהות סיכונים גנטיים למחלות כמו סרטן או מחלות לב שנים רבות לפני התפרצותן. זיהוי מוקדם כזה מאפשר נקיטת צעדי מניעה מותאמים אישית, החל משינויים באורח החיים ובתזונה, דרך מעקב רפואי תכוף וכלה בטיפולים תרופתיים מונעים. הגישה הזו לא רק מצילה חיים אלא גם טומנת בחובה פוטנציאל להפחית את העומס הכלכלי העצום הכרוך בטיפול במחלות בשלבים מתקדמים.

גם חדרי הניתוח משנים את פניהם

החדשנות אינה פוסחת גם על התחום הכירורגי, והיא מתבטאת במגמה ברורה: פחות פולשנות, החלמה מהירה יותר וסיכון מופחת. גם כאן,



טכנולוגיית LITT

בגולגולת של המטופל והחדרת סיב אופטי דק. לאחר מכן בעזרת הסיב מבוצעת צריבה על ידי קרן לייזר של מוקד במוח, בין אם זה גרורה או אזור אפילפטוגני (הגורם למחלת האפילפסיה), וכל זאת תוך ניטור באמצעות מכשיר MRI. בהשוואה להסרה של רקמה לא תקינה בקרניוטומיה, ההליך כואב פחות, ההחלמה קצרה יותר ויש לו פחות סיבוכים.

טיפול תרמי אינטרסטיציאלי בלייזר (laser interstitial thermal therapy; LITT) היא פרוצדורה רפואית שגורמת להרס של רקמות לא תקינות במוח באמצעות חום מקרני לייזר שהמיקוד שלהן מונחה על ידי MRI. זוהי טכנולוגיה חדשנית שמהווה אלטרנטיבה כירורגית זעיר פולשנית לניתוח גולגולת פתוח מסורתי (קרניוטומיה). הטיפול ב-LITT כולל קידוח חור קטן

בדיקות גנטיות שנכנסות לשימוש, הן לצורך אבחון מחלות והן להתאמה מדויקת של טיפול תרופתי, מסבירה ד"ר עזרון. "באונקולוגיה התחום הזה שכיח כבר לא מעט שנים, וניכר שהוא רק צובר תאוצה". לדבריה, "הטיפול האונקולוגי צועד בבירור לכיוון של רפואה מותאמת אישית, שבה הטיפול מבוסס על המאפיינים הגנטיים הייחודיים של הגידול, ולא רק על מקור הגידול. מגמה זו באה לידי ביטוי גם בהחלטות ועדת סל הבריאות, שמרחיבה מדי שנה את סל הבדיקות הגנטיות והמולקולריות לאבחון גידולים".

ישירה למידע רפואי אישי מעניקים למטופלים כלים שלא היו להם בעבר. הם יכולים לעקוב אחרי מדדים בזמן אמת, לזהות דפוסים ולהבין טוב יותר את הקשר בין אורח חייהם למצבם הבריאותי. השינוי הזה מחייב גם את המערכת הרפואית להתאים את עצמה ולעבור ממודל של "רופא יודע-כל" למודל של שותפות, בו הרופא מנחה ומייעץ למטופל המצויד בנתונים ובכוח, לקבל החלטות מושכלות יותר לגבי בריאותו. ההתקדמות הטכנולוגית בעולם האבחון ניכרת גם כן בסל, שם מתחולל שינוי שקט אך משמעותי. "אנחנו רואים יותר ויותר

הטכנולוגיה היא הכלי המרכזי המאפשר את השינוי וגם הררי הניתוח משנים את פניהם. את הניתוחים הגדולים והפתוחים, שהיו כרוכים בהחלמה ארוכה ובצלקות נרחבות, מחליפות פרוצדורות זעיר-פולשניות המציעות תוצאות דומות ואף טובות יותר, עם פחות כאב וזמן התאוששות קצר משמעותית. "זה תהליך שהחל כבר לפני שנים עם כניסת הלפרוסקופיה והיום הוא מגיע לשיאים חדשים עם פרוצדורות המבוצעות באנדוסקופיה", אומרת ד"ר עזרון. המגמה הזו חוצה תחומים רפואיים רבים. "בתחום הקרדיולוגיה, אם בעבר הדרך היחידה להחליף מסתם בלב היתה דרך ניתוח לב פתוח, כבר לא מעט שנים ניתן לבצע זאת באמצעות צנתור בשיטת TAVI, היא מסבירה. "זהו שינוי בעל משמעות אדירה עבור המטופלים, בעיקר המבוגרים שבהם". גם בתחום הנורולוגיה נרשמות פריצות דרך, כמו טיפול בגרורות מוחיות באמצעות צריבת לייזר מונחת MRI (טכנולוגיית LiTT) שאושר לאחרונה בסל, פרוצדורה המייתרת את הצורך בנייתוחי מוח פתוחים ומורכבים.

"הטיפולים האלה לרוב יקרים יותר מהפרוצדורות הוותיקות", מסכמת ד"ר עזרון, "אך אי אפשר להתעלם מהתועלת העצומה שהם מביאים למטופלים מבחינת איכות חיים, החלמה מהירה וחזרה לשגרה". בנוסף, הם טומנים בחובם גם חיסכון עקיף – ימי אשפוז קצרים יותר, חזרה מהירה יותר לעבודה, פחות סיבוכים ופחות צורך בשיקום.

המגמה להפחתת תדירות הטיפולים

לצד השינוי המשמעותי שחל בסוגי הטיפולים, מתחולל שינוי משמעותי נוסף שנוגע ישירות לנוחות ולאיכות החיים של המטופל: הפחתת תדירות הטיפולים. "אם יש מגמה ברורה שאנחנו מזהים היא המעבר לטיפולים שניתנים במרווחי זמן הולכים וגדלים", מסבירה ד"ר עזרון. "המטרה היא להפוך את הטיפול לפחות מכביד ולהגביר את ההיענות של המטופלים". אחת הדוגמאות הבולטת היא משפחת תרופות ה-GLP-1, כמו אוזמפיק. "אם פעם

ריפוי גני

ריפוי גני (Gene Therapy) הוא אחת ההבטחות הגדולות והנועזות של הרפואה המודרנית: היכולת לא רק לטפל בתסמינים של מחלה אלא לתקן את הגורם לה ברמת ה-DNA. אם נדמה את הגוף האנושי למחשב מורכב ואת ה-DNA שלנו לקוד התוכנה שמפעיל אותו, אזי מחלות גנטיות רבות הן תוצאה של "באג" או שגיאת כתיב בקוד. ריפוי גני הוא למעשה הניסיון "לערוך" את התוכנה הזו, לתקן את השגיאה ובכך לרפא את המחלה, לעיתים קרובות, באופן חד פעמי.

כיצד זה עובד?

האתגר המרכזי בריפוי גני הוא כיצד להחדיר את המידע הגנטי המתוקן אל תוך מיליארדי התאים הרלוונטיים בגופו של המטופל. הפתרון המרכזי כיום משתמש ב"שליחים" מתוחכמים – לרוב נגיפים שעברו הנדסה גנטית. המדענים מנצלים את יכולתם הטבעית של נגיפים לחדור לתאים, אך "מרוקנים" אותם מתוכנם הפתוגני (גורם המחלה) ובמקומו "טוענים" אותם בעותק תקין של הגן הפגום. נגיף מהונדס זה, המכונה "וקטור", מוחדר לגוף המטופל, נקשר לתאים, ומחדיר אליהם את המטען הגנטי המתוקן. בגישה אחרת, תאים נלקחים מגוף המטופל (למשל, תאי גזע מח העצם), מתוקנים גנטית במעבדה באמצעות הווקטור ורק לאחר מכן מוחזרים לגופו. בשנים האחרונות, התחום עבר קפיצת

מדרגה נוספת עם פיתוח טכנולוגיית קריספר (CRISPR-Cas9). טכנולוגיה זו אינה מסתפקת בהוספת עותק תקין של גן, אלא פועלת כמעין "מספריים מולקולריים" מדויקים. היא מאפשרת למדענים לאתר רצף DNA ספציפי ופגום בתוך הגנום, לחתוך אותו ובכך לאפשר לתא לתקן את השבר או להחליף את המקטע הפגום במקטע תקין.

מהבטחה למציאות קלינית

מה שנשמע כמדע בדיוני הוא כבר מציאות עבור מטופלים רבים. טיפולים גניים מאושרים כבר קיימים למגוון מחלות, כולל למחלת דושן, מחלת ניוון שרירים קשה ולמחלות דם תורשתיות קשות כמו אנמיה חרמשית. בגישה של הנדוס תאי מערכת החיסון של המטופל עצמו, מחוץ לגוף המטופל, רווחת טכנולוגיית ה-CAR-T.

עם זאת, לצד ההצלחות, התחום ניצב בפני אתגרים אדירים. עלות הטיפולים הללו אסטרונומית ונעה בין מאות אלפי דולרים למספר מיליוני דולרים למטופל – מה שמעורר שאלות כבדות משקל לגבי נגישות ושיוויוניות. בנוסף, קיימות סוגיות ביטחוניות, כמו הסיכון שהווקטור יחדיר את הגן למקום הלא נכון בגנום או יעורר תגובה חיסונית חריפה. למרות האתגרים, ריפוי גני מסמן עידן חדש ברפואה, עידן שבו המילה "ריפוי" למחלות חשוכות מרפא הופכת לאפשרות מוחשית יותר מאי פעם.

היכולות החדשות בתחום הגנטיקה והאבחון המוקדם מסיטות את כובד המשקל מרפואה מגיבה לרפואה מונעת. במקום לחכות להופעת תסמינים, ניתן כיום לזהות סיכונים גנטיים למחלות כמו סרטן או מחלות לב שנים רבות לפני התפרצותן



לדברי ד"ר עזרון, תהליך זה מזכיר תהליכים שהתרחשו בעבר בעולם התרופות הפומיות. "זה מזכיר את המעבר לטכנולוגיית שחרור מושהה, המוכר בסיימט XR. אם בעבר מטופלים נדרשו לטיפול כדורים שלוש או ארבע פעמים ביום, הטכנולוגיה הזו אפשרה לרכו את המינון לכדור אחד ביום. מה שאנו רואים כעת הוא הגלגול הבא של אותה מגמה, רק עם טכנולוגיות ביולוגיות מתקדמות".

במקביל להפחתת תדירות הנטילה, מתפתחת <

תרופות בקטגוריה זו דרשו הזרקה יומית, היום הסטנדרט הוא זריקה פעם בשבוע, ובפיתוח כבר נמצאות תרופות שיינתנו פעם בחודש", היא מציינת. המגמה אינה נעצרת שם. "אנחנו רואים את הכיוון הזה גם בטיפולי אינסולין, שבעתיד צפויים לעבור ממתן יומי לשבועי או חודשי. זה קיים גם בתרופות להפחתת כולסטרול כמו מעכבי PCSK9 ואפילו ישנם נסיונות לפתח חיסוני שפעת שיהיו יעילים ליותר משנה אחת".

טכנולוגיה נוספת שנמצאת בפיתוח היא ננורובוטיקה. הרעיון נשמע כמו מדע בדיוני: הזרקה של רובוטים זעירים ישירות לזרם הדם, שינווטו את דרכם אל הגידול הסרטני או אל הרקמה הפגועה וישחררו שם את הטיפול באופן ממוקד. "יש כבר פיתוחים בתחום, אף שהם עדיין לא חלק מהסל", אומרת ד"ר עזרון. "ברור שיש לתחום הזה עתיד ונראה אותו יותר ויותר בשנים הבאות".

ומה לגבי ריפוי גני? "תחום זה, שכולל גם אבחון גנטי וגם טיפולים גניים, הולך וצובר תאוצה במגוון מחלות", מסכמת עזרון. "אני מאמינה לחלוטין שזהו תחום שילך ויגדל באופן משמעותי והטכנולוגיות ישתפרו. היכולת לתקן את שורש הבעיה ברמה הגנטית היא אחת ההבטחות הגדולות של הרפואה המודרנית".

עם זאת, לצד ההבטחה הגדולה, החידושים הללו מציבים דילמות אתיות וחברתיות משמעותיות. כיצד מבטיחים שטיפולים גניים פורצי דרך, שעלותם מגיעה למיליוני דולרים, יהיו גשימים לכל ולא רק לעשירים? כיצד נשמור על פרטיות המידע הגנטי הרגיש שלנו בעידן של ביג דאטה? ומה תהיה ההשפעה של יכולות אבחון מוקדם על שוק העבודה והביטוח? שאלות אלו מחייבות את קובעי המדיניות לא רק לחשב מחדש את התקציב, אלא גם לעצב מסגרת רגולטורית ואתית שתבטיח שהקידמה תשרת את כלל החברה.

נראה כי המהפכה הכפולה – הביולוגית והדיגיטלית – אינה רק משנה את הדרך שבה אנו מטפלים במחלות אלא מאתגרת את עצם המבנים והתפישות של מערכת הבריאות. מהגדרת התקציב ועד להכשרת הצוותים הרפואיים, קובעי המדיניות יידרשו לגמישות, ליצירתיות ולחשיבה מחודשת כדי להבטיח שהמיליונים הבאים של עולם הבריאות יושקעו באופן שיביא את בשורת החדשנות לכלל המטופלים. ●

ספרות

1. New Drug Modalities 2024. Lu Chen, Brian Bush, Mike Brochu, and Gian King. September 24, 2024. <https://www.bcg.com/publications/2024/new-drug-modalities-report>.



ננורובוט מסיר כולסטרול בתוך כלי הדם. הדמיית אילוסטרציה: שאטרסטוק

טכנולוגיה נוספת שנמצאת בפיתוח היא ננורובוטיקה. הרעיון נשמע כמו מדע בדיוני: הזרקה של רובוטים זעירים ישירות לזרם הדם, שינווטו את דרכם אל הגידול הסרטני או אל הרקמה הפגועה וישחררו שם את הטיפול באופן ממוקד



לגמרי ירדנו לרזולוציה של איך להתמודד עם העולם הזה. כרגע אין מודל קונקרטי, אבל זה כבר ממש מעבר לפינה. בניגוד לתרופה או מכשיר למטופל בודד, לרוב מדובר במערכות שפועלות ברמת האוכלוסיה בעלות לא מבוססת והטמעתן מורכבת לוגיסטית. הן דורשות איסוף מידע, תשתיות מתאימות ואנשי מקצוע שיידעו לתפעל אותן".

הדלק המניע את מהפכת הבינה המלאכותית הוא היכולת לאסוף ולנתח כמויות אדירות של מידע (ביג דאטה) ממקורות מגוונים. נתונים גנטיים, מידע מתיקים רפואיים אלקטרוניים, נתוני הרמיה ומידע בזמן אמת ממכשירים לכשישים – כל אלה מוזנים לאלגוריתמים חכמים. מערכות אלו יכולות לזהות דפוסים נסתרים ולחזות את הסיכון להתפתחות מחלות, להמליץ על הטיפול היעיל ביותר עבור מטופל ספציפי על סמך מיליוני מקרים דומים, ואף לגלות תרופות חדשות במהירות שיא. יכולת זו הופכת את הרפואה למדויקת, מנבאת ומונעת יותר מאי פעם.

מגמה נוספת של שינוי דרך מתן הטיפולים, במטרה להפוך אותם לפשוטים ולנוחים יותר. "אנחנו רואים יותר ויותר פיתוחים המבקשים להחליף מתן תרופות דרך הוויד או בטבליות, לטובת פתרונות כמו מדבקות תת עוריות או מכשירים ייעודיים שהופכים את הפעולה לאוטומטית כמעט", אומרת ד"ר עזרון. דוגמה ותיקה לכך, המוכרת כבר שנים, היא המעבר מגוללות למניעת הריון, הדרושות נטילה יומית, להתקן תוך־רחמי המציע פתרון ארוך טווח ללא התעסקות יומיומית.

האתגרים שבדרך: AI, ננורובוטיקה ועתיד הריפוי הגנטי

מבט אל העתיד הקרוב והרחוק מגלה טכנולוגיות מהפכניות עוד יותר, אך גם מציב אתגרים רגולטוריים ותקציביים מורכבים. "עולם הבינה המלאכותית (AI) כבר כאן, והוא מעלה שאלות רבות לגבי אופן התקצוב שלו במסגרת סל הבריאות", אומרת ד"ר עזרון. "אנחנו עדיין לא

העיניים יבשות? אדומות?

HYLO DUAL INTENSE

שילוב עוצמתי: חומצה היאלורונית (2 מ"ג/ מ"ל)

+ אקטואין (20 מ"ג/מ"ל)

חווית שימוש נוחה ובטוחה:

ניתן לשימוש
עד 6 חודשים
לאחר הפתיחה



חסכוני - 300
מנות מדודות



ללא חומרים
משמרים ופוספטים



מפחית סימנים דלקתיים
ותומך בהגנה על פני העין
מפני ייבוש עתידי.

מייצב את סרט הדמעות
ומעניק לחות מתמשכת.





רפואה עתידנית. אילוסטרציה: שאוטרסטוק

לא רק סייבר

עם למעלה מ-1,500 חברות, השקעות ענק ומוניטין של חדשנות פורצת דרך 📍 האם ישראל ניצבת על סף מהפכה שיכולה למתג אותה לא רק כ"סייבר ניישן", אלא גם כהלת-טק ניישן? הדרך למימוש החזון רצופה אתגרים

אניב יאן



שראל, ה"סטארט-אפ ניישן", מתפתחת כ-Hub עולמי בתחום הסייבר, עם אקזיטים נוצצים כמו WIZ ו-CyberArk, וצמיחה של

חברות ענק כמו Palo Alto Networks (שבסיסה בארה"ב אך כוללת דג"א ישראלי חזק). מתחת לרדאר של הכותרות הראשיות, צומח ומתפתח אקוסיסטם מורכב ומלא פוטנציאל - שוק ה"Health Tech", שוק



בישראל התיק הרפואי של האזרח מלווה אותו "מעריסה ועד קבר". הנתונים הכוללים היסטוריה רפואית, תוצאות מעבדה, מרשמים ודימות, הם נתונים אורכיים ובעלי מבנה אחיד. זהו נכס לאומי של ממש, המאפשר לאמן מודלי AI לא רק לזהות מחלה בתמונה בודדת אלא גם לפתח רפואה מנבאת



החולים, מה שמייצג רצף רכישות חריג בנוף הבריאות הישראלי. כך למשל, חברת Innovalve מ"שיבא", העוסקת בפיתוח מסתמי לב חדשניים, נמכרה לענקית המכשור הרפואי האמריקאית אדוארדס בסכום מוערך של 300 מיליון דולר; חברת בלקין ויזן, שמקורה גם הוא ב"שיבא", פיתחה מכשיר לייזר לטיפול בגלאוקומה ונרכשה על ידי Alcon בסכום רכישה של 300 מיליון דולר. עוד חברות ראיות לציון שנמכרו בשנתיים האחרונות הן חברת V-Wave שנמכרה ב-600 מיליון דולר (עם אופציה לרכישה בסכום של עד 1.7 מיליארד דולר) ו-SoniVie שנמכרה בשנת 2025 בכמה מאות מיליוני דולרים⁽²⁾.

בנוסף לרצף הרכישות המרשים, מספר חברות ישראליות גייסו סכומי עתק בסכבי גיוס על ידי קרנות הון סיכון בשנתיים האחרונות: Insightec, חברת מכשור רפואי העוסקת בטיפולים לא פולשניים בעזרת אלומת אולטרסאונד גייסה 150 מיליון דולר; Magenta Medical, שפיתחה משאבת לב זעירה, גייסה 105 מיליון דולר; Aidoc, חברת הבינה מלאכותית, גייסה 150 מיליון דולר⁽²⁾. גיוסי הון משמעותיים כמו אלה מתרחשים לרוב בחברות גדולות ובוגרות, עם פוטנציאל משמעותי להתפתחות לחברות מדיקל עולמיות שבסיסן בישראל, או לחלופין לאקזיטים משמעותיים בעתיד.

"החברות הישראליות הולכות ועושות שינוי משמעותי בעולם ומצליחות מאוד, ולהערכתנו, מהפעילות שאנחנו רואים פה ב'שיבא', זו רק ההתחלה. יש לנו פה מרכזים רפואיים חזקים, תשתית מעולה של דאטה וכמובן בסיס סטראפטי ומחקרי מאוד חזק", אומר הלפרין.

תקרות זכוכית מקומיות רבות המקשות על התעשה לפרוץ לשווקים העולמיים, שבראשן שוק הבריאות הגדול ביותר בעולם, השוק האמריקאי.

למרות המצב, תעשיית ההלתי-טק פורחת

שנת 2023 היתה שנה קשה להייטק הישראלי והחברות בתחום הבריאות ספגו פגיעה בדומה לכל ענף ההייטק עם ירידה משמעותית בהשקעות. עם זאת, לאחר הירידה הגדולה של 2023 ובאופן מעט מפתיע, תעשיית מדעי החיים וההלתי-טק הישראלית במגמת צמיחה מחודשת מעוררת השראה. כך למשל, דו"ח שפורסם השנה על ידי איגוד תעשיות הטכנולוגיה המתקדמת בישראל (IATI) ורשות החדשנות הישראלית, בשיתוף פעולה עם PwC ישראל, הראה עלייה של 25% בשנת 2024 בגיוסי ההון של חברות ישראליות. עם זאת, נראה שעדיין לא חזרנו לרמה של לפני 2023⁽¹⁾.

"לצורך העניין, יש בישראל 500 סטרטאפים בתחום הסייבר, לעומת 1,800 סטרטאפים בתחום הבריאות", אומר אבנר הלפרין, מנכ"ל שיבא IMPACT, משנה למנהל זרוע החדשנות ARC במרכז הרפואי שיבא ועמית מחקר באוניברסיטת הרווארד. "בשנה שעברה היו בישראל בתחום הבריאות אקזיטים בקרוב לשני מיליארד דולר, וזה עוד בשנה שנחשבה לשנה מאוד מאוד קשה".

הלפרין מדבר, בין היתר, על שורה של חברות ישראליות שנמכרו בשנת 2024, לא מעט מהן מקורן בבית החולים שיבא, בו הוא משמש כמנהל חברת המסחר של בית

הטכנולוגיה של עולם הבריאות. הזינוק הישראלי אינו מתרחש בחלל ריק והוא מונע על ידי מגמות עולמיות ארירות שמאלצות את מערכות הבריאות המסורתיות להשתנות. העולם המערבי מתמודד עם צונאמי של הזדקנות האוכלוסיה, עלייה בתפוצת מחלות כרוניות וזינוק בעלויות הטיפול הרפואי. על רקע זה, עם למעלה מ-1,500 חברות, השקעות ענק ומוניטין של חדשנות פורצת דרך, עולה השאלה – האם ישראל ניצבת על סף מהפכה שיכולה למתג אותה לא רק כ"סייבר ניישן", אלא גם כהלתי-טק ניישן? הדרך למימוש החזון רצופה אתגרים, ובראשם

העיסקה הגדולה ביותר בתולדות הביזמז בישראל

סיפוריה של חברת מזור רובוטיקה הוא אחד מסיפורי ההצלחה המובהקים והמשמעותיים ביותר של תעשיית ההלתי-טק הישראלית והוא מהווה דוגמה קלאסית ליכולת של חדשנות ישראלית עמוקה להפוך להצלחה כלכלית.

בספטמבר 2018 נרשם ציון הדרך ההיסטורי כשאחת מענקיות המכשור הרפואי בעולם, מדטרוניק (Medtronic) האמריקאית, רכשה את החברה תמורת סכום עתק של 1.6 מיליארד דולר. עיסקה זו לא היתה רק אקזיט מרשים, אלא שיא בתעשיית הביזמז הישראלית שהדגים את הפוטנציאל הגלום בשוק המכשור הרפואי הישראלי.

מזור פיתחה טכנולוגיה מהפכנית בתחום הכירורגיה הרובוטית, שהתבססה על טכנולוגיה שפותחה על ידי פרופי משה שהם מהטכניון. החברה יצרה מערכות רובוטיות, ובראשן מערכת Mazor-X, שנועדו לנווט כלים כירורגיים בדיוק רב בניתוחים מורכבים של עמוד השדרה והמוח. המערכת מאפשרת לבצע ניתוחים זעיר-פולשניים, במקום ניתוחים משמעותיים בעמוד השדרה, ובכך להקטין משמעותית את שיעור הסיבוכים בניתוח ולקצר את זמן הניתוח וההחלמה.

האקזיט הענק לא קרה ביום אחד אלא היה פרי של אסטרטגיה שהוביל מנכ"ל החברה, אורי הדומי. הוא ניהל מערכת יחסים ארוכת טווח עם מדטרוניק, שהחלה בהסכם שיווק והשקעה ראשונית בשנת 2016, כאשר שווי החברה היה נמוך משמעותית. ההסכם הדו-שלבי הזה אפשר למדטרוניק "לטעום" את הטכנולוגיה ולהכיר בפוטנציאל שלה, תוך כדי שהיא מגדילה את אחזקותיה במזור בהדרגה, עד להצעת הרכישה המלאה. העסקה היתה מרשימה במיוחד בהתחשב בכך שמזור, כמו סטארטאפים רבים בתחום, טרם הגיעה לרווחיות משמעותית. המכירה במחיר כה גבוה הוכיחה כי מדטרוניק לא קנתה רק מוצר אלא חזון טכנולוגי ומובילות שוק עתידית.



תחום רצוף אתגרים אבל משמעותי

תעשיית הבריאות נחשבת לתחום קשה במונחים של טכנולוגיה, חדשנות וחברות צמיחה. זהו תחום עמוס רגולציה וחסמים, הדרוש השקעה מרובה כבר מהשלבים הראשונים של הניסויים הקליניים, וכן דאטה יקרת ערך ומוגנת. "רוב הסטארטאפים בעולם הרפואי הם סטארטאפים שהם 'דיפ טק' במהותם. בעולם הרפואי אין כל כך סטארטאפים בסגנון של אפליקציות קלילות ומשחקים שמעבירים את הזמן, שדורשים השקעה מינימלית ועלויות פיתוח נמוכות. כל העולם הרפואי הוא בהגדרתו ובדיאגנטיקה שלו עולם שנוטה לרגולציה כבדה מאוד, וזה מסיבות ברורות - בסוף אנחנו רוצים לשמור על בריאותם ועל בטחונם של המטופלים. מן הסתם כל מה שקשור בדאטה טומן בחובו רגישות מאוד מאוד גבוהה לעניין הפרטיות, וכל זה הופך את קצב ההתקדמות לאיטי יותר, בוודאי בהשוואה לעולמות ה-Software as a Service (SaaS) או עולמות הסייבר", מציין הלפרין. המסע של סטארטאפ רפואי הוא מרתון, לא ספרינט. בניגוד למוצר סייבר שניתן לעדכן בין לילה, מוצר רפואי דורש שנים של ניסויים פרה-קליניים וקליניים, ולאחר מכן תהליך אישור רגולטורי מפרך מול גופים כמו ה-FDA האמריקאי. "עמק המוות" הפיננסי, אותו שלב קריטי בין סיום הפיתוח הראשוני לקבלת האישורים, ארוך ועמוק במיוחד בתחום זה ומצריך מהיזמים ומהמשקיעים אורך נשימה וכיסים עמוקים, תכונות שלא תמיד מאפיינות את סצינת ההון סיכון המקומית, המורגלת במחזורי חיים מהירים יותר.

הלפרין מוסיף כי "עוד אתגר משמעותי בתחום הרפואי, המבוסס באופן משמעותי על דאטה רפואית, הוא הצורך בדאטה מגוונת מכל העולם. כדי להתמודד עם האתגר בנינו רשת גלובלית של מרכזים שונים בעולם, שעובדים יחד בתחום החדשנות. זה חשוב במיוחד כשברמת המקרים שוק היעד של החברות הוא השוק האמריקאי, וקשה לפרוץ לשם ללא קשרים גלובליים". באופן מעניין, לא מעט כוח אדם איכותי ויוצאי יחידות מודיעין נחשבות נמשכים דווקא

לתחום הבריאות. כך למשל, חברת Aidoc הישראלית, אחת מחברות המדיקל הישראליות המצליחות ביותר בימינו, הוקמה על ידי שלושה בוגרי תלפיות ללא רקע של ממש מתחום הרפואה. עוד חברה שהוקמה על ידי בוגרי תלפיות שבאו מחוץ לתעשיית הבריאות היא חברת OneStep שמשתמשת בחיישני סמארטפון כדי לנטר ולנתח את מדדי התנועה של אנשים ובכך למנוע נפילות.

מעבר לחיפוש אחרי משמעות, המעבר של טאלנטים טכנולוגיים מהשורה הראשונה לעולם הרפואה אינו מקרי. היכולות הנרכשות ביחידות כמו 8200 או תלפיות - השיבה מערכתית, ניתוח אותות מורכבים, התמודדות עם Big Data ופיתוח אלגוריתמים תחת אי ודאות - הן בדיוק היכולות הנדרשות לפיצוח האתגרים הגדולים של עולם הרפואה המודרני. הפיזיולוגיה האנושית, בסופו של דבר, היא מערכת מידע מורכבת, וייתכן שהיכולת של אותם יזמים לגשת לבעיה רפואית כאל אתגר דאטה או אתגר מערכתי, ולא דווקא כאל בעיה ביולוגית טהורה, מעניקה להם זווית ייחודית ומאפשרת להם לייצר פתרונות שרופאים או חוקרים לא בהכרח היו חושבים עליהם.

"אנחנו רואים כל הזמן יזמים מעולמות הסייבר וה-SaaS שעשו את זה בתחומים שלהם ועכשיו רק מחפשים להיכנס דווקא לתחום הרפואה", מספר הלפרין. "הם באים לעולם הזה כי רק ברפואה יש כל כך הרבה משמעות, אימפקט ועשייה חיובית שלא מורגשים באותם תחומים. כל שבוע מתייעץ איתי לפחות יום אחד שמעוניין להקים מיום רפואי".

משקיעי ההון סיכון נקודת תורפה

"למרות שיש לא מעט משקיעי הון סיכון בתחום בישראל, יש פחות כסף ממה שאנחנו חושבים שהמערכת צריכה, במיוחד בשלבי חייו המוקדמים של הסטארטאפ. אנחנו רואים תנועה של משקיעים יותר ויותר לעבר השלבים המתקדמים יותר של הסטארטאפים, בגלל קבועי הזמן הארוכים בתחום. זה גורם לפער שבו אין מספיק השקעות בשלבים המוקדמים. הפער הזה



אבנר הלפרין, מנכ"ל שיבא IMPACT, משנה למנהל זרוע החדשנות ARC במרכז הרפואי שיבא ועמית מחקר באוניברסיטת הרווארד: "הבינה המלאכותית מאיצה את החדשנות בצורה בלתי רגילה"

בכך שיש להם את המנטליות והנכונות לרוץ מהר, ובנוסף, יש פה רגולטור שבסך הכל מבין את ההזדמנות הגדולה ונותן לדברים לרוץ יחסית מהר."

באופן מעניין, מציין הלפרין, "ברדומה למשברים רבים בהיסטוריה, המלחמה בשנתיים האחרונות קידמה את החדשנות באופן משמעותי ואנחנו רואים הרבה מאוד מיזמים חדשים. לא רק שהמלחמה לא עצרה את היוזמה הישראלית, היא אפילו האיצה אותה. למשל, חברת Mentaily, שפיתחה פתרונות לפוסט טראומה מבוססי בינה מלאכותית, קמה מתוך הרחף והלחץ האדירים שהמלחמה יצרה על מערך בריאות הנפש, וזה האיץ את הפיתוח. דוגמה נוספת היא מערכת הבינה מלאכותית שפיתחנו לחדרי מיון, המכונה פרויקט K, גם היא נבעה מהמחסור החריף בקלינאים בארץ ומוזמני ההמתנה הארוכים בחדרי מיון."

עוד יתרון משמעותי שהוא מציין קשור ביכולות האיטיות של היזמים הישראלים: "היתרון היחסי של ישראל בא לידי ביטוי לעתים קרובות ביכולת של היזמים הישראלים לשלב בין דיפטיק רפואי לטכנולוגיות דיגיטליות, כמו למשל בשילוב בין מכשור רפואי לטכנולוגיה עמוקה או בין אלגוריתמיקה מורכבת לפארמה, תחום שמכונה bioconvergence. היזמים בישראל מרגישים בנוח עם טכנולוגיה עמוקה ועבודה מולטידיסציפלינרית, והיכולת של אנשים מתחומים שונים לעבוד יחד היא מאוד אפקטיבית. בנושא הזה חשוב לתת קרדיט לרשות לחדשנות שקבעה את bioconvergence כתחום מיקוד שלה, בו היא משקיעה לא מעט כסף ואף מגדילה את ההשקעות כעת. מגיע לה קרדיט בעניין הזה."

אותו "יתרון יחסי" אינו צומח בחלל ריק. הוא נשען על אקוסיסטם שלם המעודד שיתופי פעולה, לעתים באופן שאינו מתאפשר במדינות אחרות. הקרבה הפיזית והתרבותית בין האוניברסיטאות המובילות, המרכזים הרפואיים הגדולים שמקימים בעצמם חממות חדשנות ותעשיית ההייטק, יוצרת "משולש זהב" פורה ורעיון שנוגד במעבדה באקדמיה יכול להפוך במהירות לפייולוט בבית חולים.

בדומה למשברים רבים בהיסטוריה, המלחמה בשנתיים



האחרונות קידמה את החדשנות באופן משמעותי ואנחנו רואים הרבה מאוד מיזמים חדשים. לא רק שהמלחמה לא עצרה את היוזמה הישראלית, היא אפילו האיצה אותה"

קשה לפעמים להשקיע בהשקעות כאלו ארוכות טווח, אבל זה מה שנכון וצריך לעשות."

ממשבר להזדמנות

לפי הלפרין, מעבר לכוח האדם האיכותי מהצבא שמשתלב בחברות ההלת'טק הישראליות, לשוק הישראלי מספר מאפיינים ייחודיים שנותנים לו יתרון נוסף. "היזמים הישראלים ייחודיים

מכוסה חלקית על ידי אנג'לים", מציין הלפרין. "אנחנו למשל הקמנו מועדון אנג'לים, לצד עוד כמה וכמה מועדונים שקמו בארץ בשנים האחרונות, אבל עדיין קיים פער. גם רשות החדשנות והמדינה מנסים לסייע להוריד סיכון בשלבים האלה כדי למשוך יותר השקעות. אני חושב שזה מה שבין היתר גורם לכך שכמות הסטרטאפים בעולם הרפואי 'רק' יציבה אבל לא גדלה כמו שאנחנו חושבים שהיא צריכה לגדול". הלפרין מוסיף: "נכון שעוד לא ראינו פה אקזיט של עשרה מיליארד דולר ומעלה, אבל מעל מיליארד כבר היו כמה. גם המשקיעים בתחום רואים חזורים יפים מאוד, יש פה לא מעט הוכחות להצלחה" ועם זאת הוא מרגיש: "אנחנו יכולים להיות גדולים עוד יותר מזה. אני חושב שיש מקום לעוד מעורבות של המדינה, השקעות רבות יותר על ידי משרד המדע והרשות לחדשנות, שכבר משקיעה בתחום לא מעט. צריך לזכור שבעולם הרפואה, השקעות שאתה עושה היום יביאו לתוצאות רק בעוד שבע שנים עד 20 שנה. לקובעי מדיניות

תרבות ישראלית זו, המקדשת אי פורמליות ו"חציית קווים" בין דיסציפלינות, היא דלק רב עוצמה למנוע ה־bioconvergence.

מגמות בתאוצה

כשמדברים על הייטק וחדשנות בשנים האחרונות, קשה לא להזכיר את צמד המילים "בינה מלאכותית", וגם תעשיית החדשנות הרפואית הישראלית לא פסחה על הטרנד. ואכן, עם הזמן נראה כי הבינה המלאכותית אינה רק טרנד חולף, אלא מנוע צמיחה מרכזי ואולי אף היתרון היחסי המשמעותי של האקוסיסטם הישראלי בתחום הבריאות.

הקרקע הפורייה של תעשיית ההייטק המקומית, ובמיוחד ההצטיינות בתחומים כמו עיבוד תמונה, ניתוח דאטה ואלגוריתמיקה – תחומים שמהווים את הליבה של עולם הסייבר

– מספקת תשתית אידיאלית לפיתוח פתרונות AI פורצי דרך בעולם הרפואה. זה מקום שבו ה־bioconvergence שהזכיר הלפרין באה לידי ביטוי באופן מובהק – היכולת למזג בין הבנה רפואית עמוקה ליכולות טכנולוגיות מתקדמות. השילוב הזה בא לידי ביטוי במגוון רחב של תחומים, כשבישראל התחום הבולט ביותר ככל הנראה הוא בפיענוח הרמיית רפואיות, כמו למשל חברת Aidoc שהוזכרה קודם לכן, או חברת Viz.ai שפיתחה מערכת המנתחת סריקות מוח כדי לזהות סימנים לשבץ מוחי ומזניקה את צוותי הטיפול הרלוונטיים לפעולה באופן מידי. מעבר לתחום הדימות, חברות ישראליות מפתחות כיום כלים מבוססי בינה מלאכותית בתחומים נוספים. חברת Imagen AI משתמשת בתמונות ביפסיה להתאמה אישית של טיפולים אונקולוגיים,

או חברת ImmunAI, המייצלת את תהליך גילוי התרופות על ידי ניתוח מולקולרי מורכב. יתר על כן, אחד המנועים הייחודיים לישראל בתחום זה הוא הדאטה הייחודית שקיימת במאגרי המידע הריגטייליים של קופות החולים. מערכת הבריאות הריכוזית, שצברה נתונים רפואיים ארוכי טווח על מיליוני אזרחים כמשך עשרות שנים, מהווה כר פורה שאין לו כמעט אח ורע בעולם לאימוני אלגוריתמים. "הבינה המלאכותית מאיצה את החדשנות בצורה בלתי רגילה וזה תחום שאנחנו רואים בו צמיחה אדירה של חברות", אומר הלפרין.

חשוב להדגיש את עומק היתרון הטמון במאגרי המידע הללו. בעוד שבמדינות רבות, כמו ארה"ב, המידע הרפואי מפוצל בין אינספור בתי חולים, חברות ביטוח ומרפאות, בישראל התיק הרפואי של האזרח מלווה אותו "מעריסה ועד קבר" באותה קופת חולים. הנתונים הללו, הכוללים היסטוריה רפואית, תוצאות מעבדה, מרשמים ודימות, הם נתונים אורכיים (Longitudinal data) ובעלי מבנה אחיד. זהו נכס לאומי של ממש, המאפשר לאמן מודלי AI לא רק לזהות מחלה בתמונה בודדת אלא גם לפתח רפואה מנבאת (Predictive Medicine) – זיהוי סיכונים שנים לפני התפרצות המחלה, על בסיס דפוסיים נסתרים בנתונים.

"עוד הזדמנות אדירה שאנחנו רואים היא בתחום בריאות הנפש", מוסיף הלפרין, "לדעת, אין בעצם אף תחום אחר ברפואה בעולם ובמדינות המפותחות שפשוט לא עומדים בעומס. מאז הקורונה, העולם לא התאושש ולא מצליח לתת מענה לצורך הזה, ובארץ בעקבות המלחמה אף ביתר שאת. תחום נוסף משמעותי שאנחנו רואים גם בו עניין הולך וגובר בעולם הוא נושא בריאות האישה, שלא קיבל מספיק השקעות בעבר ועכשיו הוא הופך לנושא משמעותי ומרכזי. אנחנו רואים יותר ויותר יזמות ויזמים שבאים אלינו בנושא הזה."

האקזיט כחבר פיפיות: חגיגת ההצלחה והחמצת הפוטנציאל

אנו מציינים בגאווה שורה של אקזיטים מרשימים, כמו מכירתן של Innovalve של

הסטרטאפ של בוגרי תלפיות שמאתר מוקדם אבחנות מצילות חיים

פלטפורמה זו לא רק מריצה את האלגוריתמים של Aidoc עצמה, אלא גם מאפשרת לחברות AI רפואי אחרות להטמיע את הפתרונות שלהן ובכך הופכת את Aidoc לנקודת הכניסה המרכזית של חדשנות AI לתוך המערכת הקלינית. כדי להאיץ את קצב הפיתוח, Aidoc מפתחת מודל יסוד (Foundation Model) משלה, המבוסס על אחד ממאגרי הדאטה הרפואיים הגדולים והמגוונים בעולם. יכולת זו מאפשרת לחברה לפתח אלגוריתמים חדשים בדיוק קליני ולהתרחב לתחומים חדשים. ההצלחה והמובילות של החברה לא נעלמו מעיני השוק. Aidoc גייסה עד היום כ־370 מיליון דולר, כאשר אחד הגיוסים האחרונים כלל השקעה אסטרטגית מ־NVentures, זרוע ההשקעות של ענקית השבבים NVIDIA. השקעה זו מהווה חותמת כשרות יוקרתית ואינדיקציה ברורה לכך שמובילת המפתח ה־AI העולמית רואה ב־Aidoc שחקנית מפתח עתידית בתחום הבריאות.

חברת Aidoc היא אחת הדוגמאות המובהקות למימוש חזון ההלתי־טק ניישן הישראלי והיא מייצגת באופן מעורר השראה אותו bioconvergence – המיזוג בין עליונות טכנולוגית מעולמות הדאטה וה־AI לבין צורך קליני עמוק. החברה, שהוקמה בשנת 2016 על ידי שלושה בוגרי תכנית העילית "תלפיות" – אלעד וולך, מיכאל ברגינסקי וגיא ריינר – הפכה בתוך פחות מעשור לאחת החברות המובילות בעולם בתחום הבינה המלאכותית ברפואה, ומהווה הוכחה לכך שהשכרונות הבולטים ביותר בישראל מוצאים משמעות ופוטנציאל עצום דווקא בעולם הבריאות. Aidoc פיתחה מערכת AI שפועלת כייזוג עיניים נוסף עבור רדיולוגים ורופאים. המערכת מנתחת בזמן אמת סריקות הדמיה ומסוגלת לזהות ממצאים אקוטיים ומסכני חיים ולהתרע עליהם באופן מיידי. בכך, היא מסייעת לבתי חולים לתעדף מקרים דחופים, מקצרת דרמטית את זמן ההגעה לאבחנה ומצילה חיים. הפלטפורמה של החברה מחזיקה בעשרות אישורי FDA לאיתור מגוון רחב של מצבים קריטיים, ביניהם דימום מוחי, תסחיף ריאתי, שבץ, מפרצת באבי העורקים ושברים. בתקופה האחרונה החזון של Aidoc התרחב הרבה מעבר לפיענוח בדיקות הדמיה. החברה פיתחה פלטפורמה כוללת, מעין "מערכת הפעלה ל־AI" של בית החולים (aiOS).

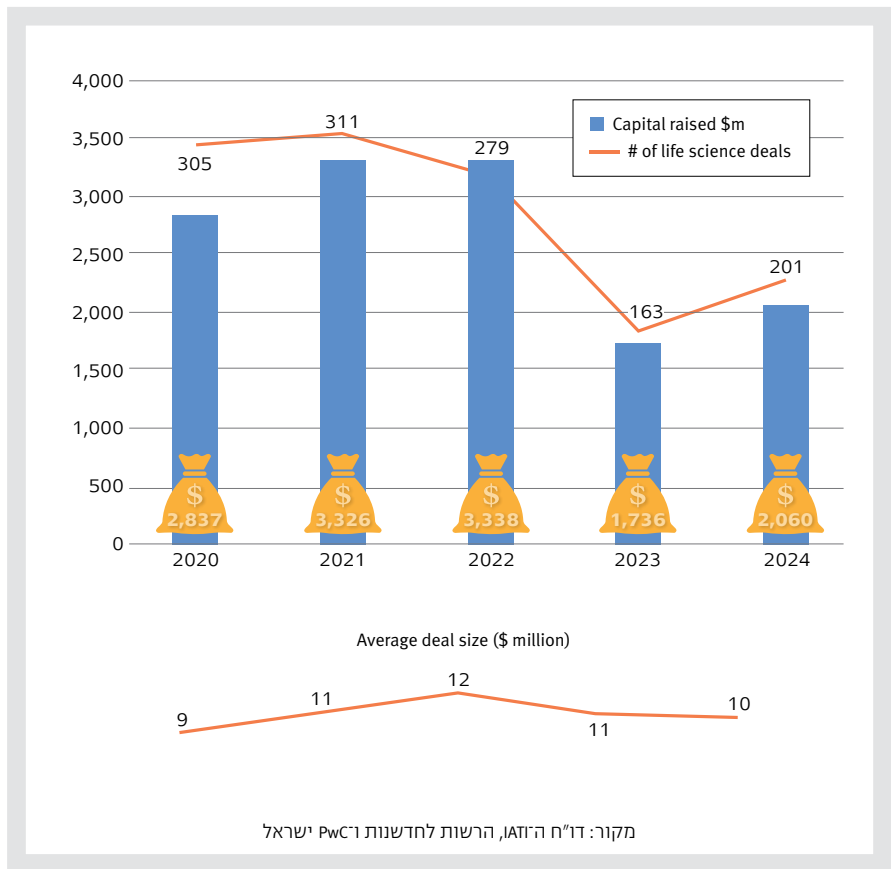


השתל הזעיר מקיסריה הוביל לאקזיט של 1.7 מיליארד דולר

באוגוסט 2024 רשמה תעשיית ההלתי-טק הישראלית את אחד האקזיטים הגדולים והמשמעותיים בתולדותיה, כאשר ענקית הפארמה והמכשור הרפואי ג'ונסון אנד ג'ונסון הודיעה על רכישת חברת V-Wave מקיסריה. העסקה, שעשויה הפוטנציאלי עשוי להגיע לסכום של 1.7 מיליארד דולר, מהווה הוכחה ניצחת נוספת ליכולתה של ישראל לפתח טכנולוגיות "דיפ-טק" רפואיות פורצות דרך, המספקות פתרון לבעיות קליניות מורכבות. V-Wave שתל זעיר-פולשני וחדשני, ה־Ventura® Interatrial Shunt, שנועד לטפל בחולים הסובלים מאי-ספיקת לב מתקדמת, מצב רפואי קשה המהווה נטל בריאותי עולמי. השתל, המוחדר ללב באמצעות צנתור, יוצר פתח מבוקר (shunt) בין העלייה השמאלית והימנית של הלב. פעולה זו מפחיתה את הלחץ הגבוה והמסוכן בעלייה השמאלית, מקלה על תסמיני המחלה, מונעת אשפוזים חוזרים ומשפרת משמעותית את איכות חייהם של המטופלים. למעשה, הטכנולוגיה ממלאת פער טיפולי קריטי עבור חולים רבים ומציעה להם אופציה טיפולית נוספת לטיפול התרופתי ולהתערבותי פולשניות ומסוכנות כמו השתלת לב. הרכישה על ידי ג'ונסון אנד ג'ונסון לא היתה מקרית, אלא שיאו של קשר ארוך שנים. ענקית התרופות היתה אחת המשקיעות המוקדמות בחברה, מה שמעיד על אמון עמוק בטכנולוגיה ובצוות. מבנה העסקה, הכולל תשלום ראשוני של כ־600 מיליון דולר ותשלומים נוספים של עד 1.1 מיליארד דולר בכפוף לעמידה באבני דרך רגולטוריות ומסחריות (כמו קבלת אישור FDA בארה"ב), מעקף את הפוטנציאל המסחרי האדיר שג'ונסון אנד ג'ונסון מזהה במוצר. הצלחתה של V-Wave היא גם סיפור הצלחה של האקוסיסטם הישראלי כולו. החברה, שהוקמה בשנת 2009, צמחה בזכות הון שהגיע מקרנות ישראליות מובילות כמו פונטיפקס, BRM וטריונצ'ירס. האקזיט צפוי להכניס למדינת ישראל מאות מיליוני שקלים ממשים, ומדגיש כיצד חדשנות רפואית אינה רק מצילת חיים אלא גם מנוע צמיחה כלכלי אדיר.



טרשים 1. סך גיוסי ההון לחברות מדעי החיים בישראל בחמש השנים האחרונות



יש בישראל 500 סטרטאפים בתחום הסייבר, לעומת 1,800 סטרטאפים בתחום הבריאות. אשתקד היו בישראל בתחום הבריאות אקזיטים בקרוב לשני מיליארד דולר, וזה עוד בשנה שנחשבה לשנה מאוד מאוד קשה"



ישראל יודעת לייצר סטרטאפים מוצלחים, אלא האם היא מצליחה להצמיח מתוכם חברות עוגן גלובליות שמרכז הכובד שלהן – הניהולי, האסטרטגי והכלכלי – נשאר בישראל. כאשר חברה ישראלית נרכשת, לרוב הקניין הרוחני, קבלת ההחלטות האסטרטגיות והמשרות הבכירות ביותר עוברים למטה החברה הרוכשת בארה"ב או באירופה. בניגוד לענף הסייבר, שהצמיח ענקיות מקומיות כמו צ'ק פוינטר ו-Palo Alto Networks, תחום ההלתי-טק טרם הצמיח משהו בקנה מידה דומה. המשמעות

ו-V-Wave במאות מיליוני דולרים. אין ספק כי כל אקזיט כזה הוא יום חג ליוזמים, למשקיעים הראשונים ולעובדים, והוא מהווה הוכחה ניצחת לחדשנות ולטכנולוגיה הישראלית. עם זאת, ריבוי האקזיטים חושף גם דילמה אסטרטגית. בעוד שהצלחה הנקודתית מלהיבה, תלות במודל זה עלולה להפוך את האקוסיסטם הישראלי למעין "חממת פיתוח" מצטיינת עבור תאגידי ענק בינלאומיים, במקום קרקע לצמיחתן של חברות ענק ישראליות עצמאיות. ייתכן שהשאלה המרכזית אינה דווקא האם



פיזיותרפיה באמצעות שלד רובוטי חיצוני. אילוסטרציה: שאוטרסטוק



כאשר חברה ישראלית נרכשת, לרוב הקניין הרוחני, קבלת ההחלטות האסטרטגיות והמשרות הבכירות ביותר עוברים למטה החברה הרוכשת בארה"ב או באירופה. המשמעות היא אובדן פוטנציאלי של מקומות עבודה איכותיים בשלבי הצמיחה המתקדמים וזליגה של רווחים עתידיים ומסים אל מחוץ למשק הישראלי

דומיננטיות ועצמאיות בשוק, ולא רק למטרת רכישה עבור תאגיד קיים.

במענה לשאלה האם ישראל יכולה להיות מובילה עולמית בתחום טכנולוגיות הבריאות, הלפרין טוען כי "חד משמעית. ישראל צריכה ויכולה להיות מובילה עולמית. חדשנות רפואית היא מנוע צמיחה כלכלי. לצורך העניין, הסטרטאפים שבנינו בשיבא יצרו ערך למדינה ולכלכלה בסדר גודל של 6 מיליארד דולר ו-3,500 מקומות עבודה, וזה רק מרכז רפואי אחד. זה דורש 'החלפת ריסקט', מרפואה כמעמסה על הכלכלה לרפואה כמנוע צמיחה כלכלי על ידי חדשנות ובנייה של מקומות עבודה. הוכחנו את זה ברמתנו, ועכשיו צריך להגדיל את זה עוד יותר. יש הרבה פוטנציאל, וגם כבר היו לא מעט הצלחות. לכן לדעתי, אם נעבוד נכון, אז תוך עשור אנחנו יכולים להיות 'אומת הסייבר והרפואה', ולא רק 'אומת הסייבר'." ●

עולמיות בתחום החדשנות הרפואיות באמצעות בינה מלאכותית. לצידן ניתן למצוא חברות בוגרות נוספות כמו Insightec, שפיתחה טכנולוגיית אולטרסאונד ממוקד ומונחה MRI לטיפול במצבים שונים וגייסה מאות מיליוני דולרים כדי לתמוך במסחר הגלובלי שלה.

חברות אלו מייצגות דור חדש של יזמות בתחום הבריאות הישראלית. הן מבינות שהדרך לבניית חברה בעלת ערך של מיליארדי דולרים דורשת לא רק חדשנות טכנולוגית אלא גם בניית מערכי שיווק ומכירות גלובליים, התמודדות עם רגולציה מורכבת וניהול צמיחה בינלאומית. ההצלחה שלהן בגיוסי הון בשלבים מתקדמים של החברה (Growth Rounds) מעידה על אמון המשקיעים הבינלאומיים ביכולתן להפוך לשחקניות

היא אובדן פוטנציאלי של מקומות עבודה איכותיים בשלבי הצמיחה המתקדמים (שיווק גלובלי, ניהול בכיר, תפעול בינלאומי) וזליגה של רווחים עתידיים ומסים אל מחוץ למשק הישראלי. בניית "אומת הלט" טק" אינה נמדדת רק במספר הסטרטאפים אלא גם ביכולת לשמר את הערך הכלכלי והאסטרטגי בתוך המדינה. עם זאת, יש כמה חברות ישראליות שעשויות לצמוח ולהפוך לענקיות מדיקל בקנה מידה עולמי, כאלו השוברות את תבנית ה"אקזיט המהיר". חברות אלו, החמושות בטכנולוגיות עמוקות, מימון משמעותי וחזון ארוך טווח, מסמנות נתיב חלופי.

בראש הרשימה ניצבות חברות הבינה המלאכותית הישראליות בתחום הדימות שצוינו בכתבה, Viz.ai ו-Aidoc, שתיהן מובילות

ספרות

1. Israel Life Sciences and Health-Tech Industry Report for 2024-25. 03/03/2025
2. סכומי רכישה מוצגים כפי שפורסמו בעיתונות הכלכלית בישראל

תרופות וטכנולוגיות

מועמדות לסל שירותי הבריאות

2026



לעדכון סל השירותים לשנת 2026
הוגשו 568 תרופות חדשות או
התוויות נוספות לתרופות הנכללות בסל
ורק 36 טכנולוגיות שאינן תרופות

במרבית הטכנולוגיות שאינן תרופות
הבקשות השנה הן להרחבה
מעבר להתוויה הקיימת בסל

אמיבנטמאב ולזרטיניב: טיפול קו ראשון בסרטן ריאות מסוג תאים לא קטנים חיובי למוטציה ב-EGFR

ראיון עם פרופ' אלונה זר, מנהלת האונקולוגיה הרפואית, האגף האונקולוגי, המרכז הרפואי רמב"ם



"בעולם המערבי כ-10%-15% מגידולי Non-small cell lung cancer (NSCLC) הם עם מוטציות ב-EGFR. EGFR ידוע כבר שנים רבות כקולטן המעורב בהתפתחות של גידולים שונים והגן המקורר לקולטן הוא אחד האונקוגנים הראשונים שזוהו בסרטן ריאה", מסבירה פרופ' אלונה זר, מנהלת האונקולוגיה הרפואית באגף האונקולוגי של המרכז הרפואי רמב"ם. "הקולטן נקשר לחלבון טירוזין קינאז וקשור במסלול העברת האותות בתא. כאשר יש מוטציה בקולטן, הוא מופעל באופן בלתי פוסק ללא צורך בקשירת ליגנד. גידולי ריאה חיוביים למוטציה ב-EGFR אופייניים יותר בנשים ובחולים שאינם מעשנים. עם זאת, הם יכולים להופיע גם במעשנים".

אילו טיפולים היו מקובלים עד כה ב-NSCLC חיובי למוטציה ב-EGFR? בקו ראשון ומה הן המגבלות שלהם?

"זה כעשור יש תרופות הפועלות באופן ספציפי כנגד הטירוזין קינאז שמופעל על ידי קולטן ה-EGFR. בשנים האחרונות נכנס לשימוש כטיפול קו ראשון מעכב טירוזין קינאז מדור שלישי בשם אוסימרטיניב (טגריטו). זוהי תרופה יעילה מאוד יחסית לטיפולים מוקדמים יותר עם שיעורי תגובה של כ-70% ושרידות ללא התקדמות מחלה של כ-19 חודשים בחולי NSCLC גרורותיים. השרידות החציונית של החולים תחת הטיפול עומדת על כשלוש שנים. עם זאת, ישנם חולים רבים אשר לא מגיבים לטיפול, מפתחים עמידות או מתים לפני שהם מספיקים לקבל טיפול בקו שני, כך

שיש צורך אמיתי באפשרויות טיפול נוספות בחולים אלה".

אילו טיפולים חדשים קיימים עבור NSCLC חיובי למוטציה ב-EGFR בקו ראשון?

"בשנתיים האחרונות נוספו עוד שתי אופציות טיפוליות לחולים. האפשרות הראשונה היא שילוב של אוסימרטיניב וכימותרפיה והאפשרות השנייה היא שילוב חדשני של אמיבנטמאב ולזרטיניב.

"לזרטיניב היא תרופה עם מנגנון פעולה דומה לזה של אוסימרטיניב. אמיבנטמאב הוא נוגדן ביספציפי חדשני עם מספר מנגנוני פעולה: לאמיבנטמאב יש דומיין משופר של Fc שדרכו הוא מתחבר לתאי פעולה (תאי נטורל קילר, מונוציטים ומאקרופאגים) שמביאים לפעילות מערכת החיסון המולדת על התא. בנוסף, הקישור של אמיבנטמאב ל-EGFR או ל-MET מביא לכך שהרצפטור הקשור לנוגדן נבלע על ידי קרום התא ומועבר לפירוק בליזוזום. כמו כן, התרופה מאפשרת חסימת ליגנד וכך עיכוב של ה-EGFR, מניעת הקישור לרצפטור שמוביל את התא לאפופטוזיס. הטיפול יכול להינתן תוך ורידית ותת עורית".

על בסיס אילו ממצאים מחקריים התרופה מאושרת לשימוש?

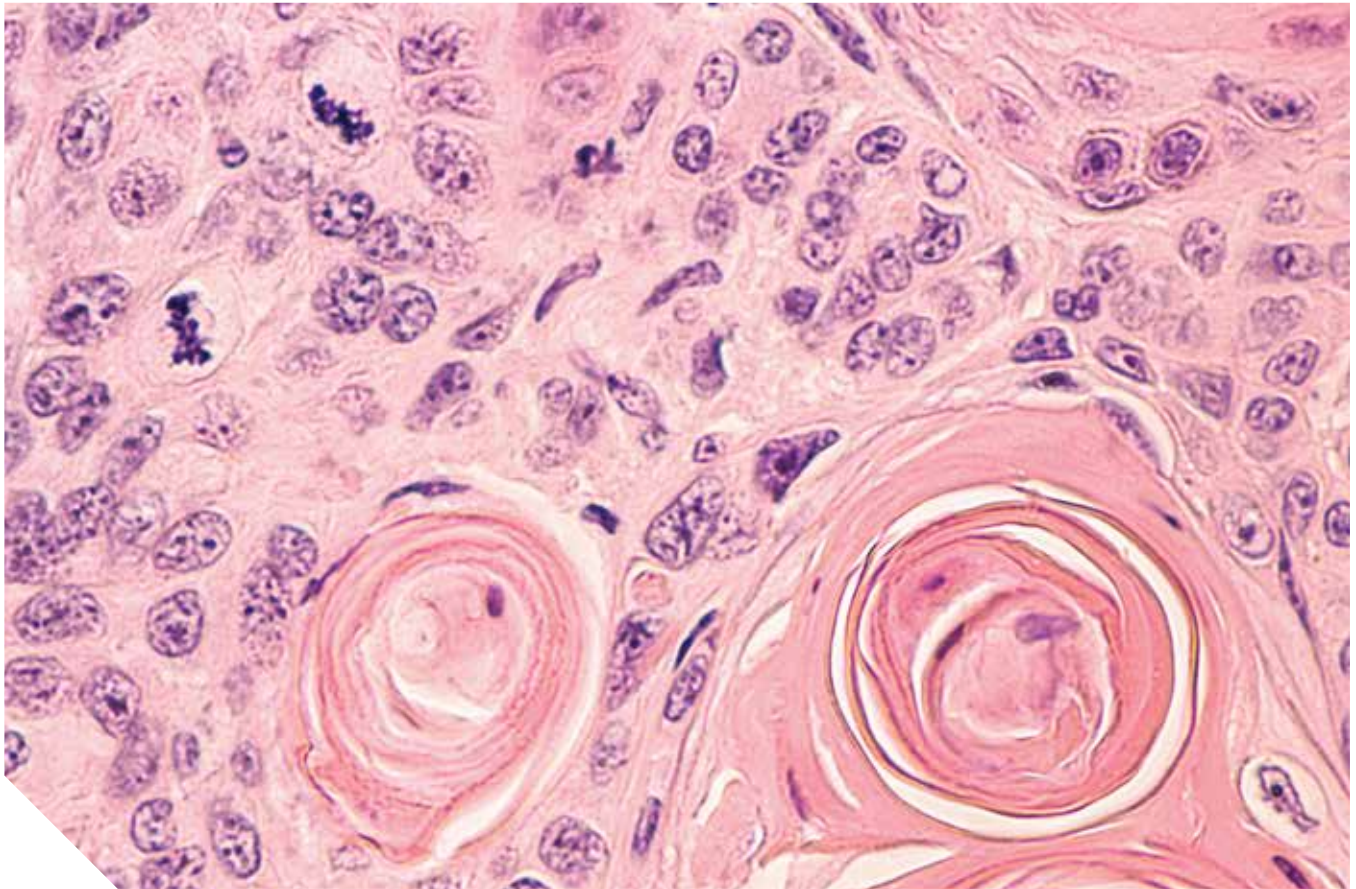
"מספר מחקרים בחנו את היעילות והבטיחות של אמיבנטמאב ולזרטיניב. במחקר הפאז 3 MARIPOSA השתתפו חולים עם סרטן ריאה NSCLC גרורותי או מתקדם מקומית ללא

טיפול קודם למחלה מתקדמת עם מוטציה באקסון 19 או מוטציות L858R וסטטוס תפקודי טוב. 1,074 משתתפי המחקר חולקו לשלוש זרועות טיפול: אוסימרטיניב, אמיבנטמאב עם לזרטיניב ולזרטיניב בלבד. התוצא העיקרי שנבדק היה שרידות ללא התקדמות מחלה (PFS) ותוצאים משניים כללו שרידות כוללת (OS) ותוצאי בטיחות.

"תוצאות המחקר הדגימו כי בקבוצת הטיפול המשולב לעומת קבוצת האוסימרטיניב היה שיפור ב-PFS וב-OS. PFS עמדה על כמעט 24 חודשים לעומת 16.6 חודשים וה-OS החציונית טרם הושגה לאחר 37.8 חודשי מעקב בקבוצת הטיפול המשולב לעומת 36.7 חודשים בקבוצת האוסימרטיניב, שיפור מובהק סטטיסטית בתוחלת החיים עם HR=0.75. בתום שלוש שנות מעקב, 60% מהמשתתפים בקבוצת הטיפול המשולב היו בחיים לעומת 51% בקבוצת האוסימרטיניב.

"המשלב הראה יתרון גם מבחינת יעילות מוחית: מספר כפול של משתתפים בקבוצת הטיפול המשולב לעומת קבוצת האוסימרטיניב היו ללא התקדמות מחלה מוחית (36% לעומת 18%) ושיעור התגובה התוך מוחית היה ארוך יותר בקבוצה זו לעומת קבוצת האוסימרטיניב (35.7 חודשים לעומת 29.6 חודשים).

"בהיבט בטיחות, בקבוצת הטיפול המשולב היה שיעור גבוה יותר של חולים עם תופעות לוואי מדרגה 3 ומעלה לעומת קבוצת המונותרפיה (75% מול 43%) ושיעור גבוה יותר של הפסקת טיפול כתוצאה מרעילותו (35% לעומת 14%). עם זאת, למרות ששיעור גבוה יותר של חולים הפסיקו את הטיפול בקבוצת



שרידות כוללת ברור אבל ראינו תגובות מוחיות מרשימות. כמו כן, לאחר החודשיים הראשונים של הטיפול ובעזרת הפרוטוקולים המניעתיים שלנו אנו מצליחים להשתלט על תופעות הלוואי בצורה טובה. "לסיכום, אני סבורה כי הכנסת הטיפול לסל התרופות תטיב מאוד עם אוכלוסיית חולים קשה זו הזקוקה לטיפולים יעילים ביותר בקו ראשון. טיפול עם אמיבנטמאב ולזרטיניב מהווה אפשרות טיפולית מבטיחה בחולי NSCLC עם מוטציה ב־EGFR ובפרט בחולים עם מאפייני סיכון גבוה". ●

הכתבה בחסות בלתי תלויה של J&J

אילו חולים ירוויחו לדעתך מהטיפול עם אמיבנטמאב ולזרטיניב?

"מאחר שהטיפול המשולב הוא פוטנטי יותר, אני נוטה לבחור אותו עבור חולים עם מאפייני סיכון גבוה כדוגמת קרמוטציות, גרורות מוחיות ומוטציות באקסון 21. לעומת זאת, בחולים שבריריים עם ריבוי תחלואה נלווית ייתכן שנעדיף מונותרפיה עם אוסימרטניב".

האם יש לך ניסיון במתן הטיפול המשולב?

"השתתפנו במחקרי ה־MARIPOSA וה־PALOMA והטיפול גם ניתן לחולים עם ביטוחים פרטיים. הניסיון שלנו עם הטיפול הוא טוב. אמנם בשל מעקב קצר יחסית עוד לא ראינו יתרון

הטיפול המשולב עדיין נצפו יתרונות שרידות בקבוצה זו".

כיצד מתמודדים עם תופעות הלוואי של הטיפול עם אמיבנטמאב ולזרטיניב?

"בהמשך למחקר ה־MARIPOSA ומחקר נוסף, מחקר ה־PALOMA3, למדנו כי כאשר נותנים את הטיפול תת עורית, פרופיל תופעות הלוואי שפיר יותר וזוהי דרך המתן המועדפת מבחינתנו. בנוסף, אנו משתמשים בפרוטוקולים מוגדרים של טיפול תומך על מנת להפחית את תופעות הלוואי השכיחות – טיפול אנטיביוטי מניעתי למניעת פריחות, אנטיהיסטימינים וסטרואידים למניעת תגובות אלרגיות ונוגדי קרישה למניעת אירועי טרומבואמבוליות".

אוסירטיניב לטיפול באוכלוסיית חולים ייחודית עם סרטן ריאות NSCLC ומוטציה ב־EGFR

ראיון עם ד"ר דיימיאן אורבן, מנהל המחלקה האונקולוגית ומנהל היחידה לאבחון מהיר במרכז חוסידימן לרפואת הסרטן, המרכז הרפואי שיבא



"סרטן ריאות עם תאים שאינם קטנים NSCLC הוא מחלה שכיחה. 85% מסרטני הריאות בישראל ובעולם הם מסוג NSCLC, מתוכם כ-10%–15% נושאים מוטציה רגישה בגן EGFR", פותח ומסביר ד"ר דיימיאן אורבן, מנהל המחלקה האונקולוגית ומנהל היחידה לאבחון מהיר במרכז חוסידימן לרפואת הסרטן במרכז הרפואי שיבא. "לעתים קרובות, חולים אלה אינם מעשנים". לדבריו, הזהויה של מוטציה זו כיום בישראל קל יחסית כיוון שהבריקה עבורה נמצאת בסל הבריאות. מאז שנת 2016, אוסירטיניב, תרופה המעכבת את EGFR, נמצאת בשימוש נרחב בשלבים שונים של NSCLC עם מוטציות ב־EGFR ויעילותה ובטיחותה נבדקו באפלי מטופלים. כחצי מהחולים עם אבחנה חדשה של NSCLC יאובחנו בשלב גרורתי וכחצי במחלה שאינה גרורתית.

באיזו אינדיקציה אוסירטיניב מוגשת כעת לסל התרופות?

"ישנה אוכלוסייה של חולי NSCLC בהם יש unmet need טיפולי ואשר כיום אפשרויות הטיפול עבורם מוגבלות. מדובר בחולים עם מחלה בשלב III עם מוטציה רגישה ב־EGFR מסוג EGFR- exon 19 deletions או EGFR- exon 21 L858R אשר מחלתם לא התקדמה במהלך או לאחר טיפול כימותרפי מבוסס פלטינה יחד עם קרינה. חולים אלה מצד אחד אינם מתייצגים עם מחלה גרורתית ומצד שני מחלתם אינה נתיחה".

מהו הטיפול המקובל כיום בחולים אלה ומהי המגבלה שלו?

"עד לאחרונה, הטיפול המקובל בחולים עם שלב NSCLC III שלא נתיחים כלל משלב

של כימותרפיה, קרינה ודורבלומאב, תרופה אימונותרפית המעכבת את PD-L1. טיפול זה אושר על בסיס ממצאיו של מחקר PACIFIC פאזה 3, אשר ביסס את יעילות הטיפול המשולש. "עם זאת, בחולים עם מוטציות ב־EGFR – אנו יודעים ממחקרים קודמים וגם ממחקר זה – יעילות הטיפול בדורבלומאב מוטלת בספק ולכן לא מקובל לתת טיפול זה בנוכחות מוטציה רגישה ב־EGFR⁽¹⁾. בנוסף, חולים עם מוטציות ב־EGFR נוטים לפתח גרורות מוחיות, דבר אשר יכול לפגוע באופן קשה באיכות החיים שלהם. חשוב לזכור כי לעתים קרובות מדובר בחולים צעירים בשיא חייהם אשר התקדמות המחלה בכלל, ובפרט התקדמות של גרורות מוחיות, תפגע ביכולת שלהם לעבוד ולקיים חיים חברתיים וחי משפחה. לכן, יש צורך אמיתי בטיפולים נוספים בחולים אלה".



סרטן ריאות אילוסטרציה: שאטרסטוק

על בסיס אילו ממצאים מחקריים אוסירטיניב אושרה בחולים עם מחלה בשלב III עם מוטציה ב־EGFR מסוג EGFR exon 21 L858R IX – exon 19 deletions אשר מחלתם לא התקדמה במהלך או לאחר טיפול כימותרפי מבוסס פלטינה יחד עם קרינה?

"אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקרה ה־LAURA⁽²⁾ שממצאיו התפרסמו לאחרונה בכתב העת NEJM. במחקר זה השתתפו 216 מטופלים לאחר סיום כימורדיותרפיה ללא התקדמות, שעברו חלוקה אקראית לאוסירטיניב או פלצבו עד להתקדמות מחלה. "תוצאות המחקר הדגימו כי אוסירטיניב הובילה ליתרונות שרידות ללא התקדמות מחלתם (PFS) מובהקים. השרידות החצינית

ללא התקדמות מחלה היתה 39.1 חודשים בקבוצת האוסירטיניב לעומת 5.6 חודשים בלבד בקבוצת הביקורת עם הפחתת סיכון של 84% לתמותה או התקדמות מחלה לטובת קבוצת האוסירטיניב (p<0.001; יחס סיכונים 0.16: 0.24–0.1).

"שיעור החולים אשר נותרו בחיים וללא התקדמות מחלה בתום 12 חודשים עמד על 74% בקבוצת האוסירטיניב לעומת 22% בקבוצת הפלצבו. בנוסף, במחקר הודגמה הפחתה של 83% בסיכון להתקדמות מחלה במערכת העצבים המרכזית, כאשר הסיכוי להתפתחות נגעים מוחיים חדשים עמד על 8% בנורע הטיפול לעומת 29% בנורע הביקורת. תוצאות אלו מצביעות על הגנה משמעותית מפני התקדמות המחלה המוחית. בהיבט בטיחות, לא נצפו סוגיות בטיחות חדשות במהלך המחקר".

האם תוצאות המחקר הובילו לשינוי בפרדיגמה הטיפולית בחולים אלה?

"בהחלט. בהמשך לתוצאות המחקר, הקווים המנחים של ה־NCCN לטיפול באוכלוסיית חולים זו כוללים אוסירטיניב לאחר כימורדיותרפיה. בישראל, יש צפי לכי-20 חולים בשנה אשר יכולים להרוויח מטיפול זה. הכנסת הטיפול לסל הבריאות תאפשר גישה שוויונית לטיפול חדשני זה ותעניק לחולים אלה סיכוי משמעותי לריפוי, להארכת חיים ולשיפור איכות החיים".

ספרות:

- https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01308
- https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa2402614

הכתבה בחסות חברת אסטרנהויקה ללא מעורבות בתכנים



DoctorsOnly

אתר החדשות של הרופאים בישראל המקום להתעדכן בכל מה שרופא צריך לדעת שקורה בתחום שלו

קהילה מקצועית
הבית האינטרנטי של
מרבית האיגודים המדעיים

תוכן רלוונטי ומקצועי
חדשות, עדכונים ומידע
חיוני לעבודתך היומיומית

האתר המוביל
בפער עצום על כל אתר
תוכן אחר לרופאים בישראל

הכי מעודכן, הכי מקצועי

DoctorsOnly

אייטובי (אינבוליסיב) בסרטן שד גרורתי מסוג HR+/HER2- עם מוטציה ב-PIK3CA

ראיון עם פרופ' שני פאלוך-שמעון, מנהלת היחידה לאונקולוגיה של השד, המרכז הרפואי הדסה; יו"ר החוג הארצי לאונקולוגיה של השד



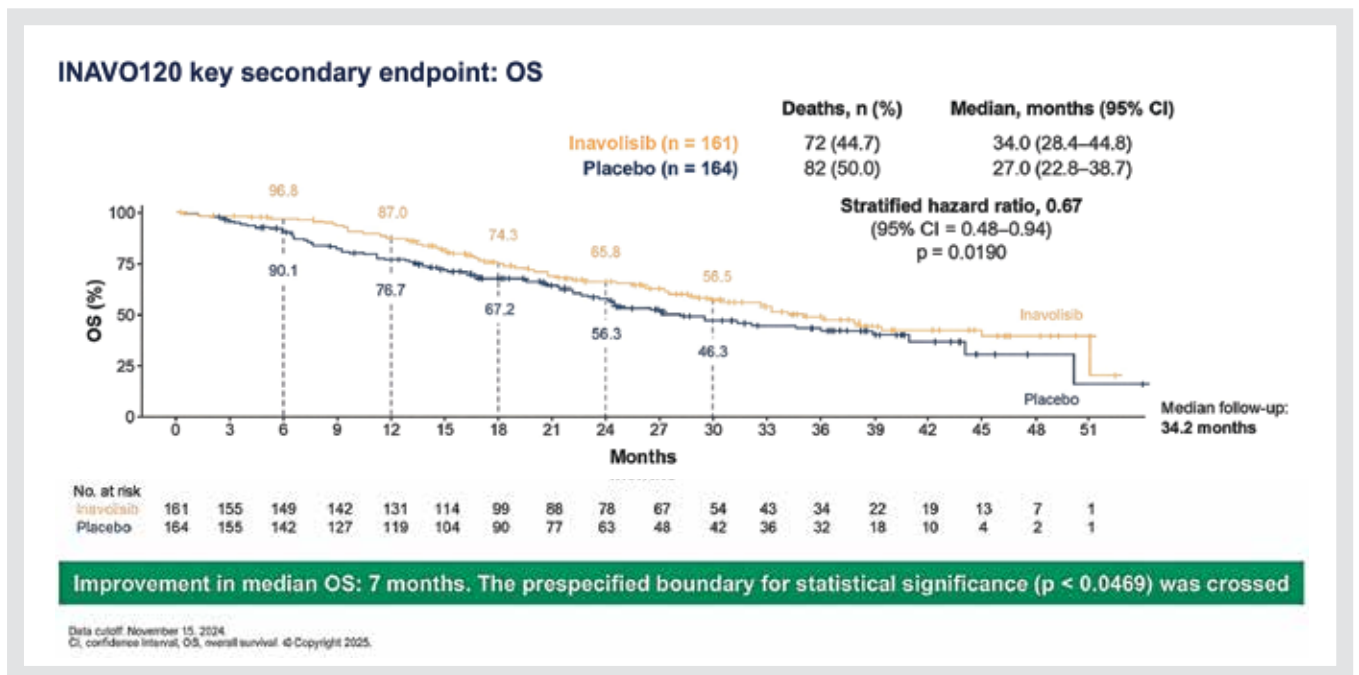
סרטן השד הוא הגידול הממאיר השכיח ביותר בנשים בעולם, כמו גם בישראל, והוא הגורם המוביל לתמותה מסרטן בקרב נשים. מדי שנה מאובחנות בישראל יותר מ-5,000 נשים עם סרטן שד חודרני. הודות לתכנית הסקר לגילוי מוקדם, אחוז הנשים המאובחנות עם מחלה גרורתית נמוך ועומד על כ-3%. ועדיין, כ-1,000 נשים נפטרות בישראל מסרטן שד מדי שנה. "סוגי סרטן השד נחלקים לשלוש קבוצות עיקריות, לפי המאפיינים הביולוגיים של הגידול: סרטן שד המבטא ביתר קולטנים מסוג HER2, סרטן שד עם ביטוי יתר של קולטנים להורמונים (לאסטרוגן ו/או לפרוגסטרוגן)

וסרטן שד מסוג Triple negative, אשר אינו מבטא ביתר קולטנים לאסטרוגן, פרוגסטרוגן ו-HER2", מסבירה פרופ' שני פאלוך-שמעון, מנהלת היחידה לאונקולוגיה של השד, המרכז הרפואי הדסה, יו"ר החוג הארצי לאונקולוגיה של השד. "סרטן שד עם ביטוי יתר של קולטנים להורמונים (HR+) וללא ביטוי יתר של קולטנים ל-HER2 (HER2-) הוא הסוג השכיח ביותר ומהווה כ-70% מכלל גידולי סרטן השד. למרות ששיעורי ההישרדות בסרטן שד מוקדם מסוג זה גבוהים, בשלב הגרורתי שיעורי ההישרדות נמוכים יחסית וכשליש מהנשים בלבד בשלב גרורתי שורדות חמש שנים".

כיצד מוטציות ב-PIK3CA משפיעות על מהלך המחלה?

"סרטן שד הורמונלי גרורתי מאופיין במספר גורמים פרוגנוסטיים שליליים המשפיעים על מהלך המחלה. בולטים ביניהם מוטציות בגן PIK3CA ועמידות לטיפול האנדוקריני, כאשר ידוע כי נוכחות מוטציות ב-PIK3CA תורמת להתפתחות עמידות לטיפול האנדוקריני. מוטציה ב-PIK3CA, הנמצאת בכ-35% מגידולי סרטן השד מסוג HR+ מאיצה פעילות בלתי מבוקרת של חלבון PI3K, דבר אשר מוביל להתחלקות תאי הסרטן ולהתפשטות מואצת של הגידול. מטופלות עם חזרת מחלה מהירה ומוטציה

הרשים 1. המשלב עם אינבוליסיב הדגים שיפור משמעותי וקליני בהישרדות הכוללת



INAVO120 לתוצאות חיוביות משמעותיות מבהינת היעילות והבטיחות".

אילו ממצאים מחקריים תומכים במתן אינבוליסיב כטיפול קו ראשון בחולת עם סרטן שד גרורתי מסוג HR+/HER2- עם מוטציה ב-PIK3CA?

"המשלב עם אינבוליסיב אושר על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) במסלול אישור של Breakthrough Therapy Designation, ששמור לתרופות פורצות דרך, בהתבסס על ממצאיו של מחקר INAVO120, ולאחרונה נרשם גם בישראל.

"מחקר INAVO120, מחקר פאזה 3, השווה בין אינבוליסיב לפלצבו יחד עם מעכב CDK4/6 וטיפול אנטי הורמונלי. המחקר הראה כי המשלב עם אינבוליסיב השיפור משמעותי סטטיסטי וקליני הן בהישרדות הכוללת והן בהישרדות ללא התקדמות מחלה. בהישרדות הכוללת, המשלב עם אינבוליסיב הדגים רווח אבסולוטי של שבעה חודשים (34 לעומת 27 חודשים) והפחתה של 33% בסיכון לתמותה (HR=0.67 (0.48, 0.94), p=0.0190) (תרשים מס' 1).

(resistance) לעומת מטופלות הרגישות לטיפול אנדוקריני (Endocrine sensitive)".

אילו טיפולים היו מקובלים עד כה בסרטן שד גרורתי מסוג HR+/HER2- עם מוטציה ב-PIK3CA?

"עד לאחרונה, כנשים שאובחנו עם סרטן שד גרורתי מסוג HR+/HER2- עם מוטציה ב-PIK3CA בזמן טיפול אנטי הורמונלי או עד שנה מסיומו, לא היה טיפול מותאם אישית עבורן, קו הטיפול הראשון היה מתן טיפול אנטי הורמונלי יחד עם מעכב CDK4/6. מעכבי PI3K עד כה ניתנו בקווי טיפול מתקדמים יותר ואופיינו בפרופיל בטיחות מאתגר".

מהו החידוש בטיפולים מסוג מעכבי PI3K?

"אינבוליסיב (אייטובבי) הוא מעכב PI3K הנקשר בצורה סלקטיבית לתת יחידה אלפא של PI3K ובכך מסייע בהאטה ובעצירה של צמיחתם וחלוקתם של תאי הסרטן. לאינבוליסיב מנגנון פעולה ייחודי, מעבר להיותו מעכב PI3K הוא מוביל לדרגדציה של חלבון PI3K. מנגנון הפעולה הייחודי של אינבוליסיב תורגם במחקר

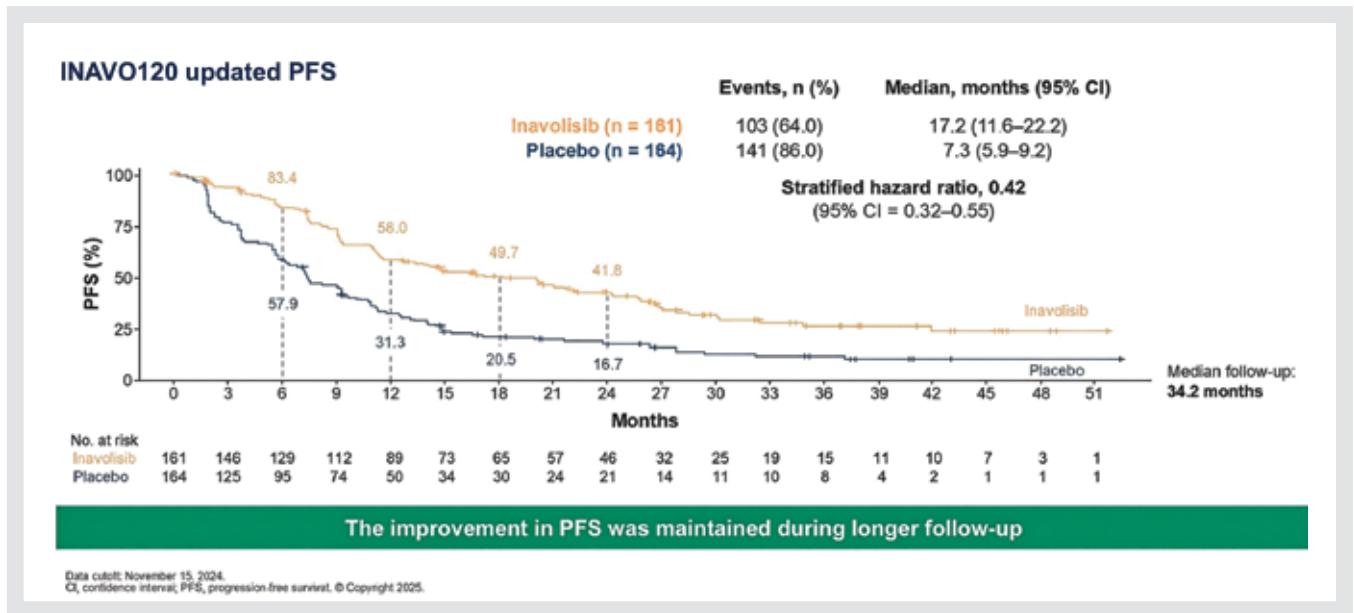
ב-PIK3CA, שמהווה דרייבר עיקרי לעמידות, הן בעלות פרוגנוזה גרועה. מכאן הצורך לטיפול מותאם אישית שישפר את תוצאות היעילות ואת הפרוגנוזה של מטופלות אלו, אשר מהלך המחלה שלהן שונה עם נטייה להתקדמות מהירה של המחלה".

מהי מטרת הטיפול בסרטן שד גרורתי?

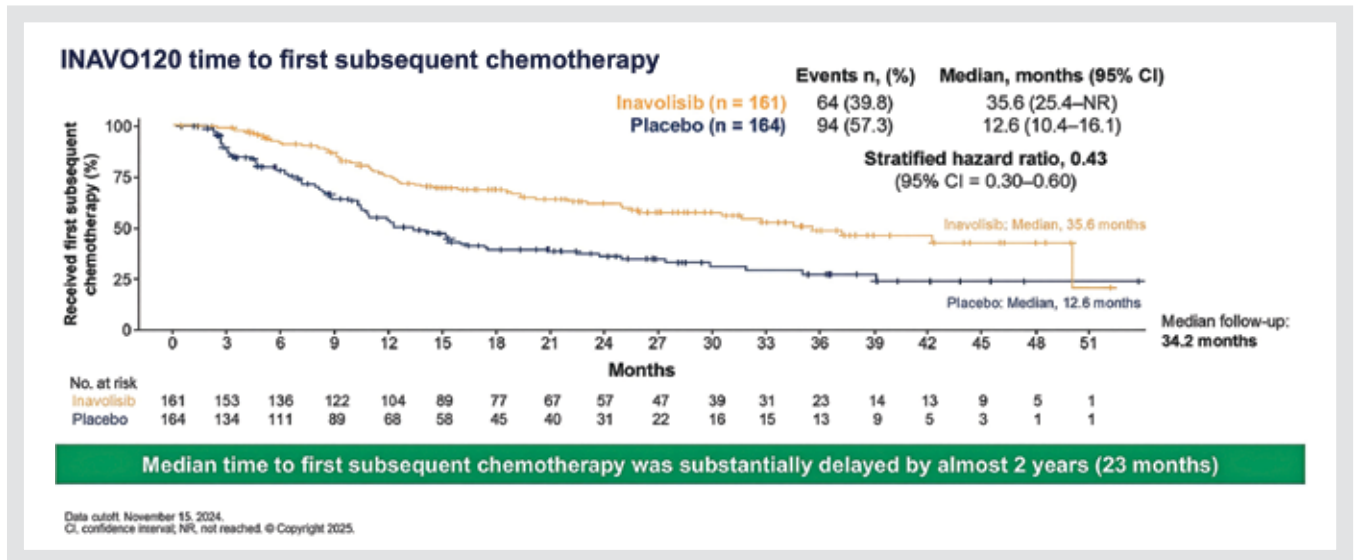
"מאחר שלא ניתן לרפא כיום סרטן שד גרורתי, מטרת הטיפול היא הארכת חיים תוך שמירה על איכות חיים. הבחירה בסוג הטיפול למחלה גרורתית תלויה במאפייני המטופלת ומחלות הרקע שלה ובנוסף במאפייני הממאירות – האם מדובר בהופעה של מחלה גרורתית ראשונית; האם מדובר במחלה שהופיעה על טיפול אנטי הורמונלי או זמן קצר (עד שנה) לאחר סיומו או שמדובר בחזרת מחלה מאוחרת. כאשר מאבחנים מחלה גרורתית, יש ערך גדול לאפיון גנמי ומולקולרי על ידי ביצוע ביופסיה ובדיקות גנומיות ומולקולריות.

"עמידות לטיפולים אנדוקריניים מאופיינת בפרוגנוזה גרועה יותר עם שיעורי הישרדות נמוכים יותר במטופלות עם עמידות ראשונית ושניונית (Primary and secondary endocrine)

תרשים 2. המשלב עם אינבוליסיב הדגים שיפור משמעותי סטטיסטי וקליני בהישרדות ללא התקדמות מחלה



תרשים 3. תוספת של אינבוליסיב דחתה משמעותית בכשנתיים (35.6 לעומת 12.6 חודשים) את הזמן מהרנדומיזציה ועד מתן כימותרפיה



טיפולית מותאמת אישית למטופלות עם פרוגנוזה קשה. הטיפול מאפשר הארכת חיים עם שליטה ממושכת במחלה ושמירה על איכות החיים עבור אוכלוסייה זו. הכללת הבדיקה הגנומית והתרופה בסל לקו טיפול ראשון יכולה להיטיב מאוד עם המטופלות בהיבט הפרוגנוזה, תוך שמירה על איכות חייהן.

מוגש בחסות חברת רוש

למידע מלא יש לעיין בעלון התכשיר במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות
<https://israeldrugs.health.gov.il/#/byDrug>

לקבלת מידע נוסף ניתן לפנות לחברת רוש פארמצבטיקה (ישראל) בע"מ <https://www.roche.co.il>

ספרות:

- <https://www.health.gov.il/Pages/HomePage.aspx>
- Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G, et al. EClinicalMedicine. 2023;59:101931.
- Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, et al. BMC Cancer.2022;22(1):1002.
- Jhaveri KL, et al., N Engl J Med.2025, 393:151-161
- Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.6.25
- AGO Guidelines Breast Version 2025.1
- ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, et al. Breast Cancer Res.2020;22(1):45.
- משה"ב, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, סרטן השד בישראל, עדכון נתוני היארעות ותמותה לשנת 2021, אוק' 2024

תופעות הלוואי העיקריות כללו היפרגליקמיה, שלשולים ופריחות, כאשר רוב תופעות הלוואי מופיעות בתחילת הטיפול וניתנות לניהול עם טיפול תומך. התרופה ניתלת פומית פעם ביום.

האם ממצאי המחקר השפיעו על ה־Standard of care במחלה זו?

"בהחלט. מתן טיפול משולב עם אינבוליסיב, פלבוציקליב ופולבסטרנט כטיפול בקו הראשון הוכלל והומלץ בכל ההנחיות הבינלאומיות ובאלגוריתמים של מובילי הרעה המוצגים ככנסים כסטנדרט טיפולי בחולות עם מוטציה ב־PIK3CA ועמידות לטיפול אנטי הורמונלי."

האם יש לך ניסיון עם התרופה?

"טיפולתי במספר מטופלות עם התרופה במסגרת מחקרים ובמסגרת טיפולי חמלה עם תגובות טובות וסבילות מצוינת."

לסיכום אומרת פרופ' פאלוך, הממצאים המחקריים הנוגעים לאינבוליסיב שינו באופן מהותי את הפרדיגמה הטיפולית והפכו את בדיקת המוטציה ב־PIK3CA לקריטית טרם קבלת החלטה טיפולית בקו הראשון עבור מטופלות אלו. תוצאות אלו מהוות practice changing ומייצגות שינוי מהותי בגישה

"זו הפעם הראשונה שתרופה ממשפחת מעכבי מסלול PI3K מדיגמה שיפור מובהק סטטיסטי וקליני בהישרדות הכוללת. בנוסף, טיפול משולב עם אינבוליסיב הדגים שיפור משמעותי סטטיסטי וקליני עם יותר מהכפלה ב־mPFS של כעשרה חודשים (17.2 לעומת 7.3 חודשים) והפחתה של 58% בסיכון להתקדמות מחלה או מוות (HR 0.42 (0.32, 0.55)) (תרשים מס' 2). "יתרה מזאת, תוספת של אינבוליסיב דחתה משמעותית בכשנתיים (35.6 לעומת 12.6 חודשים) את הזמן מהרנדומיזציה ועד מתן כימותרפיה (HR=0.43 (0.30–0.60)) (תרשים מס' 3). "מבחינת ה־Patient reported outcomes, מטופלות שקיבלו את המשלב עם אינבוליסיב העידו על שמירה על התפקוד הפיזי היומיומי ועל איכות החיים שלהן וכמו כן העידו על זמן ארוך יותר עד להחמרת עוצמת הכאב, עם הברדל משמעותי של יותר משנה (31 חודשים לעומת 18 חודשים).

בהיבט הבטיחות, מנגנון הפעולה של אינבוליסיב, שמתבטא בספציפיות גבוהה, תורגם לפרופיל תופעות לוואי נסבל היטב הניתן לניהול לצד איכות חיים טובה, עם שיעורי הפסקות טיפול נמוכים יחסית (6.8%), גם בהתחשב בכך שמדובר בטריפלט הכולל מעכב PI3K פוטנטי במיוחד.

פמברוליזומאב לטיפול בסרטני ראש-צוואר

מתקדמים מקומית

ראיון עם ד"ר ענבר פינקל, מומחית לאונקולוגיה ומנהלת השירות לגידולי ראש צוואר, המרכז הרפואי איכילוב והמרכז הרפואי א.ר.ם, יו"ר החברה הישראלית לכירורגיה ואונקולוגיה של גידולי ראש-צוואר

הניתוח (נאודג'ובנטי) על מנת להציע טיפול מייד. עד כה טיפול זה לא הוכיח כמשפר תוצאים אונקולוגיים. מיד לאחר הניתוח, על פי המאפיינים הפתולוגיים, במקרים רבים ממשיכים בטיפול קרינתי או בשילוב של כימותרפיה וקרינה, שמטרתו הקטנת הסיכוי להישנות מקומית של המחלה.

"למרבה הצער, במשך יותר מ-20 שנה לא נרשמו חידושים משמעותיים בטיפול תרופתי במחלה זו. אפילו לאחר ניתוחים מאג'וריים, שיעורי החזרה של המחלה גבוהים, מה שמדגיש את הצורך הדחוף בפייתוח טיפולים חדשים לשיפור התוצאה. יש לציין שניתוחים אלה, על אף היכולת שלהם לרפא, הם ניתוחים עם פגיעה משמעותית באיכות חייהם של המטופלים, מבחינה פונקציונלית – יכולת הדיבור, הבליעה והנשימה".

איזה טיפול חדש נמצא כיעיל?

"לפני מספר חודשים פורסמו תוצאות מחקר KEYNOTE-689 (חברת MSD) בכתב העת New England Journal of Medicine, שבו נבדק השימוש בפמברוליזומאב (קיסרודה) בגידולי ראש-צוואר מתקדמים מקומית. בעקבות ממצאי המחקר, מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) אישר את השימוש בפמברוליזומאב בטיפול במחלה זו למטופלים המבטאים ערך PD-L1 (CPS) של מעל 1.

"במחקר פאזה 3 זה השתתפו 714 מטופלים, שחולקו אקראית לקבלת פמברוליזומאב נאודג'ובנטי או פלצבו, לפני ניתוח ולאחר מכן טיפול המשכי ברדיותרפיה עם או בלי כימותרפיה בשילוב עם פמברוליזומאב או טיפול סטנדרטי בלבד. רוב המטופלים במחקר

הוא מורכב ועלול לגרום לפגיעה משמעותית במראה הפנים ובתפקוד. "לניתוח", היא אומרת, "השלכות רבות על איכות חיי המטופל הן מבחינה תפקודית והן מבחינה אסתטית. חולים עם גידולי ראש-צוואר סובלים משיעורי תמותה גבוהים יחסית לממאירויות אחרות".

באיזה שלב מאובחנת המחלה לרוב ומהי הפרוגנוזה?

ד"ר פינקל: "כ-30% מהמטופלים מאובחנים בשלבים מוקדמים (I-II), אך מעל ל-50% מאובחנים בשלבים III-IVb, כלומר במחלה מתקדמת מקומית. כ-60% מהם מוגדרים כבעלי מחלה נתיחה. מחלה מתקדמת בשלבים אלה מאופיינת בגידולים גדולים עם פלישה מקומית ניכרת או עם גרורות בכלוטות הלימפה האזוריות.

"למרות טיפול אגרסיבי רבי-שיטתי, הפרוגנוזה במחלה מתקדמת מקומית נותרה מאתגרת. שיעורי השרידות לחמש שנים עומדים על כ-66%, כאשר כ-25%-30% מהמטופלים מפתחים גרורות מרוחקות בתוך שלוש שנים. חזרת מחלה מהירה, בתוך פחות מחצי שנה, קשורה לפרוגנוזה גרועה במיוחד".

אילו טיפולים היו מקובלים עד כה במחלה מתקדמת?

"הטיפול הרפויניטיבי במחלה מתקדמת, בעיקר באזור חלל הפה, מתבסס על ניתוח במטרה לרפא את המחלה. יחד עם זאת, חולים רבים מתייצגים עם מחלה עם נפח משמעותי, התייצגות סוערת וסימפטומטיים מאוד ועל כן כדי להקטין את הגידול ולהפחית את הסבל, מקובל להתחיל לעתים בטיפול כימותרפי לפני

גידולי ראש-צוואר (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma – HNSCC) הם קבוצה הטרוגנית של ממאירויות, שרובן הן קרצינומות של תאי קשקש. בשנת 2022, גידולים אלה היו הגורם השביעי בשכיחות התחלואה והתמותה מממאירויות בעולם, עם כ-892,000 מקרים חדשים וכ-458,000 מקרי מוות. בארה"ב מאובחנים כ-60,000 מקרים בשנה, ובישראל בשנת 2020 אובחנו יותר מ-600 חולים. המחלה נפוצה יותר בקרב גברים, ביחס של 4:1-2 לעומת נשים.

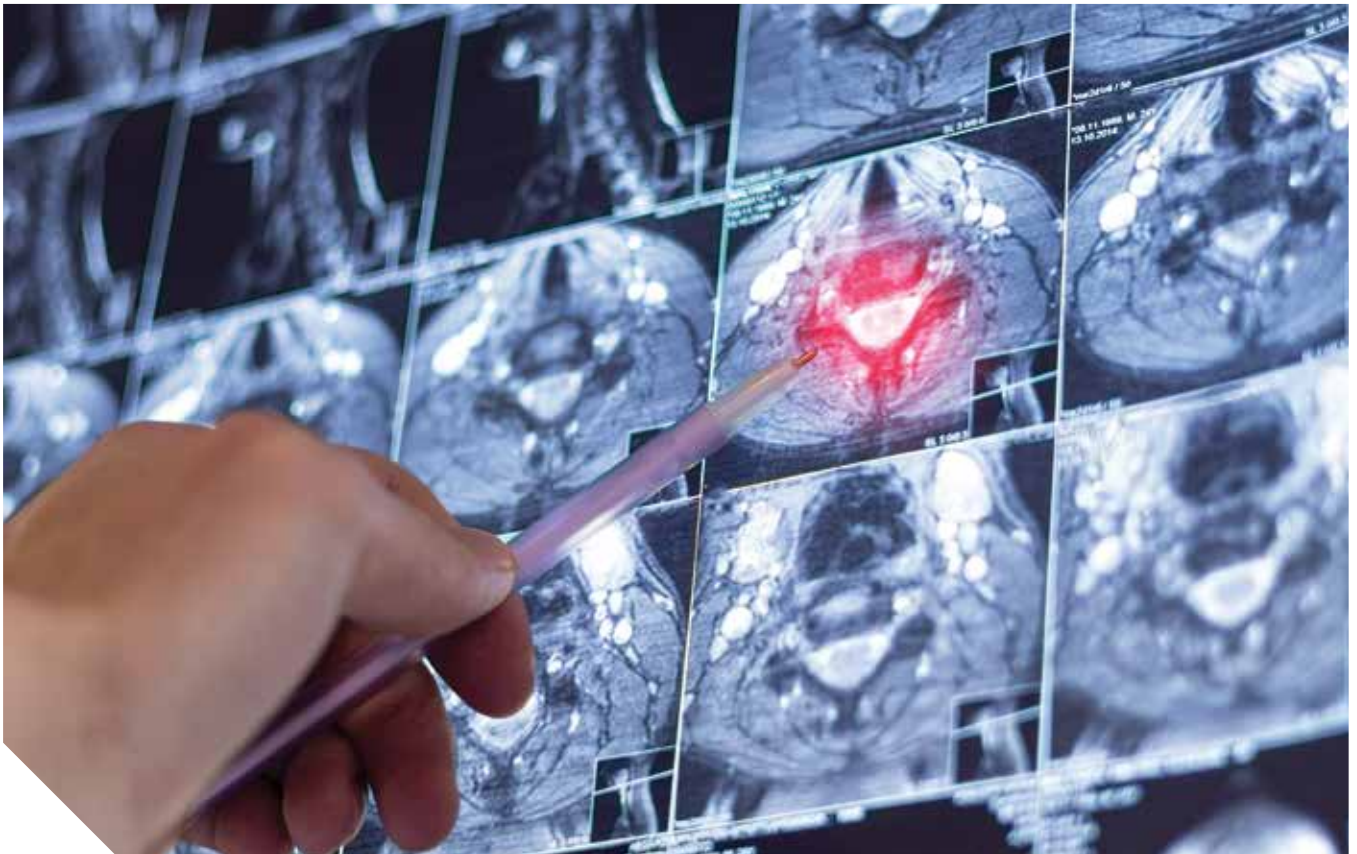
גידולים אלה עלולים להופיע באזורים שונים בראש ובצוואר, כגון השפתיים, חלל הפה, הלוע, הגרון ודרכי האוויר העליונות. גורמי הסיכון העיקריים כוללים עישון טבק, צריכת אלכוהול, גיל מתקדם, היגינית פה לקויה, ובחלק מהמקרים, זיהום בנגיף הפפילומה האנושי (HPV).

"התסמינים של גידולי ראש-צוואר משתנים בהתאם למיקום הגידול, אך לרוב מדובר בגידולים אגרסיביים המשפיעים קשות על התפקוד, איכות החיים והמראה החיצוני", אומרת ד"ר ענבר פינקל, מומחית לאונקולוגיה ומנהלת השירות לגידולי ראש צוואר במרכז הרפואי איכילוב והמרכז הרפואי א.ר.ם, יו"ר החברה הישראלית לכירורגיה ואונקולוגיה של גידולי ראש-צוואר. "בין התסמינים הנפוצים ניתן למנות טריזמוס (קושי בפתחת הפה), כיבים שאינם מחלימים בחלל הפה, קשיי לעיסה, צרידות, קשיי בליעה ונשימה, דימום מהאף (אפיסטקסיס), נפיחות בצוואר וכאבי ראש".

לדברי ד"ר פינקל, הטיפול הניתוחי אף



תמונה 1. בדיקת MRI לאבחון סרטן ראש-צוואר. אילוסטרציה: שאוטרסטוק



סרטן ראש-צוואר מתקדמים. השילוב של פמברוליזומאב כטיפול נאודג'ובנטי ואדג'ובנטי עשוי להפחית את התמותה (טרם הוכח באופן מובהק סטטיסטית) ואת הפגיעה באיכות החיים הנגרמת מחזרת המחלה לאחר ניתוח. בפועל, כבר נתקלתי במספר מטופלים שטופלו בהצלחה בהתאם להתוויה זו וראינו שיפור משמעותי".

הכתבה בחסות בלתי תלויה של חברת MSD וללא מעורבות בתכנים

ומעלה. הפחתת הסיכון היתה 34% במונחים של התקדמות מחלה, חזרת מחלה או תמותה. תוצאות דומות נצפו גם בקרב מטופלים עם CPS של 1 ומעלה. תופעות הלוואי היה דומות לאלו שדווחו במחקרים קודמים, כאשר פרופיל תופעות לוואי נסבל אם מנוטר כראוי".

האם מדובר בממצא משמעותי?

"בהחלט. לראשונה מזה שנים רבות התווסף טיפול תרופתי המפחית באופן מובהק את חזרת המחלה ומשפר את הפרוגנוזה בחולי

היו בעלי ציון CPS של 1 ומעלה, המנבא תגובה טובה לאימונותרפיה, והם מייצגים את האוכלוסייה האמיתית של חולי גידולי ראש-צוואר. רוב המטופלים סבלו מסרטן חלל הפה (60%), ואחריהם לרינקס (22%), אורופרינקס (9.5%) והיפופרינקס (7.7%).

"תוצאות המחקר הראו כי לאחר מעקב של שלוש שנים, 60% מהמטופלים שטופלו בפמברוליזומאב היו ללא אירועים של התקדמות מחלה או חזרה, לעומת 46% בלבד בקבוצת הביקורת, במטופלים עם CPS של 10

טיפול ב־Lutetium-PSMA (Pluvicto) בסרטן ערמונית גרורתית עמיד לסירוס (mCRPC)

ראיון עם ד"ר מיכל צרפתי, מנהלת היחידה לגידולי מערכת השתן והמין, מרכז חוסידמן לרפואת הסרטן, המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי שיבא

"מחקרים שבחנו את יעילות הטיפול בתת אוכלוסיות שונות של מטופלים הרגו כי החולים אשר מרוויחים הכי הרבה מהטיפול הם אלה עם קליטת PSMA (Prostate-Specific Membrane Antigen) גבוהה ב־PET. קליטה זו מכומתת על ידי מדר המכונה SUV וערכים של 10 ומעלה מנבאים תגובה טובה לטיפול. בקרב מטופלים עם SUV של 10 ומעלה נצפתה ירידה של 50% ב־PSA (Prostate-Specific Antigen) ב־91% מהמטופלים, בעוד שבחולים עם SUV נמוך יותר שיעור החולים עם ירידה של 50 ומעלה היה 52% בלבד. גם בהיבט הארכת שרידות תוך שמירה על איכות חיים הודגם כי לחולים עם SUV גבוה יש תגובה טובה יותר לטיפול עם הארכת הישרדות של מעל חצי שנה".

על בסיס אילו מחקרים הטיפול אושר בחולי סרטן ערמונית עמיד לסירוס?

"מספר מחקרי RCT (Randomized Controlled Trial) בחנו את יעילות ובטיחות הטיפול עם Lutetium PSMA. במחקר ה־RCT הרב מרכזי TheraP בוצעה השוואה בין Lutetium PSMA לבין Cabazitaxel בחולים עם סרטן ערמונית גרורתית עמיד לסירוס ונמצא כי בקבוצת ה־Lutetium PSMA שיעור החולים עם הפחתת PSA של 50% ומעלה עמד על 66% לעומת 37% בקבוצת הכימותרפיה. בנוסף, שיעור החולים עם תגובה אובייקטיבית (ORR) ושרידות ללא התקדמות מחלה (PFS) עמד על 49% ו־19%, בהתאמה לעומת 24% ו־3% בלבד בקבוצת הכימותרפיה. בנוסף, הודגם כי שיעור תופעות הלוואי הקשות (דרגה 3-4) היה נמוך יותר בקבוצת ה־Lutetium PSMA לעומת קבוצת הכימותרפיה (33% מול 53%)."

שלהם. לכן, יש צורך בטיפולים נוספים למחלה עמידה לסירוס הן בהיבט הארכת שרידות והן בהיבט שיפור איכות חיים".

אילו טיפולים נוספים קיימים לחולים עם מחלה גרורתית עמידה לסירוס?

"בנוסף לקווי הטיפול שציינתי ישנו טיפול יעיל עם פרופיל בטיחות גבוה אשר ניתן במכון האיזוטיפים: Lutetium PSMA (Pluvicto). טיפול זה מבוסס על טכנולוגיית Radioligand. טכנולוגיה זו משלבת ליגנד יעודי שמקשר בין קולטני PSMA המבוטאים על ידי תאי הגידול לאיזוטופ רדיואקטיבי (Lutetium). באמצעות שיטה זו האיזוטופ הרדיואקטיבי מגיע באופן סלקטיבי לתאי הגידול, הורס אותם וגורם לפגיעה קטנה יחסית ברקמות ובתאים תקינים. לאור זאת, פרופיל הבטיחות של הטיפול גבוה והוא מוביל לשיעור נמוך של תופעות לוואי אשר ברובן קלות. הטיפול ב־Lutetium PSMA ניתן תוך ורידית פעם בשישה שבועות במשך שישה שבועות".

לאילו חולים הטיפול נמצא בהתוויה ומי הם החולים שירוויחו הכי הרבה ממנו?

"Lutetium PSMA אושר בשנת 2022 על ידי ה־FDA לטיפול בחולים עם מחלה גרורתית עמידה לסירוס שמחלתם התקדמה על ARPI (Androgen Receptor Pathway Inhibitors) וכימותרפיה או עבור מטופלים שאינם יכולים לקבל כימותרפיה מסיבות רפואיות. לאחרונה אושר הטיפול גם לחולים עם מחלה גרורתית עמידה לסירוס לאחר טיפול ב־ARPI, שיכולים לדחות את הטיפול בכימותרפיה, לפי החלטת הרופא המטפל".

"סרטן ערמונית הוא הגידול השכיח ביותר בגברים ובארץ מאובחנים מדי שנה כ־2,700 מטופלים חדשים, כאשר כ־400 מתוכם מאובחנים עם מחלה גרורתית כבר בהתייצגות הראשונית (מצב המכונה מחלה גרורתית דה־נובו)", פותחת ואומרת ד"ר מיכל צרפתי, מנהלת היחידה לגידולי מערכת השתן והמין במכון האונקולוגי ב"שיבא". "בנוסף, שיעור מסוים של חולים מתקדם מדי שנה ממחלה מקומית למחלה גרורתית. רוב המטופלים הם מעל גיל 65 שנים בעת האבחנה אך ישנו מנעד גילאים רחב ולעתים המחלה מופיעה גם בעשורים הרביעי והחמישי לחיים. "נהוג לחלק את המחלה הגרורתית לשני שלבים: שלב ראשון שבו היא 'רגישה לסירוס', כלומר מגיבה לטיפול הורמונלי אנטי אנדרוגני, ושלב שני וקשה יותר לטיפול שבו המחלה כבר מפסיקה להגיב לטיפול זה ונחשבת למחלה 'עמידה לסירוס'".

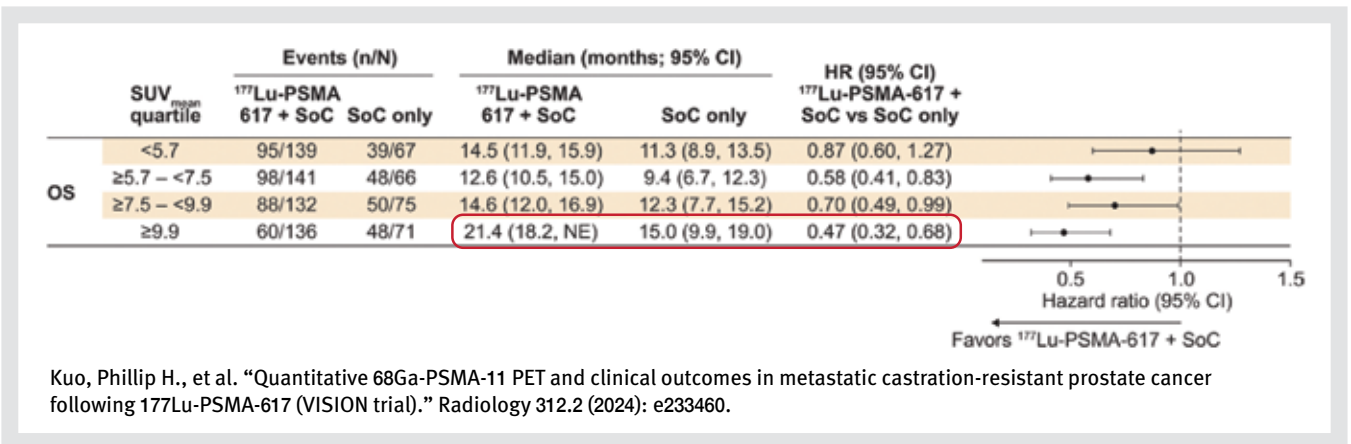
אילו טיפולים זמינים בסל הבריאות למטופלים עם מחלה גרורתית עמידה לסירוס?

"כיום יש מספר קווי טיפול בסל הבריאות למחלה עמידה לסירוס. קווי הטיפול אלה כוללים תרופות ממשפחת ה־Androgen receptor signaling inhibitors (ARSI), כימותרפיה (טקסוטור וקבוזיטקסל) וטיפול ברדיום-223. בנוסף, במידה שהגידול מבטא מוטציה בגן BRCA, ניתן להציע טיפול עם מעכב PARP. לכל אחד מטיפולים אלה יש פרופיל יעילות בטיחות שונה וחלק מהמטופלים אינם מתאימים לכמה מהטיפולים בשל פרופיל תופעות הלוואי או כיוון שהטיפול אינו מתאים למאפייני המחלה

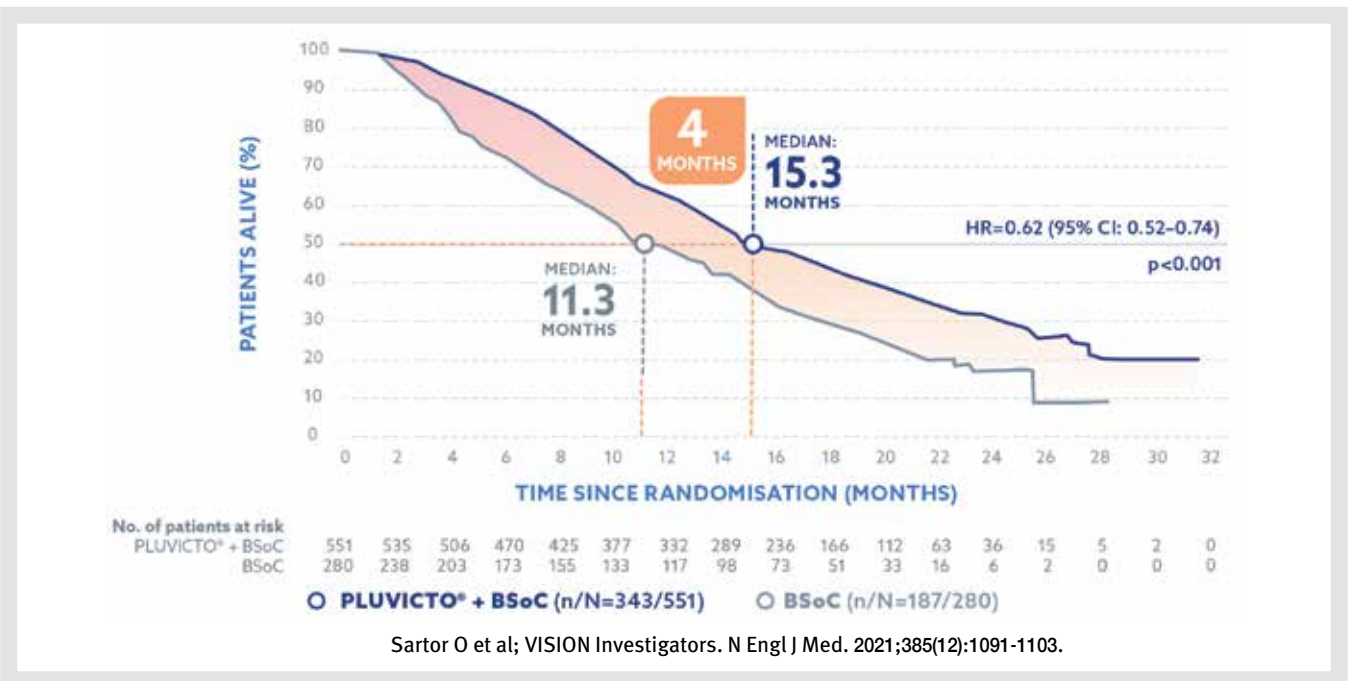
האם Lutetium PSMA מובילה לשיפור באיכות חיים? : שרידות ללא התקדמות מחלה (PFS) עם Lutetium PSMA מובילה לשיפור באיכות חיים : שרידות חצינית של 8.7 חודשים בקבוצת ה־Lutetium PSMA, לעומת 3.4 חודשים בקבוצת הביקורת, ובנוסף מאריכה שרידות כוללת (OS) עם שרידות חצינית של 15.3 חודשים, לעומת 11.3 חודשים בקבוצת הביקורת.

”מחקר נוסף אשר בחן את יעילות PSMA היה מחקר ה־VISION. במחקר פאזה 3 זה בוצעה השוואה בין הוספת Lutetium PSMA לטיפול בחירה בלבד (להחלפת הרופא המטפל, שיכול לכלול טיפול הורמונלי, ביספוספונטים, קרינה, דנוסומאב ו/או סטרואידים). במחקר נמצא כי הוספת Lutetium PSMA מאריכה

תוצרים 1. הישרדות כוללת (OS) לפי SUVmean כל-גופי - מחקר VISION



תוצרים 2. Lutetium PSMA בשילוב טיפול תומך סטנדרטי הפחית את הסיכון לתמותה ב־38% בהשוואה לטיפול תומך סטנדרטי בלבד



מערכת הידרדרות באיכות חיים, משפרת היבטים שונים של איכות חיים ומפחיתה כאב. ל-European society of medical oncology ישנו דירוג ל'איכות' תרופות (ESMO Score) ולאחרונה Lutetium PSMA קיבלה ציון 5, הציון הגבוה ביותר בתרופות למחלה גרורתית, המעיד על שיפור בשרידות ובאיכות חיים".

מה הן תופעות הלוואי של הטיפול והאם יש דברים שצריך להקפיד עליהם לאחר הטיפול?

"לאחר הטיפול, המטופלים ממשכים לפלוט קרינה רדיואקטיבית במשך מספר ימים ולכן עליהם לשהות בבידוד חלקי למשך יומיים עד חמישה ימים. בידוד זה כולל שינה במיטה נפרדת, הימנעות משהייה ממושכת ליד אנשים אחרים (שמירת מרחק של מטר לפחות) ושימוש בשירותים נפרדים, מאחר שהחומר הרדיואקטיבי נפלט גם בשתן. כמו

כן, יש להימנע משהייה ליד ילדים ונשים בהריון בשבעת הימים הראשונים לאחר הטיפול. לכן, הטיפול אינו מתאים למטופלים סיעודיים הזקוקים לעזרה צמודה וממושכת בשל סכנה לחשיפת יתר למטפל.

"תופעות הלוואי של הטיפול הן לרוב קלות וכוללות יובש בפה, עייפות וירידה קלה בספירות הרם. בנוסף, לאור פינוי התרופה בשתן, מטופלים עם חסימות בדרכי השתן או פגיעות אנטומיות אחרות בדרכי השתן פחות מתאימים לטיפול".

האם יש לך ניסיון עם התרופה?

"אנו משתמשים בתרופה בישראל מאז שנת 2017 וטיפלנו ב'שיבא' בכמה מאות מטופלים. זכורים לי מספר מטופלים שהרוויחו מאוד מטיפול עם Lutetium PSMA. מטופל שחשש מאוד מנשירת שיער משנית לטיפול כימותרפי שהוצע לו, עקב עבודתו בתפקיד

בכיר, טופל עם Lutetium PSMA שאינו גורם לשינויים במראה והגיב יפה מאוד לתקופה ממושכת. מטופל אחר, שסבל מכאבים עזים שהגבילו אותו בתפקוד עקב גרורות גרמיות, עבר רזולוציה של הכאבים כבר לאחר טיפול אחד, ומצבו של מטופל נוסף, שהיה בהדרדרות תפקודית וכמעט יועד לטיפול פליאטיבי, השתפר מאוד לאחר הטיפול והוא חזר להיות עצמאי.

"Lutetium PSMA מהווה אופציה טיפולית מבטיחה עם יעילות גבוהה ופרופיל בטיחות שפיר מאוד בטיפול בסרטן ערמונית גרורתי עמיד לסירוס. הוספת הטיפול לסל הבריאות תאפשר נגישות לתרופה לאוכלוסיית חולים הזקוקה לאופציות טיפוליות חדשות", מסכמת ד"ר צרפתי.

הכתבה בחסות בלתי תלויה של חברת נוברטיס וללא התערבות בתכנים

רומוסוזמאב לטיפול באוסטאופורוזיס

ראיון עם ד"ר ונסה רואש, מנהלת תחום מחלות עצם במכון לאנדוקרינולוגיה, מטבוליזם וסוכרת, המרכז הרפואי איכילוב



אוסטאופורוזיס היא מחלה נפוצה הפוגעת בחוזק העצם וגורמת לנטייה מוגברת לשברים. לשברים אוסטאופורוטיים השפעה משמעותית על איכות החיים, על התפקוד היומיומי, על תחלואה ואף תמותה. השברים העיקריים הם שברים של חוליות עמוד השדרה, שברי צוואר ירך, אבל גם שברי אמה, כתף, אגן, צלעות ולמעשה כל שבר שמתרחש כתוצאה מטרואומה קלה.

האם ניתן למנוע אוסטאופורוזיס ושברים אוסטאופורוטיים?

ד"ר ונסה רואש: "פעילות גופנית, הימנעות מעישון וצריכה מספקת של ויטמין D וסידן יכולים להפחית את הסיכון לאוסטאופורוזיס. בנוסף, חשוב לבצע בדיקות סקר ולאבחן אוסטאופורוזיס כדי למנוע שברים. סל הבריאות כולל בדיקות סקר לנשים וגברים מעל גיל 60 לגילוי אוסטאופורוזיס. במידה שיש גורמי סיכון כדוגמת רקע משפחתי, שברים קודמים, צריכת אלכוהול וטבק, שימוש כרוני בסטרואידים ו/או מחלות דלקתיות ומנופאווה מוקדמת, מומלץ אף על בדיקת סקר בגיל צעיר יותר, מגיל 50 ואילך. בדיקת הסקר היא בדיקת צפיפות עצם, בדיקה קצרה, לא פולשנית ולא כואבת, עם קרינה מינימלית."

האם לדעתך יש מודעות מספקת לבדיקות סקר?

"לפני כעשור הוטמעה התראה לביצוע בדיקת סקר לצפיפות העצם בשירותי בריאות מכבי. במחקר נמצא שההיענות של נשים היתה טובה ועמדה על 80%. עם זאת, עדיין יש מקום לשיפור במיוחד בקרב גברים בהם ההיענות היתה נמוכה מאוד. בקרב רופאים אונקולוגים וראומטולוגים מומחים יש מודעות טובה לבדיקות הסקר אך חשוב שכל רופא שמטפל

בחולים עם גורמי סיכון לאוסטאופורוזיס יפנה לבדיקת הסקר".

האם יש מטופלים בסיכון גבוה מאוד לשברים?

"בהחלט. כיום יש ניסיון לסווג את החולים לכאלה עם סיכון גבוה וגבוה מאוד לשברים על מנת לתת להם את הטיפול היעיל ביותר. קיימות מספר הגדרות לחולים בסיכון גבוה מאוד כתלות בקווים המנחים בהם משתמשים אך מה שמשותף לכולם הוא קיום של שברים רצנטיים, שברים מרובים או ציון T-Score של מינוס 3/3.5 בצפיפות העצם. בנוסף, ניתן להשתמש במדר ייעודי המכונה FRAX על מנת להעריך את הסיכון לשבר בעשר השנים הבאות."

מהי הגישה הטיפולית בחולים עם סיכון גבוה מאוד?

"נכון להיום ניתן לסווג את הטיפולים לשני סוגים עיקריים: טיפולים המפחיתים ספיגת עצם וטיפולים המעודדים בניית עצם (טיפולים אנאבוליים). הטיפולים בוני העצם הם פוטנטיים יותר. ככלל, הם מפחיתים את הסיכון לשברים יותר מאשר הטיפולים מונעי הספיגה ועושים זאת מהר יותר. לפיכך, הפרדיגמה הטיפולית השתנתה ובחולים בסיכון גבוה מאוד אנו מעוניינים להתחיל טיפול שמעודד בניית עצם".

אילו טיפולים אנאבוליים קיימים כיום?

"כיום זמינים בישראל שני טיפולים אנאבוליים מאושרים לשימוש. טריפרטייד – אנאלוג של הורמון ה-PTH, ורומוסוזמאב (אבניטי) – נוגדן חד שבטי הפועל כנגד סקלורסטין. סקלורסטין מופרש על ידי תא האוסטאוציט והינו רגולטור

שלילי של בניית עצם. סקלורסטין מעכב את ה-Wnt signaling ומעכב בניית עצם דרך השפעתו על התפתחות ותפקוד תא האוסטאובלסט. רומוסוזמאב מובילה לעידוד בניית עצם ולעיכוב ספיגת עצם בו זמנית וליצירת עצם חדשה. איבנטי היא התרופה הפוטנטית מבין שתיהן."

על אילו מחקרים מתבססת היעילות של רומוסוזמאב?

"היעילות של רומוסוזמאב נבדקה הן מול תרופות סטנדרטיות המונעות ספיגות עצם והן מול טריפרטייד. במחקר ה-ARCH בהשתתפות 4,093 נשים פוסט מנופאוזליות עם אוסטאופורוזיס ושברים קודמים, הן חולקו באופן אקראי וסמוי לשתי קבוצות: רומוסוזמאב או אלנדרונט לתקופה של 12 חודשים ולאחר מכן טיפול באלנדרונט לכל המשתתפות ל-24 חודשים נוספים. התוצאות אחרי 24 חודשי טיפול היו לטובת קבוצת הרומוסוזמאב עם הפחתת שברים משמעותית יותר. למעשה, כבר אחרי 12 חודשי טיפול הודגמה הפחתה מובהקת בסיכון לשברים בעמוד השדרה, בשברים קליניים והן בשברים מאג'וריים מחוץ לעמוד השדרה. ממצאי מחקר זה חיזקו את שינוי הקונספקט כי בחולים קשים כדאי להתחיל טיפול מוקדם עם תרופה אנאבולית. "אנליזת פוסט-הוק של מחקר ה-FRAME בחנה את היעילות של רומוסוזמאב בטיפול בנשים לאחר גיל המעבר עם אוסטאופורוזיס, אשר לא חוו שבר קודם אך עומדות בקריטריונים של סיכון גבוה מאוד לשבר לפי הנחיות האיגוד האמריקאי לאנדוקרינולוגיה קלינית (AACE). מתוך כלל המשתתפות במחקר ה-FRAME, 2,825 נשים היו בסיכון גבוה מאוד לשבר, ללא שבר קודם אך עם T-score נמוך ממינוס 3.0 בעמוד השדרה המותני או בירך ו/או

סיכון לשבר לפי FRAX של מעל 30% לשבר אוסטאופורוטי עיקרי או מעל 4.5% לשבר בירך. "המשתתפות חולקו באקראי לקבלת רומוסוזומאב או פלצבו במשך שנה אחת, ולאחר מכן כולן קיבלו דנוסומאב למשך שנה נוספת. תוצאות המחקר הראו כי הטיפול ברומוסוזומאב הפחית באופן משמעותי את הסיכון לשברים חולייתיים (ירידה של 76% בשנה הראשונה וב-77% בשנה השנייה), לשברים קליניים (60% ו-54% בהתאמה) ולשברים לא חולייתיים (54% ו-46% בהתאמה). בנוסף, נצפתה עלייה משמעותית בצפיפות העצם (BMD) בעמוד השדרה ובירך, אשר היתה גבוהה יותר בקבוצת הרומוסוזומאב לעומת קבוצת הפלצבו, גם לאחר שנת טיפול בדנוסומאב.

"במחקר תצפיתי אשר פורסם בשנת 2025 בכתב העת Bone, נבחנה היעילות היחסית של רומוסוזומאב לעומת טריפרטייד במניעת שברים אוסטאופורוטיים בקרב חולים יפנים בסיכון גבוה. הנתונים נאספו ממאגר רפואי מקומי ביפן וכללו 35,547 מטופלים בני 40 ומעלה עם אוסטאופורוזיס, אשר החלו טיפול חדש באחת משתי התרופות בין השנים 2019-2021. נמצא כי במהלך השנה הראשונה, שיעור השברים האוסטאופורוטיים המשמעותיים היה נמוך יותר בקבוצת הרומוסוזומאב בהשוואה לקבוצת הטרופרטייד (7.01 לעומת 10.14 מקרים ל-100 שנות אדם), עם הפחתה יחסית של 20% בסיכון (HR: 0.80). רומוסוזומאב נמצא גם יעיל יותר בהפחתת שיעור השברים הכולל לאורך שנתיים (HR: 0.81), בפרט בהפחתת שברים בחוליות לאורך השנה הראשונה והשנייה ושברים בזרוע העליונה (עצם ההומרוס), האמה הדיסטלית וצוואר הירך במהלך השנה הראשונה.

"לסיכום, השימוש ברומוסוזומאב נמצא קשור לשכיחות נמוכה יותר של שברים אוסטאופורוטיים משמעותיים בהשוואה לטרופרטייד, הן לאחר שנה והן לאחר שנתיים של מעקב, בקרב מטופלים בסיכון גבוה עם אוסטאופורוזיס.

"במחקר תצפיתי רטרוספקטיבי שנערך בדנמרק נבחנה היעילות והבטיחות של

רומוסוזומאב וטרופרטייד בנשים לאחר גיל המעבר עם אוסטאופורוזיס. במחקר נכללו 315 מטופלות לאחר מנופאזה. לאחר 12 חודשים רומוסוזומאב הובילה לעלייה משמעותית יותר בהשוואה לטרופרטייד ב-BMD בצוואר הירך (4.8% לעומת 0.2%), בירך כוללת (5.7% לעומת 0.3%) ועמוד שדרה מותני (13.7% לעומת 9.3%). שיעור הפסקת הטיפול היה נמוך יותר בקבוצת רומוסוזומאב, עם פחות תופעות לוואי קרדיוסקולריות".

האם יש סוגיות בטיחות שצריך לתת עליהן את הדעת?

"באופן מפתיע, 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 ה-MACE הופיע בשלושת החודשים הראשונים לטיפול והתייצב לאחר מכן, ועל כן לא ברור האם מדובר בממצא אמיתי או מקרי.

"מאז, מחקרים רבים, כולל מחקרים מישראל, הדגימו את היעילות והבטיחות הקרדיוסקולרית של רומוסוזומאב. מחקר רטרוספקטיבי שפורסם בשנת 2025 בחן את הבטיחות הקרדיוסקולרית של רומוסוזומאב

תמונה 1. אוסטאופורוזיס. אילוסטרציה: שאטרסטוק



בקרב 847 נשים לאחר גיל המעבר שטופלו בתרופה במסגרת שירותי בריאות כללית. התוצא העיקרי היה שיעור אירועים קרדיוסקולריים משמעותיים (MACE) במהלך הטיפול ולאחריו. במחקר נמצא כי שיעור ה-MACE נותר יציב במהלך השנה הראשונה לטיפול, ללא עלייה מובהקת בסיכון, והמקרים שנצפו לאחר שנה יחסו לקומורבידיות קיימת. לאור הממצאים הראשוניים של מחקר ה-ARCH התרופה לא מומלצת לחולים בשנה לאחר אירוע לבבי או מוחי".

באיזו התוויה רומוסוזומאב נמצאת כיום בסל התרופות?

"התרופה נמצאת היום בסל לחולים בסיכון גבוה לשברים בלבד, כתרופה בקו שני למטופלים שבמהלך טיפולים אחרים (כולל ביספוספונאטים או רלוקסיפן) היתה הדרדרות משמעותית בצפיפות עצם או שהתרחש שבר. "רומוסוזומאב בקו ראשון מאושרת רק למטופלים שה-T-score שלהם נמוך ממינוס 3.5 עם שני שברים אוסטאופורוטיים בשנתיים האחרונות. כמו כן, התרופה מאושרת בקו ראשון בחולים עם צפיפות עצם נמוכה (T-score) נמוך ממינוס 2.5) אשר עברו שבר אחד לפחות בשנתיים האחרונות ואינם יכולים לקבל טיפול עם טריפרטייד בשל הוריות נגר או אזהרות חמורות".

האם לדעתך יש מקום להרחיב את האינדיקציה לתרופה?

"בהחלט. עם שינוי הפרדיגמה הטיפולית אני סבורה שהתרופה צריכה להיכלל בסל בשלב מוקדם הרבה יותר ובפרט בחולים עם סיכון גבוה מאוד לשברים. יש יתרון בולט בטיפול קו ראשון עם תרופות אנאבוליות ושימוש מוקדם יותר ורב יותר בתכשירים אלה יכול להוביל לשיפור משמעותי ומהיר בצפיפות העצם, להפחתת שברים אוסטאופורוטיים, לשיפור חיי המטופלים ולהפחתת הנטל על מערכת הבריאות".

הכתבה, בחסות חברת מדיסון וללא מעורבות בתכנים, אינה מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ואוזה (Veoz) - פריצת דרך טיפולית לא הורמונלית לגיל המעבר

פרופ' יואב פלד, מנהל מרפאת גיל המעבר, מחלקת נשים, המרכז הרפואי רבין; המרכז לבריאות האישה הוד השרון



תקופת גיל המעבר או מנופאוזה מתחילה בעשור החמישי לחיי האישה, בממוצע בין גיל 45 ל-55 שנה. תקופה זו עשויה להתרחש מוקדם יותר (גיל מעבר מוקדם) ואף להתרחש מאוחר יותר. גיל המעבר מתאפיין, בין השאר, בהפסקת הפרשת הורמוני המין על ידי השחלות ובמיוחד הורמון האסטרוגן. בגיל המעבר הפעילות השחלתית יורדת בהדרגה ובסופו של דבר נפסקת. לירידה ברמת האסטרוגן יש השלכות רבות על גוף האישה ולכן גיל המעבר מתבטא בתסמינים רבים ומגוונים אשר שונים בהתבטאותיותיהם וגם בעוצמתם מאישה לאישה.

אחד התסמינים הבולטים והשכיחים ביותר לירידה בהפרשת האסטרוגן וכניסה לגיל המעבר הוא הופעת גלי החום או התסמונת הוויזמוטורית. כ-80% מהנשים בגיל המעבר מתלוננות על גלי חום בדרגות חומרה משתנות, כאשר לחלקן גלי החום מפריעים באופן ניכר לתפקוד. גלי החום של גיל המעבר מתאפיינים בהרגשה של חום שפורץ מהחלק העליון של הגוף, החזה והגב, עולה לפנים ובדרך כלל מלווה בזיעה, בהסמקה ובהרגשה של דופק מהיר. במידה שגל החום מתרחש במהלך השינה, האישה מקיזה משנתה. לעתים אחרי גל החום מופיעה הרגשה של צינה או גל קור כביטוי לקירור יתר של הגוף.

בעבר התייחסו לגלי חום כאל הפרעה קוסמטית אך היום אנו יודעים שאין זה כך. לגלי החום יש השלכות בריאותיות כבדות. מעבר לפגיעה הברורה באיכות החיים של האישה, גלי החום פוגעים באיכות השינה שלה, על כל המשתמע מכך. מחקרים רבים מראים את הקשר בין חומרת גלי החום לפגיעה בהכנסה,

עלייה בטרשת עורקית, פגיעה בזיכרון, צריכה מוגברת של ימי מחלה ועוד⁽⁸⁻²⁾.

גורמים לגלי החום בגיל המעבר

גלי החום בגיל המעבר נובעים משיבוש במנגנון יסודות טמפרטורת הגוף הנמצא במרכז הטרמורגולטורי הקיים בהיפותלמוס. הבנת פעולתו של מרכז זה פתחה את הצוהר להבנת המנגנון הפתופיזיולוגי של התסמונת הוויזמוטורית או "גלי החום" בגיל המעבר⁽⁹⁾.

תפקידו של המרכז הטרמורגולטורי לקלוט את טמפרטורת הגוף ולהפעיל מנגנוני קירור של הגוף כאשר הטמפרטורה עולה (כמו הזעה) או לצמצם את פליטת החום מהגוף במקרה שהטמפרטורה יורדת.

למרכז הטרמורגולטורי בהיפותלמוס מנעד הפעלה. כלומר, הוא מופעל רק לאחר שטמפרטורת הגוף עולה מעל סף מסוים, כך שאם אין שינוי משמעותי בטמפרטורת הגוף, לא מופעלים גורמי הקירור באופן משמעותי. המרכז הטרמורגולטורי מגיב בצורה נאותה ותקינה לשינויי הטמפרטורה וכאשר טמפרטורת הגוף עולה מעל סף מסוים, הוא מפעיל מנגנוני קירור (הזעה, הרחבת כלי דם פריפריים) או במקרים שבהם טמפרטורת הגוף יורדת, הוא מפעיל מנגנונים לצמצום פליטת החום על ידי הגוף (באמצעות כיווץ כלי דם פריפריים והסטת הדם למרכז הגוף).

המרכז הטרמורגולטורי בהיפותלמוס מפוקח על ידי קבוצת נויורונים הנקראים נויורוני KNDy. קבוצת נויורונים זו מפוקחת, בין השאר, על ידי שני הורמונים חשובים: האסטרוגן והנוירוקינין B, שהוא נויורטרנסמיטר חשוב. האסטרוגן משמש כמדכא של קבוצת הנוירונים KNDy ואילו הנוירוקינין B הוא מפעיל שלהם.

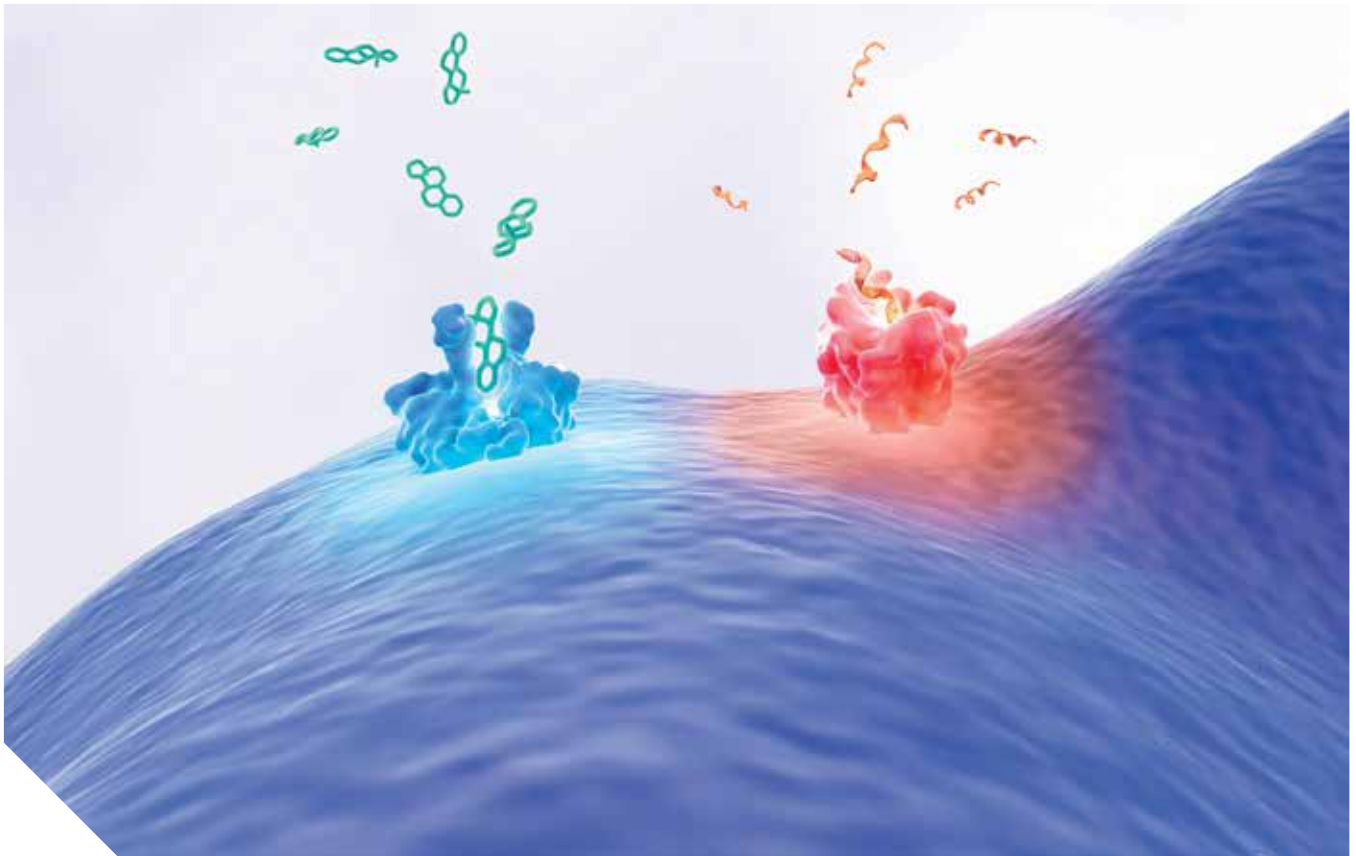
כך, כאשר קבוצת נויורונים זו מופעלת ביתר מופעל ביתר גם המרכז הטרמורגולטורי בהיפותלמוס.

יש לציין כי לנוירוקינין B יש קולטנים גם על נויורונים KNDy וגם על המרכז הטרמורגולטורי עצמו, כלומר שני אתרי פעולה. במצב של איזון הורמונלי תקין, רמות תקינות של אסטרוגן בשילוב עם הנוירטרנסמיטר נויורוקינין B גורמות לפעילות תקינה של קבוצת KNDy ובכך לפעילות תקינה של המרכז הטרמורגולטורי במוח, תוך שמירה על מנעד תקין של טמפרטורות הגורמות להפעלתו במנגנון של קירור או להפעלתו לצמצום פליטת החום במקרה של ירידה בטמפרטורת הגוף.

כאשר רמת האסטרוגן יורדת, דבר המתרחש בתקופת גיל המעבר, שיווי המשקל בין האסטרוגן לבין נויורוקינין B מופר ועקב כך המנעד הטרמורגולטורי מוצר מאוד, מה שגורם להפעלת מנגנון קירור הגוף גם בשינויי טמפרטורה קטנים או אף עקב גירויים אחרים כמו מתח נפשי וכדומה, שבאופן תקין לא היו גורמים להפעלתו. כאשר המערכת נכנסת לפעולה בגלל שינוי כביכול בטמפרטורה, כלי הדם מתרחבים, לחץ הדם יורד, הלב מגיב בהגברת קצב כדי לשמור על לחץ הדם, וכל זה גורם לגל חום ולדפיקות לב שאותם חשה האישה.

טיפולים בתסמונת הוויזמוטורית

עד היום, הטיפול העיקרי בתסמונת הוויזמוטורית היה תוספת של ההורמון האסטרוגן. תוספת אסטרוגן אקסוגני מעלה את רמת האסטרוגן במח ובכך מחזירה את שיווי המשקל בין אסטרוגן לנוירוקינין B ומפחיתה עד מפקיקה את התסמונת הוויזמוטורית וגלי החום⁽¹⁰⁾. קיימות כמובן גם אפשרויות



הפזוליינטאנט (Fezolinetant) או בשמה המסחרי ואוזה (Veoza). פיתוח תרופה לא הורמונלית זו התאפשר לאחר שהמנגנון הפיזיולוגי המוחי של התופעה הובן.

מנגנון פעילות התרופה

מנגנון התרופה פועל על ידי חסימה של פעולת הניורטרנסמיטר נירוקינין B על נירוני KNDy ועל המרכז הטרמורגולטורי בהיפולתמוס על ידי חסימה ספציפית של הקולטן (הרצפטור) לניורטרנסמיטר זה. כאשר הקולטן חסום על ידי התרופה Veoza נחסמת פעולת הניורטרנסמיטר נירוקינין B הן על נירונים KNDy והן על המרכז הניורוגולטורי במח עצמו. בכך מופחתת פעילות המרכז הטרמורגולטורי גם בהעדר האסטרופן. כפועל יוצא מחזרת שיווי המשקל <

המעבר נוטלות טיפול הורמונלי חלופי, כלומר רוב רובן של הנשים סובלות מהתסמונת הווימוטורית ולא מטופלות ביעילות.

אין ספק כי הטיפול הנכון והיעיל בתסמונת הווימוטורית הוא השלמת החסר באסטרופן, אולם כאמור, נשים רבות אינן יכולות או לא מעוניינות בלקיחת הורמונים מסיבות שונות, כמו חשש מסרטן או העדפת טיפול ברפואה טבעית ללא טיפול הורמונלי. לפיכך, פלח גדול של נשים נותר עד לאחרונה ללא מענה תרופתי טיפולי נאות.

הבשורה: טיפול לא הורמונלי בתסמונת הווימוטורית

פריצת הדרך בטיפול ספציפי בתסמונת הווימוטורית התרחשה לאחרונה עם קבלת אישור ה-FDA לתרופה לא הורמונלית בשם

טיפוליות שאינן תרופתיות לתסמונת, כגון יוגה, הימנעות מקפאין ואלכוהול, לבישת בגדים נוחים ונושמים ופעילות גופנית⁽¹¹⁾.

כיום קיימים גם טיפולים תרופתיים שאינם הורמונליים אשר לא מכילים אסטרופן, אולם טיפולים אלה פחות יעילים משמעותית בטיפול בתסמונת הווימוטורית לעומת הטיפול באסטרופן, וחלקם גם מלווים בתופעות לוואי משמעותיות⁽¹¹⁾.

העדר חלופה הולמת לאסטרופן כטיפול בתסמונת הווימוטורית מתבטאת במיוחד בנשים שלא יכולות לקבל טיפול באסטרופן, כמו נשים שחלו בסרטן שד, נשים להן קרישיות יתר מורכבת ועוד. בנוסף, אנו יודעים שיש פלח גדול של נשים שלא רוצות מסיבות שונות לקבל טיפול הורמונלי לתסמונת הווימוטורית. לפי מחקרים רבים, 10% בלבד מהנשים בגיל

המינונים של פזולינטנט היה ללא ממצאים הראויים לציון. תופעות הלוואי העיקריות היו בעיקר הפרעות שינה, שלשול ועלייה קלה באנזימי הכבד.

למחקר זה היה מחקר המשך, 13)TM2SKYLIGHT ובנו נמשך הטיפול למשך שנה עם תוצאות מעולות דומות.

מאז המחקר הראשון פורסמו בספרות הרפואית מובילה לא מעט מחקרים נוספים המדגימים את היעילות והבטיחות של פזולינטנט (ואוזה) כטיפול לא הורמונלי יעיל, בטוח ופשוט לתסמונת הוורומוטורית בגיל המעבר⁽¹⁸⁻¹⁴⁾. בחודש מאי 2023 התרופה אושרה על ידי ה-FDA, התרופה מאושרת לשימוש בארה"ב, באירופה ובישראל. ●

הכתבה בחסות בלתי תלויה של חברת אסטלס וללא מעורבות בתכנים

בסיכומו של המחקר, שני המינונים של פזולינטנט הרגימו שיפורים מובהקים סטטיסטית בתדירות ובמידת החומרה של תסמינים וזומוטוריים. היעילות נצפתה בשלב מוקדם, בשבוע 1 עם המשך השיפור עד שבוע 4 ותועלת מתמשכת לאורך כל תקופת הטיפול כפול הסמיות בת 12 השבועות. בשבוע 12 ההפחתה הממוצעת (LS) בתדירות התסמינים הוורומוטוריים היתה 50% בשתי הקבוצות של פזולינטנט, 30 מ"ג ו-45 מ"ג. יש לציין כי הפחתה בשיעור של 50% בתסמינים רווחה בספרות כבעלת משמעות קלינית.

יעילות מתמשכת לאורך תקופת הטיפול בת 52 השבועות, ולצד זאת לאורך תקופת הטיפול כפול הסמיות בת 12 השבועות, נצפתה שכיחות נמוכה של תופעות לוואי פרטניות. שכיחות תופעות לוואי שהובילו להפסקת הטיפול היתה נמוכה באופן כללי, ופרופיל הבטיחות של שני

האיוון למרכזו הטרמורגולטורי בהיפותלמוס, אין אסטרוגן אולם פעולת נורוקינין B נחסמת על ידי חסימת הקולטן שלו, מופחתת מאוד חומרת התסמונת הוורומוטורית ומופחתים מאוד גלי החום ומכאן גם הפרעות השינה הנלוות להם.

מחקרים - יעילות ובטיחות

עם השלמת פיתוח התרופה בוצעו מספר מחקרים גדולים על יעילותה ובטיחותה. במחקר 12)TM1SKYLIGHT⁽¹²⁾, מחקר רנדומלי, כפול סמיות, השתתפו 527 נשים שחולקו באופן אקראי. 175 שובצו לקבוצת הפלצבו, 176 קיבלו ואוזה במינון של 30 מ"ג ו-176 נוספות במינון של 45 מ"ג. המעקב נמשך 12 שבועות ולאחריהם בוצעה רנדומיזציה נוספת לקבוצת הפלצבו, שחולקה לשניים: אחת של 76 נשים שקיבלו 45 מ"ג של ואוזה וקבוצה נוספת של 76 נשים שקיבלו 30 מ"ג של התרופה.

ספרות:

- Genazzani AR, et al. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(7):369-75
- Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; 3: 47
- Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38: 8.
- Williams RE, Levine KB. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas*. 2009; 62: 9.
- Worsley R, Bell RJ. Moderate-severe vasomotor symptoms are associated with moderate-severe depressive symptoms. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017; 26: 712-718.
- Avis NE, Crawford SL. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45: 629-640
- Crandall CJ, Tseng CH. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res*. 2011; 26.
- Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10:e017416
- Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Aug;34(3):211-27. doi: 10.1016/j.ynrne.2013.07.003.
- "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028. PMID: 35797481.
- The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200. PMID: 37252752.
- Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, English M, Franklin C, Lee M, Neal-Perry G. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1091-1102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36924778.
- Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, Wolfman W, English M, Franklin C, Lee M, Santoro N. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jul 14;108(8):1981-1997. doi: 10.1210/clinem/dgad058.
- Fezolinetant for menopausal vasomotor symptoms. *Drug Ther Bull*. 2024 Jul 29;62(8):118-124. doi: 10.1136/dtb.2024.000025. PMID: 39074999.
- Roberts MZ, Andrus MR. Fezolinetant: a novel nonhormonal therapy for vasomotor symptoms due to menopause. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Jun;25(9):1131-1136. doi: 10.1080/14656566.2024.2375039.
- Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, Hohl A, de Moraes FCA, Schmidt PHS, Rodrigues ALSO, de Sa JR. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Jun;27(3):245-254. doi: 10.1080/13697137.2024.2334083.
- Onge ES, Phillips B, Miller L. Fezolinetant: A New Nonhormonal Treatment for Vasomotor Symptoms. *J Pharm Technol*. 2023 Dec;39(6):291-297. doi: 10.1177/87551225231198700. Epub 2023 Sep 16.
- Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to Menopause.: A systematic review and Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142-152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- Depypere H, et al. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021; 30: 681-694;

לרכישה בבתי מרקחת
של מכבי, פרטיים
ורשתות הפארם


VEOZATM
fezolinetant

חדש - עכשיו במכבי



FIGHT *the* FIRE WITH NON-HORMONAL VEOZA

VEOZA (fezolinetant) is indicated for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS)* associated with menopause.¹

NON-HORMONAL



First-in-class selective neurokinin 3 (NK3) receptor antagonist to be licensed^{1,2}



Evaluated for safety **over 52 weeks**¹



VEOZA met all primary endpoints within the SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 Phase 3 trials¹



Once-daily oral dosing with VEOZA 45 mg¹



VEOZA sustained efficacy over 52 weeks^{1,3,4}

Now you can prescribe once-daily oral VEOZA for your eligible patients

*VMS are also known as hot flushes and night sweats.⁵ Hot flushes are also known as hot flashes.² NK3: neurokinin 3, VMS: vasomotor symptoms.

References: 1. VEOZA Summary of Product Characteristics. 2. Depypere H, et al. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(7):681–694. 3. Lederman S, et al. *Lancet*. 2023;401(10382):1091–1102. 4. Johnson KA, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981–1997. 5. Thurston RC. Vasomotor symptoms. In: Crandall CJ, et al. eds. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*. 6th ed. Pepper Pike, OH: The North American Menopause Society. 2019:43–55.

Full Prescribing Information:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/medDetails/176%2065%2037787%2099>

VEOZA 45 mg (Fezolinetant) 45 mg film coated tablets 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: June 2024

Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.

©2025 Astellas Pharma Ltd. All rights reserved. Astellas Pharma International B.V.

Ha' Melacha 21 Rosh Ha Ayin, Israel, Tel: +972 3 750 1166

MAT-IL-VEO-2025-00011 (7/2025)

 **astellas**

אסימיניב (Asciminib) כטיפול בקו מוקדם בחולי CML

ד"ר יוליה וולצ'ק, מומחית בהמטולוגיה, מנהלת שירות מחלות מילופרוליפרטיביות במכון ההמטולוגי, המרכז הרפואי שיבא



CML היא מחלה המתאפיינת בייצור לא תקין של תאי דם מיאלואידיים. תאים אלה מאופיינים בטרנסלוקציה של כרומוזומים 9 ו-22 הגורמת למוטציה בגן ה-BCR:ABL1. הגן האברנטי משפעל מסלולי איתות המעוררים יצירה בלתי מבוקרת של תאים חדשים. ככלל, CML מאופיינת בשלב כרוני (השלב המוקדם של המחלה), שלב מואץ ו-"Blast Crisis" – מצב מסכן חיים שבו המחלה עוברת התמרה ללויקמיה אגרסיבית. "מאז תחילת שנות ה-2000", אומרת ד"ר יוליה וולצ'ק, מומחית בהמטולוגיה, מנהלת שירות מחלות מילופרוליפרטיביות במכון

ההמטולוגי במרכז הרפואי שיבא, "קיימים טיפולים יעילים למחלה המאפשרים לשמר את המטופלים בשלב הכרוני ולהאריך באופן ניכר את תוחלת החיים. טיפולים אלה, ממשפחת ה-TKI (tyrosine kinase inhibitors), פועלים כנגד החלבון האברנטי שנוצר כתוצאה מהגן הבלתי תקין והם כאמור בעלי יעילות גבוהה. "התרופה הראשונה מסוג זה היתה אימיטיניב (גליבק) ובשנים שלאחר מכן פותחו מעכבי טירוזין קינאז דור שני כדוגמת נילוטיניב, דוטיניב ובוסטיניב שהיו יעילים יותר מאימיטיניב, אך במחיר של יותר תופעות לוואי, ו-TKI דור שלישי: פונטיניב שיעיל עוד יותר

אך גם טוקסי הרבה יותר. התרופה מהדור החדש ביותר היא אסימיניב, המתאפיינת ביעילות גבוהה ובמיעוט יחסי של תופעות לוואי".

מה הן מטרות הטיפול ב-CML?

"מטרות הטיפול כיום כוללות השגת תגובה המטולוגית, דהיינו נרמול ספירות הדם, תגובה ציטוגנית שמשמעותה היעלמות של הכרומוזום האברנטי מתאי הדם ומח העצם, ותגובה מולקולרית עמוקה שמשמעה ירידה דרסטית ברמות החלבון המוטנטי. כך ניתן יהיה לשמר את המטופל בשלב הכרוני לאורך שנים רבות".

חרישים 1. מנגנון הפעולה של אסימיניב

Asciminib is the 1st and only approved BCR::ABL1 inhibitor that works by STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket)

Normal conditions
 Inactive ABL1 with N-terminus binding
 ATP-binding site
 Myristoylated N-terminus
 Kinase domain
 Myristoyl pocket

In CML
 Constitutively active BCR::ABL1 with loss of N-terminus
 Displaced N-terminus
 ATP-binding site
 Kinase domain
 Myristoyl pocket
 Asciminib

In CML with asciminib
 Inactive BCR::ABL1 with asciminib binding
 Approved ATP-competitive TKIs target the ATP-binding site
 Kinase domain
 Asciminib targets the Myristoyl pocket

Mauro MJ, et al. Presented at the 63rd American Society of Hematology Annual Meeting. Abstract 310. Reprinted with permission by the author.

ABL1, Abelson tyrosine kinase 1; ATP, adenosine triphosphate; BCR, breakpoint cluster region; CML, chronic myeloid leukemia; MOA, mechanism of action; SH, Src homology; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

1. Colicelli J. Sci Signal. 2010;3:re6. 2. Hughes TP, et al. N Engl J Med. 2019;381:2315-2326. 3. Hantschel O. Genes Cancer. 2012;3:436-446. 4. Manley PW, et al. Leuk Res. 2020;98:106458. 5. Mauro MJ, et al. Oral presentation at: 63rd ASH Annual Meeting & Exposition; December 11–14, 2021; San Diego, CA, and virtual. Presentation 310.

”לבסוף, סוגיית הצורך בריפוי, כאשר היעד האולטימטיבי הוא ריפוי מלא של המחלה שיאפשר הפסקה בטוחה של הטיפול ללא חשש לחזרה. כיום, ריפוי מלא נדיר יחסית ומתרחש רק בחלק קטן מהחולים, לרוב אלה שהגיעו לתגובה מולקולרית עמוקה מאוד ורק לאחר תקופת טיפול ממושכת.”

לאור כל זאת, אומרת ד"ר וולצ'ק, "יש צורך בטיפול חדש בקו ראשון אשר יוביל לתגובות ממושכות, עמוקות, תוך שמירה על איכות החיים של המטופל. אסימיניב, התרופה החדשה ממשפחת מעכבי הטירוזין קינאז, מרגימה יעילות גבוהה מאוד תוך שמירה על פרופיל תופעות לוואי טוב מזה של התרופות הקודמות מהמשפחה.”

של הטיפול פוגעות באיכות החיים ונלווה להן לעתים גם נטל פסיכולוגי מתמשך.

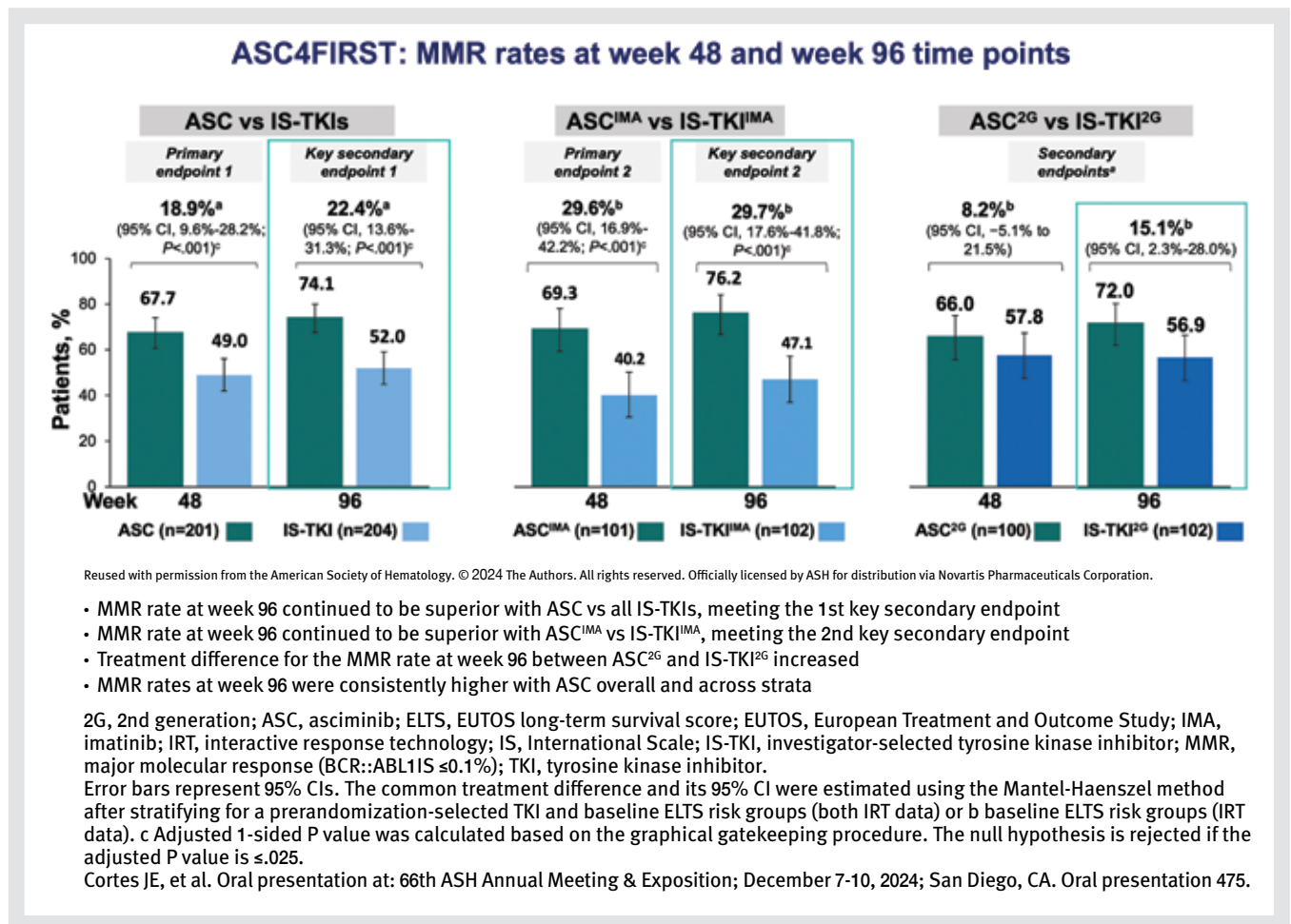
”מגבלה נוספת היא עמידות לטיפול. 5%-7% מהחולים מפתחים עמידות ל-TKIs או שאינם מגיבים לטיפול הראשוני. במקרים אלה, יש צורך לעבור לדורות מתקדמים יותר של TKIs או לשקול חלופות טיפוליות.

”תופעות הלוואי הן ארוכות טווח ולמרות שה-TKIs נסבלים בדרך כלל היטב, לחלק מהמטופלים מופיעות תופעות לוואי כרוניות שיכולות לפגוע באיכות חייהם, כולל בעיות קרדיווסקולריות, האופייניות במיוחד לדור שני של TKIs ולפונטיניב, או נזק לכליות, סוכרת ועוד.

אם יש טיפולים כה יעילים ל-CML, מדוע יש צורך בטיפול חדש בקו מוקדם?

”רופאים רבים סבורים כי 'פתרנו את המחלה', אך למעשה לטיפולים הקיימים כיום יש מגבלות רבות וביניהן תלות בטיפול לכל החיים – מרבית המטופלים (כ-75%) נדרשים לקחת את ה-TKIs באופן רציף לכל החיים. הפסקת הטיפול, גם במקרים של תגובה עמוקה, עלולה להוביל לחזרה של המחלה. תלות זו משפיעה על איכות החיים בשל הצורך בנטילת תרופות יומיומית ובשל תופעות הלוואי האפשריות – כאבי שרירים, בצקות, עייפות, בחילות, בעיות עור ומצבים חמורים יותר כגון פגיעה כלייתית, כבדית או קרדיווסקולרית. תופעות הלוואי

הרשים 2. תוצאות מחקר ASC4FIRST: אסימיניב מול TKI מדור 1 או 2 בקו טיפול ראשון

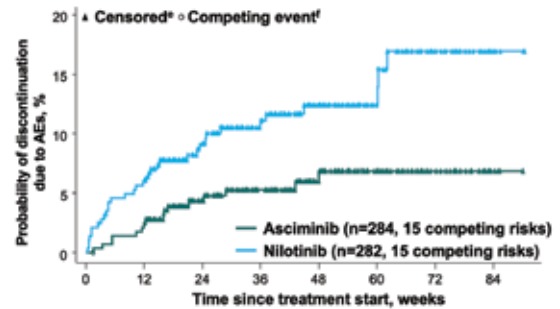


תורשים 3. תוצאות מחקר ASC4START: אסימיניב מול נילוטניב בקו טיפול ראשון

Hochhaus A et al. Oral presentation at: 2025 ASCO Annual Meeting; May 30-June 3, 2025; Chicago, IL and virtual

ASC4START : Asciminib demonstrated significantly superior tolerability vs nilotinib based on time to treatment discontinuation due to adverse events

| Events of interest (Discontinuations due to AEs and deaths due to AEs) ^a | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Treatment | Events n/N, (%) ^b | Hazard ratio (95% CI) ^c | P-value ^d |
| Asciminib | 16/284 (5.6) | 0.45 (0.25, 0.81) | 0.004 |
| Nilotinib | 34/282 (12.1) | | |



- The **primary endpoint was met**, showing a **statistically significant difference** in time to treatment discontinuation due to AEs (TTDAE) **in favor of asciminib** with a cause specific hazard ratio of 0.45 (95% CI, 0.25-0.81; P=.004)
- There was a **55% lower risk of discontinuation due to AEs with asciminib** compared with nilotinib at cutoff

^a Events counting towards primary endpoint from disposition: asciminib, 14 discontinuations due to AEs and 2 deaths due to AEs; nilotinib, 33 discontinuations due to AEs and 1 death due to an AE. ^b The safety set comprised 566 patients as 2 patients in the nilotinib arm were randomized but not treated due to AEs (grade 2 thrombocytopenia, n=1) and patient decision (n=1). ^c Hazard ratio of asciminib vs nilotinib. The cause-specific hazard model is stratified by ELTS risk score. ^d Wald test p-value. ^e Patients who did not discontinue treatment were censored at the analysis cutoff. ^f Discontinuation of study treatment due to any other reason was a competing risk event.

וכן בטיחות וסבילות טובות יותר עם אסימיניב, בהשוואה לטיפולם שנבחרו על ידי החוקרים, כמו אימטיניב (מעכב דור 1), נילוטניב, דסטיניב ובוסוטיניב (מעכבי דור 2). הפער ביעילות מבחינת הגעה ל־MMR בין אסימיניב לאימטיניב היה אף גדול יותר (76% מול 47%). לאחר שנתיים, מעל 80% ממטופלי אסימיניב נותרו במחקר לעומת 60% בלבד בזרוע הביקורת (תורשים 2).
 "במחקר ASC4START, מחקר פרוספקטיבי רנדומלי מבוקר שברק את אסימיניב מול נילוטניב ביותר מ־500 חולים, היעד העיקרי היה הזמן להפסקת טיפול עקב אירועי תופעות לוואי. באנליזה שהוגדרה מראש לאחר 50 אירועים, פחות מטופלי אסימיניב נשרו מטיפול עקב תופעות לוואי בהשוואה למטופלי נילוטניב – 5.6% מול 12.1%, הברל מובהק מאוד סטטיסטית. אסימיניב

ובטיחותה גם בקווים מוקדמים של CML. ה־FDA כבר אישר אותה גם בקווים המוקדמים במינון של 80 מ"ג ליום – כלומר היא מאושרת בארה"ב ללא הגבלת קו, וכנ"ל בשווייץ, ביפן ובמדינות נוספות".

אילו ראיות מחקריות קיימות בנוגע לתרופה בקווי טיפול מוקדמים?

"אסימיניב נבדקה בקו ראשון בחולי CML בשני מחקרים מרכזיים ASC4FIRST ו־ASC4START.
 "במחקר ASC4FIRST, מחקר פרוספקטיבי רנדומלי מבוקר, אסימיניב נבדקה מול מעכבי טירוזין קינאז (TKIs) שנבחרו על ידי החוקרים, כולל אימטיניב ו־TKIs מדור שני. לאחר שנתיים מעקב, תוצאות המחקר הראו שיעורי תגובה מולקולרית מאג'ורית (MMR) גבוהים יותר באופן מובהק (74% מול 52%)

מהו מנגנון הפעולה של אסימיניב והאם כבר נעשה שימוש בתרופה?

"אסימיניב היא תרופה שאושרה לשימוש כבר לפני מספר שנים ברחבי העולם וגם בסל הבריאות בישראל כקו טיפול שלישי ואילך לחולי CML וכן לחולי CML T315I ב־BCR:ABL1. התרופה מעכבת את ה־BCR:ABL1 במנגנון ייחודי באמצעות היקשרות לאזור המיריסטואיל בחלבון, ולא לקשירה המסורתית באתר ה־ATP, דבר שמסייע לעקוף חלק מהמוטציות העמידות לתרופות אחרות וגם מאפשר פרופיל סבילות ובריאות טוב יותר (תורשים 1).
 "הניסיון שנצבר עד כה עם אסימיניב כולל מעקב מחקרי של עד שמונה שנים לפחות, שהוכיח את יעילותה ובריאותה של התרופה בקווים מתקדמים של CML. הניסיון הטוב עם אסימיניב סלל את הדרך לבדיקת יעילותה

הראתה יעילות גבוהה מנילוטיניב בהגעה לתגובה מולקולרית מאג'ורית (תרשים 3). "אסימיניב נבדקה גם בקו שני הן במחקר פרוספקטיבי ASC2ESCALATE והן במחקר עולם אמיתי בארה"ב. גם במחקרים אלה הראתה אסימיניב יעילות ובטיחות טובות במטופלים שנכשלו על TKI קודם או פיתחו תופעות לוואי על TKI קודם ונזקקו לעבור לקו טיפול שני". ד"ר וולצ'ק מציינת: "חשוב לזכור כי למרות היעילות והבטיחות המרשימות ישנם חולים שעמידים לטיפול אם במנגנון של שאיבת התרופה על ידי תאי הגידול מחוץ להם (pumping) ואם בגלל מוטציות באזור הקשירה של התרופה. עם זאת, חשוב לציין כי לאור פרופיל הבטיחות השפיר של התרופה, היא פותחת פתח לטיפול תרופתי עם משפחות

אחרות של תרופות, בדומה לנעשה בממאיריות המטולוגיות אחרות. בימים אלה מחקרים בוחנים משלבים תרופתיים עם אסימיניב כטיפול ב-CML".

האם לדעתך יש מקום להכניס את התרופה לסל הבריאות כקו טיפול מוקדם בחולי CML?

"אני סבורה שתוצאות המחקרים הללו מצביעות על כך שאסימיניב מהווה אופציה טיפולית חשובה לחולים בלוקמיה מיאלואידית כרונית. אסימיניב עשויה להיות כלי טיפולי חשוב לטיפול ראשוני שמשפר את ההתמודדות עם תופעות לוואי לטווח ארוך ועשוי פוטנציאלית לקדם אפשרות הפסקת הטיפול (TFR) עבור מטופלים רבים וכן לשפר את איכות החיים.

בנוסף, התרופה יכולה להיות משמעותית עבור חולים עם גורמי סיכון קרדיוסקולריים שלעיתים לא יכולים לקבל מעכבי טירוזין קינאז מדור שני ואימיטיניב אינו מספיק יעיל עבורם. "שיקול נוסף להכנסת התרופה לקו טיפול מוקדם הוא נושא הפוריות: ההגעה לתגובה מולקולרית תחת הטיפול באסימיניב מתרחשת ב-90% מהמטופלים תוך 12-24 שבועות, שזו תגובה מהירה יותר ובאחוז גבוה יותר של מטופלים בהשוואה למטופלי דור ראשון ודור שני של TKI. מאחר שאנו ממליצים על הריון רק לאחר שהושגה תגובה עמוקה במשך מספר חודשים, בעזרת טיפול באסימיניב שיעור גבוה יותר של חולות יכולות לשקול הריון".

הכתבה בחסות בלתי תלויה של חברת נוברטיס

גלופיטאמאב בשילוב עם GemOx לטיפול ב־DLBCL מקו שני

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



"לימפומה ממושטת של תאי Diffuse large B-cell) B-DLBCL (Lymphoma היא הלימפומה הנפוצה ביותר מבין הלימפומות האגרסיביות מסוג non-hodgkin (NHL) ומהווה 35% מכלל הלימפומות הללו⁽¹⁾. בישראל יש כ־500 חולי DLBCL בשנה⁽²⁾", פותח ומסביר ד"ר אברהם אביגדור, המטואונקולוג מומחה, מנהל שותף של המערך להמטולוגיה והשתלות מח עצם במרכז הרפואי שיבא.

כמה מחולי ה־DLBCL משיגים ריפוי?
 "קו הטיפול הראשון במחלה כולל פולטוזומאב ודוטין, ריטוקסימאב ומשלב הכימותרפיות CHP (Pola-R-CHP) או ריטוקסימאב בשילוב עם CHOP (R-CHOP). כ־70% מהחולים משיגים

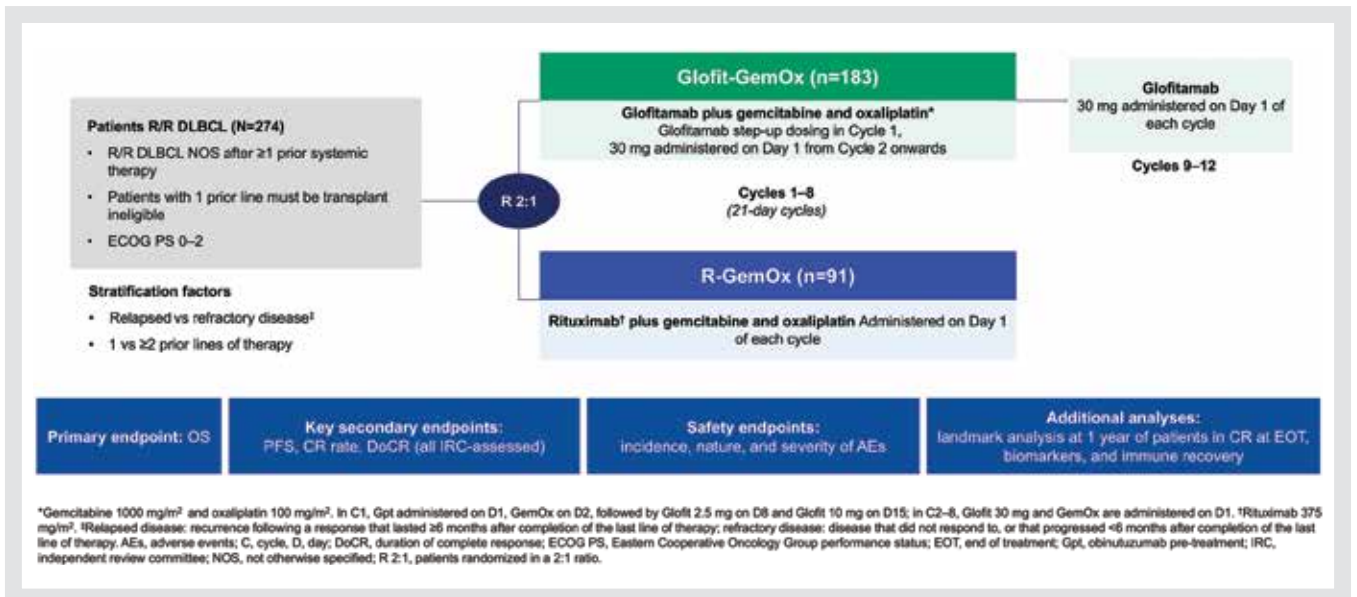
ריפוי, אך שאר החולים לא מגיבים לטיפול או חווים הישנות מחלה. מחלה זו מוגדרת כ־"R/R relapsed/refractory"⁽³⁾.

מה הם הטיפולים הקיימים בקו שני לחולי DLBCL R/R?

"עבור חולים שמחלתם נשנתה בתוך פחות משנה מטיפול קו ראשון, הטיפול המקובל כיום בקו שני הוא בתאי CAR T, אך ישנם חולים רבים שאינם מועמדים לטיפול עם תאי CAR T בגלל תחלואת רקע⁽³⁾. יתרה מזאת, עלות הטיפול גבוהה מאוד. בארה"ב, רק כ־20% מהחולים שיכולים ואמורים לקבל טיפול עם תאי CAR T מקבלים אותו בפועל. הטיפול עם תאי CAR T מצריך אשפוז ומאופיין בתופעות לוואי שלעתים עלולות להיות קשות כדוגמת תסמונת

שחרור ציטוקינים (CRS) ותסמונת ICANS המתבטאת בקליניקה נוירולוגית קשה⁽⁴⁾. בנוסף לעובדה שחולים רבים לא יכולים לקבל טיפול בתאי CAR T, כ־60% מהחולים המקבלים CAR T לא משיגים ריפוי וזקוקים לקו טיפול נוסף. "בהישנות מאוחרת (לאחר יותר משנה) קיימת אפשרות של השתלת מח עצם עצמית עבור חולים שיכולים לעמוד בטיפול כימותרפיה במינון גבוה שניתנים כטיפול מקדים. למי שאיננו מתאים ל־CAR T או להשתלה ומינים כיום משלבים מבוססי נוגדנים המאופיינים ביעילות מוגבלת⁽³⁾. לפיכך, קיים צורך דחוף בטיפולים חדשניים, יעילים ובטוחים יותר, שיהיו זמינים למגוון רחב יותר של חולים, ובמיוחד לאלה שאינם מועמדים להשתלה או לטיפול בתאי CAR T, או שהגיבו פחות טוב לטיפולים הקיימים".

ראיון 1. STARGL0: a randomized, global, Phase III trial



אילו טיפולים חדשים קיימים עבור R/R DLBCL בקו שני?

“אחד הטיפולים החדשניים שאושר לאחרונה בעולם לטיפול קו שני ב-R/R DLBCL הוא גלופיטאמאב, בשילוב הכימותרפיות גמציטבין ואוקסליפלטין (GemOx). גלופיטאמאב הינו נוגדן בייספציפי אשר רותם את מערכת החיסון כנגד הגידול. לגלופיטאמאב שני אתרי קישור לחלבון CD20 על גבי תאי הלימפומה ואתר קישור אחד לחלבון CD3 על גבי תאי ה-T. בעקבות הקישור בו זמנית של התאים, יש הפעלה של תאי ה-T כנגד תאי הלימפומה, המובילה לשחרור רעלנים שהורגים את תאי הלימפומה⁽⁶⁾. הטיפול מאושר זמין בסל כיום כמונותרפיה לטיפול ב-R/R DLBCL בקו השלישי ואילך וניתן למשך זמן קצוב של 12 מחזורי טיפול⁽⁶⁾.”

אילו מחקרים הדגימו את היעילות והבטיחות של גלופיטאמאב בחולי R/R DLBCL מקו שני?

“היעילות והבטיחות של הטיפול הודגמה במחקר ה-STARGLO. במחקר פאזו 3 זה השתתפו 274 חולי R/R DLBCL אשר חולקו באופן אקראי ביחס 2:1 לקבל גלופיטאמאב בשילוב עם גמציטבין ואוקסליפלטין (Glofit-GemOx)

לעומת ריטוקסימאב בשילוב עם גמציטבין ואוקסליפלטין (R-GemOx) (תרשים מס' 1)⁽⁷⁻¹⁰⁾.

התוצאה העיקרית שנבדק היה שרידות כוללת (Overall survival, OS) ותוצאים שניוניים כללו שרידות ללא התקדמות מחלה/ מוות (Progression-Free Survival, PFS), שיעור תגובה מלאה לטיפול (complete response rate, CR), בנוסף, בוצעה השוואה של בטיחות הטיפולים.

“תוצאות המחקר הדגימו כי הטיפול השיג את תוצאי היעילות שהוגדרו. לאחר זמן מעקב חציוני של מעל 24 חודשים, גלופיטאמאב בשילוב עם GemOx הדגים יתרון מובהק סטטיסטית וקלינית ב-OS וב-PFS בהשוואה לטיפול ב-R-GemOx בחולי R/R DLBCL שאינם מתאימים להשתלת מח עצם.

“בהיבט שרידות כוללת נצפתה הפחתה של 40% בתמותה בזרוע גלופיטאמאב + GemOx לעומת זרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.6, p=0.003). חציון ההישרדות הכוללת טרם הושג בזרוע גלופיטאמאב + GemOx לעומת 13.5 חודשים בזרוע הביקורת. למעלה ממחצית מהחולים (54.4%) בזרוע גלופיטאמאב + GemOx בחיים לאחר שנתיים, לעומת כשליש (33.6%) בזרוע הביקורת (תרשים

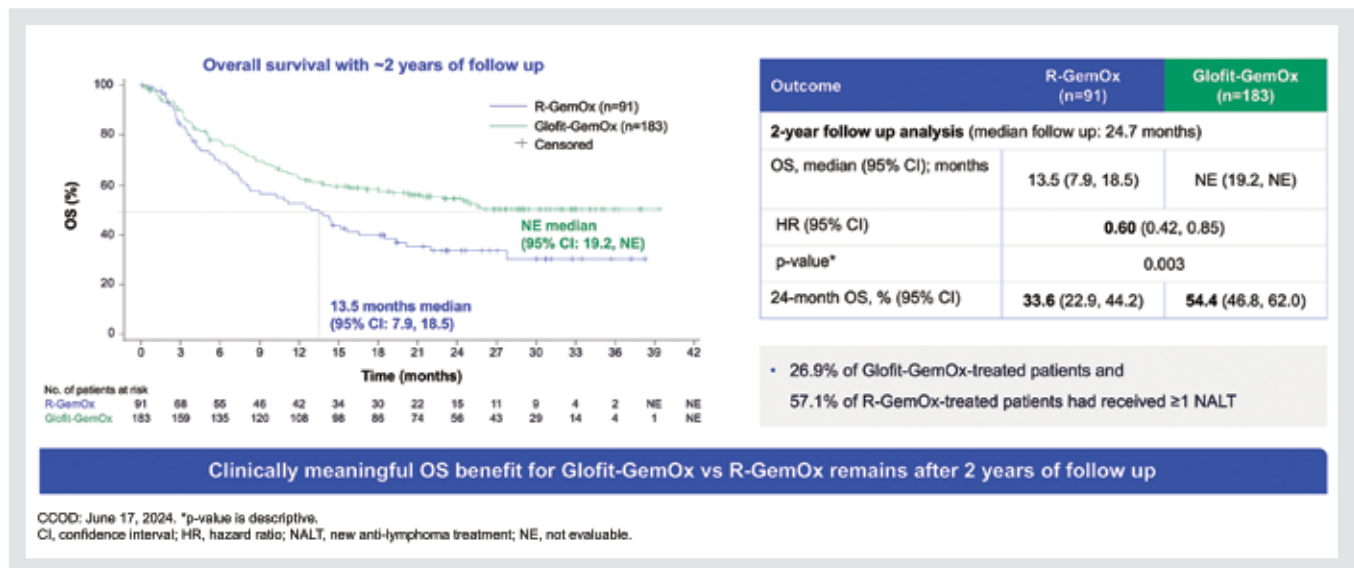
מס' 2). באנליזה של ההישרדות הכוללת לפי התגובה בסיום הטיפול הודגם ש-89.3% מהמטופלים שהגיעו לתגובה מלאה (CR) בסיום הטיפול בגלופיטאמאב + GemOx היו בחיים שנה לאחר סיום הטיפול.

“בהיבט שרידות ללא התקדמות מחלה, נצפתה הפחתה של 59% בסיכון להתקדמות מחלה בזרוע גלופיטאמאב + GemOx לעומת זרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.41; p<0.001).

חציון השרידות ללא התקדמות מחלה בזרוע גלופיטאמאב + GemOx הוכפל כמעט פי ארבעה – 13.8 חודשים לעומת 3.6 חודשים בזרוע הביקורת. כמחצית מהחולים (46.5%) היו ללא התקדמות מחלה לאחר 18 חודשים בזרוע גלופיטאמאב + GemOx לעומת 23.0% בזרוע הביקורת. באנליזה 82.4% מהמטופלים שהגיעו לתגובה מלאה (CR) בסיום הטיפול בגלופיטאמאב + GemOx היו ללא התקדמות מחלה/ מוות שנה לאחר מכן.

“שיעור החולים שהשיגו תגובה מלאה לטיפול בזרוע גלופיטאמאב + GemOx עמד על 58.5% לעומת 25.3% בלבד בזרוע הביקורת⁽⁹⁻¹⁰⁾. “לאחרונה פורסמו תוצאותיה של תת אנליזה של המחקר אשר התמקדה רק בחולים אשר קיבלו את הטיפול בקו שני. באנליזה זו הודגם

תרשים 2. Sustained OS benefit observed with Glofit-GemOx



מצוינות לטיפול הן באנשים מבוגרים שלא היו מועמדים לטיפול בתאי CAR T והן באנשים צעירים אשר העדיפו לקבל טיפול שלא מצריך אשפוז. אני סביר שהטיפול מהווה בשורה של ממש למטופלים, שכיום קיימות עבורם אפשרויות טיפול מוגבלות".

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 המאשר על ידי משרד הבריאות אותו ניתן למצוא באתר:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

מוגש מטעם רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ

"על בסיס תוצאות המחקר, הטיפול בגלופיטאמאב בשילוב GemOx אושר ביותר מ-40 מדינות בעולם, כולל באירופה, באנגליה ובקנדה. בנוסף, המשלב הוכלל בהנחיות ה-NCCN בארה"ב, בהנחיות ה-ESMO וכן בהנחיות ה-EHA שהוצגו בכנס ה-EHA האחרון (לטיפול קו שני בחולים שמחלתם נשנתה בתוך פחות משנה ושאינם מתאימים ל-CAR T, ובחולים שמחלתם נשנתה לאחר יותר משנה ושאינם מתאימים להשתלה)^(12-11,3)".

האם יש לך ניסיון עם הטיפול?

"בישראל יש ניסיון רב עם נוגדנים ביספציפיים כטיפול קו שלישי ב-R/R DLBCL וכן בקו שני במסגרת מחקרים קליניים. צפיתי בתגובות

כי בזרוע הגלופיטאמאב היתה הפחתה של 36% בסיכון לתמותה לעומת זרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.64; OS חציוני טרם הושג לעומת 15.7 חודשים, בהתאמה), והפחתה של 48% בשרירות ללא התקדמות מחלה לעומת זרוע הביקורת (יחס סיכונים 0.52; PFS חציוני 25 חודשים לעומת 5.6 חודשים, בהתאמה). שיעור החולים שהשיגו תגובה מלאה בזרוע גלופיטאמאב עמד על 63.5% לעומת 28.1% בזרוע הביקורת⁽¹⁰⁾. "פרופיל הבטיחות של הטיפול עם גלופיטאמאב היה שפיר ודומה לזה שהודגם במחקרים קודמים. אירועי ה-CRS התרחשו בעיקר במהלך המחזור הראשון, היו ברובם בדרגה נמוכה ונצפתה התאוששות של תאי B IgM כ-18-24 חודשים לאחר סיום הטיפול⁽¹⁰⁻⁷⁾".

ספרות:

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):842-858.
2. Israel Ministry of Health. National Cancer Registry, Non-Hodgkin Lymphoma in Israel, 1990-2012
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology, B-Cell Lymphomas. Version 3.2025 - August 18, 2025.
4. Haydu EJ and Abramson JS. The rules of T-cell engagement: current state of CAR T cells and bispecific antibodies in B-cell lymphomas. Blood Adv (2024) 8 (17): 4700-4710.
5. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine 2022;387:2220-31.
6. Columvi®, The Israeli Drug Registry, Ministry of Health.
7. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. The Lancet 2024;404:1940-54.
8. Abramson J.S, et al. Glofitamab plus Gemcitabine and Oxaliplatin (Glofit-GemOx) for Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): Results of a Global Randomized Phase III Trial (STARGLO), EHA, June 13-16, 2024, Madrid, Spain, Oral presentation.
9. Abramson, J. S., et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-GemOx) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2 year follow up of STARGLO. ASCO Annual Meeting, May 30 - June 3, 2025, Chicago, USA, oral presentation.
10. Abramson, J. S., et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-GemOx) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2 year follow up of STARGLO. 18th ICML, June 17-21, 2025, Milan, Italy, oral presentation (encore).
11. Thieblemont C, EHA Guideline on the management of aggressive large B-cell lymphomas: First line and beyond: Overview of Guidelines. EHA, June 13-16, 2024, Madrid, Spain.
12. Eyre TA et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 2025, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2025.07.014>.

medic

אינדקס התרופות המקצועי של ישראל הכלי המהימן של הרופאים והרוקחים



medic
אפליקציה | אתר | ספר

היחיד עם כל התרופות המאושרות לשיווק בישראל

מידע מקצועי מלא ומעודכן: נערך על ידי צוות הרוקחים של המרכז הרפואי שמיר אסף הרופא, בראשות פרופ' מתי ברקוביץ

זמין בכל פלטפורמה: במרפאה, בבית המרקחת ובדרכים

אין כמו מדיק. אין עוד מדיק

טיפול מוכוון מטרה בחולים עם IDH1 mutated AML

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 של תאי מחלה עם קצב חלוקה גבוה בדם ובמח העצם. כתוצאה מתפיסה של מח העצם על ידי תאי המחלה נצפה בריכוזי של התפתחות תקינה של שורות הדם. הסימפטומים שאותם יפתח המטופל קשורים לריכוזי 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 עולים.

לוקמיה שהתגלתה בגיל מבוגר 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 (intensive therapy) 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 המבוגרים ולאנשים עם מחלות רקע עם שיפור משמעותי בשרירות לעומת מה שהיה מוכר בעבר. בנוסף, העמקת ההבנה של הבסיס המולקולרי והגנטי שגורם להיווצרות

המחלה הביאה לייצור ואישור תרופות חדשות שפועלות באופן מדויק כנגד האתר הנקודתי שווהה כמחולל המחלה.

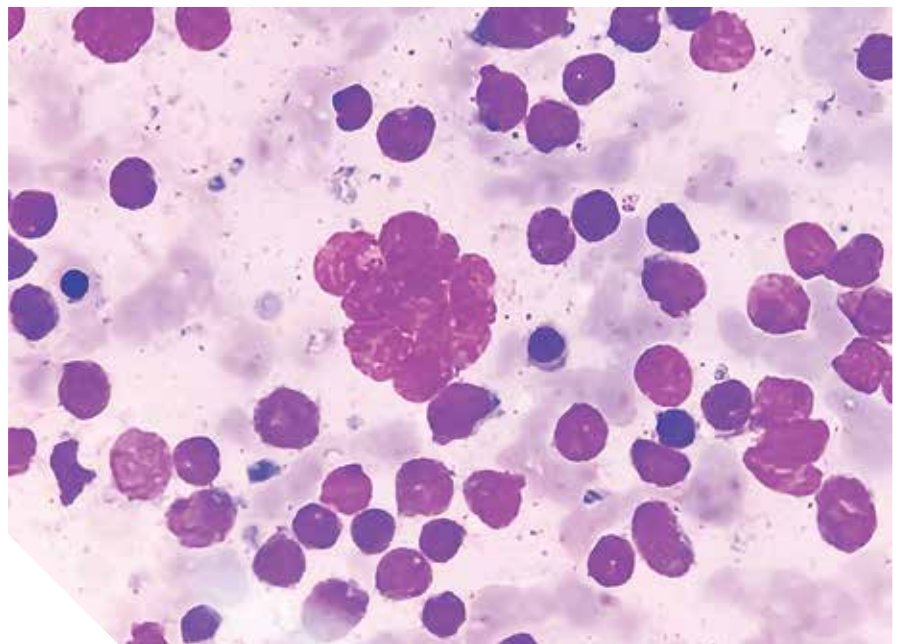
המשלב התרופתי לחולי AML עם מוטציית IDH1

חלבון ה-IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) הינו אנזים שמוטציה (mutation) סומטית בקידוד הגן עלולה לגרום לפעילות יתר שלו וכך להפרעה במטבוליזם התקין של התא, עצירה בדיפרנציאציה והשראת המחלה הגידולית. שכיחות המוטציה (mutation) 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 שנשנית או עמידה או למטופלים שאינם 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 שבעה ימים במחזור של 28 יום במינון 75 מ"ג למטר רבוע,

תמונה 1. משטח של מח עצם בלוקמיה מילואידית חריפה. אילוסטרציה: שאטרסטוק



עם טיפול פומי ב־Ivosidenib במינן 500 מ"ג פעם ביום מדי יום.

תוצאות המחקר הרגימו באופן משמעותי את היתרון בקבוצת המחקר באחוז החולים שהשיגו הפוגה מלאה (CRI/CR) – complete remission – 53% (לעומת 18%), בזמן החציוני לשרידות ללא אירועים נוספים (event free survival) – 22.9 חודשים לעומת 4.1 חודשים, ואף בזמן החציוני לשרידות כללית חציונית (median overall survival) – 24 חודשים לעומת 7.9 חודשים בלבד. יש לציין כי משך התגובה בחולים שהשיגו הפוגה מלאה (complete remission) היה ארוך וטרם הגיע לחציון בזמן פרסום המאמר.

מבחינת בטיחות שילוב זה, אמנם נצפה שיעור נויטרופניה גבוה יותר בקבוצת המחקר אך ללא שינוי בין הקבוצות מבחינת שיעור הזיהומים החמורים. שיעור המוות כתוצאה מתופעות לוואי של הטיפול הסתכם ב־14% והיה נמוך משמעותית מקבוצת הביקורת. יש לציין שתי תופעות לוואי ייחודיות למשלב זה והן הארכת מקטע QT ותסמונת התמיינות (differentiation syndrome), אך אלו תופעות אשר במעקב 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 ושאנם יכולים לקבל טיפול אינטנסיבי.

איזה משלב עדיף בעולם האמיתי?

כאמור, בשנים האחרונות יש התקדמות משמעותית בטיפול עם אינטנסיביות נמוכה למטופלים שאינם מועמדים לטיפול אינטנסיבי. הטיפול המקובל כיום בקבוצת חולים זו הוא משלב של Azacitidine+Venetoclax שהוכיח יעילותו בהתוויה זו וכיום מהווה טיפול הבחירה בקבוצת חולים זו. מחקר ה־VIALE-A הדגים שרידות כללית חציונית (median overall survival) של 14.7 חודשים למשלב זה.

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 שמא השילוב Azacitidine+Ivosidenib שהוצג לעיל. כמובן, יש קושי ומורכבות לענות על שאלה כזו כאשר אין בדינו השוואה ישירה בין הקבוצות. בניסיון עקיף לענות על שאלה זו, בוצעה תת אנליזה של מחקר ה־VIALE-A ובה נמצא כי קבוצת החולים נשאי המוטצייה IDH1 הרוויחו פחות מהצפוי מהשילוב של Azacitidine+Venetoclax הן מבחינת שיעורי ההפוגה המלאה (28%) (complete remission) והן מבחינת שרידות כללית 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 ונויטרופניה בקרב המטופלים שקיבלו את המשלב עם Ivosidenib. הסבר אפשרי לתופעה זו ניתן לשייך לעובדה כי מנגנוני עמידות כנגד הטיפול שמתפתחים בנוכחות מוטציות נוספות ל־IDH1 אינם באים לידי ביטוי כאשר ניתן מעכב ספציפי כגון Ivosidenib.

חיזוק משמעותי לנטייה זו להעדיף את המשלב המכיל Ivosidenib נוכל למצוא בהנחיות ה־ELN2024 שפורסמו לאחרונה ומשמשות כסטנדרט פיקציה חדשנית וראשונה מסוגה לקבוצת סיכון על בסיס גנטי למטופלים שמקבלים טיפול בעצימות נמוכה. בהנחיות אלו ניתן לראות מוטציות ספציפיות בקבוצת הסיכון הנמוכה וביניהן מוטציות IDH2, NPM1. כך גם המוטצייה ל־IDH1 נחשבת לסיכון נמוך אך מודגש שזאת רק במידה שהחולים טופלו בפרוטוקול המשלב Ivosidenib עם Azacitidine ולא בטיפול אחר, וזאת בעקבות התוצאות יוצאות הדופן שתוארו במשלב זה.

עדויות נוספות לכך שטיפול זה נחשב כיום לסטנדרטי ומקובל הן הכללתו בהמלצות ה־NCCN וה־ELN והשימוש בו במחקרים קליניים מתוכננים כטיפול בסיס למטופלים עם מוטצייה ב־IDH1 (לדוגמה מחקר ה־EVOLVE).

שיקול נוסף בו יש לרוץ בשאלה זו הוא

יכולת התגובה לטיפול לאחר כישלון של קו ראשון, כאשר נמצאו נתונים מעוררים לגבי שיעורי תגובה כלליים גבוהים במיוחד (86%) במטופלים עם IDH1 mutated 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 מטרות (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 (intensive) מועמדים לטיפול אינטנסיבי (therapy complete). הטיפול הוכח במחקר פרוספקטיבי רנדומלי כמשפר תגובה מלאה (remission), שרידות ומשך התגובה לעומת קבוצת ביקורת. ●

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.
- Döhner H et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood 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.

הכתבה בחסות חברת מדיסון פארמה ללא מעורבות בתכנים.

למידע נוסף יש לפנות לעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות

ממצאי מחקר: ECHO טיפול קו ראשון Bendamustine + Rituximab + Acalabrutinib בלימפומה של תאי מעטפת

ד"ר שמרית רינגשלטיין, מנהלת שירות לימפומה, הקריה הרפואית רמב"ם



עולם הטיפול בלימפומה של תאי מעטפת, Mantle cell lymphoma (MCL), הולך ומשתנה מל עינינו בשנים האחרונות, כאשר חלק נכבד ממחוללי השינוי הן התרופות מעכבות ה-BTK (Bruton tyrosine kinase) שנכנסו לפריגמה הטיפולית. בתחילה, תרופות אלו נכנסו לקווי הטיפול המתקדמים, שם הן הראו יתרון הישרדותי מובהק למי שנחשף אליהן במהלך מסע הטיפולים שלו בהשוואה לכל טיפול מקובל אחר^(1,2). ובהמשך הוכחה יעילותן גם בשילובן בקו הטיפול הראשון.

הפיכתם של מעכבי ה-BTK למרכיב חשוב בקו הטיפול הראשון התחילה עם פרסום תוצאות מחקר ה-SHINE שעליו נפרט בהמשך, וממשיכה עם הבשלת התוצאות של מחקר ה-TRIANGLE שקורא תיגר על פרקטיקה ותיקה בטיפול ב-MCL בקו ראשון באוכלוסית החולים הצעירים, והוא הצורך בקונסולידציה עם high dose chemotherapy והשתלת תאי אב עצמיים. תוצאות המחקר מטילות ספק בנחיצות ההשתלה, אם מוסיפים לשלר של RCHOP/ RDHAP טיפול עם מעכב ה-BTK איברוטיניב למשך שנתיים⁽³⁾.

באנשים מבוגרים מגיל 65 או כאלה שאינם במצב גופני המאפשר טיפול בעצימות גבוהה, הטיפול המקובל ביותר היום ברחבי העולם ובישראל הוא שילוב של בנדהמוסטיין עם ריטוקסימאב (BR). זאת מאחר שלמשלב זה יעילות טובה יותר מל-RCHOP^(4,5) או לזו של משלב VR-CAP הכולל בורטוזומיב⁽⁶⁾, עם median PFS של כמעט שלוש שנים⁽⁴⁾ והוא בעל פרופיל תופעות לוואי נוח יותר.

לאור התוצאות המרשימות של שילוב איברוטיניב עם RCHOP בקו ראשון במחקר ה-triangle ותפקידם הברור של מעכבי ה-BTK בשיפור ההישרדות של חולי MCL נשנים, רק מתבקש היה לבחון את מקומם בשילוב עם BR בקו הטיפול הראשון. תוצאות מעורדות ראשונות על יעילות המשלב פורסמו ב-New England Journal of Medicine על ידי Wang וחבריו ב-2022⁽⁷⁾ והראו יתרון PFS (preogression free survival) של 25% למתן של איברוטיניב עם BR לעומת BR לבד, עם חציון PFS של 80.6 חודשים לעומת 52.9 חודשים (p=0.01). על אף יתרון זה ב-PFS, לא הודגם יתרון ב-OS (overall survival), קרוב לוודאי מאחר שבקבוצת המחקר היו יותר מקרי תמותה מסיבוכים ותופעות לוואי של הטיפול, בעוד שבקבוצת הביקורת יותר מקרי תמותה שויכו להתקדמות לימפומה.

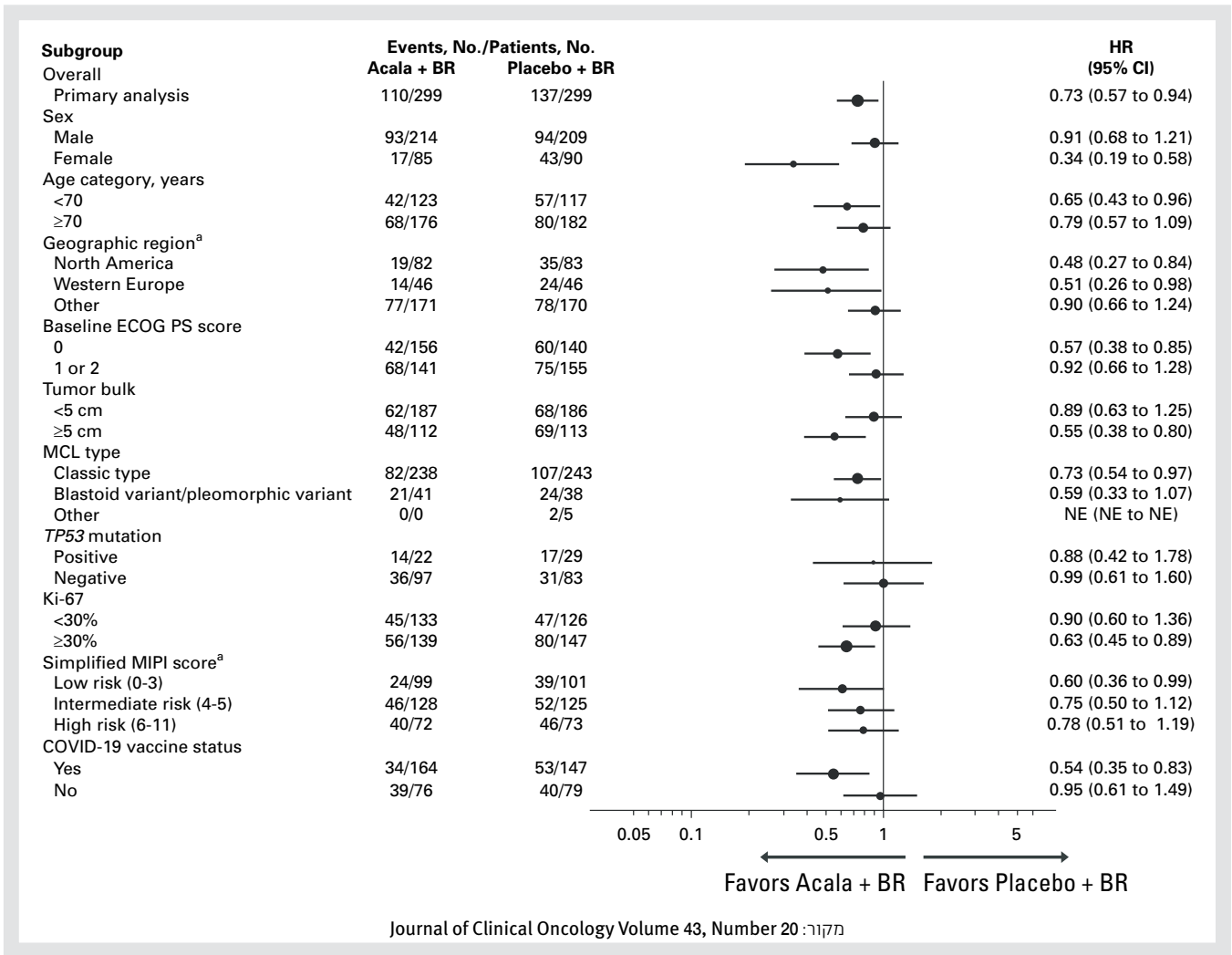
מחקר ה-ECHO - יעילות תוספת הטיפול במעכבי BTK

מחקר ה-ECHO בחן תוספת של מעכב BTK דור שני, acalabrutinib, מולקולה ספציפית יותר לחלבון ה-BTK, למשלב של BR. למרות שאין מחקרים השוואתיים ישירים שבדקו יעילות אקלברוטיניב מול איברוטיניב ב-MCL נשנה, השוואות מותאמות בלתי ישירות מלמדות על אחוזי תגובה גבוהים יותר לאקלברוטיניב⁽⁸⁾ ואילו במחקר השוואתי ב-CLL (chronic lymphocytic leukemia), פרופיל תופעות הלוואי של אקלברוטיניב הוכח כנוח יותר מזה של איברוטיניב⁽⁹⁾. במטרה לצמצם את הטוקסיות של תוספת

מעכב BTK למשלב BR ולנסות לשפר עוד את היעילות שלו, תוכנן מחקר ה-ECHO שתוצאותיו פורסמו ב-Journal of Clinical Oncology השנה על ידי Wang וחבריו⁽¹⁰⁾. מחקר זה היה רנדומלי פרוספקטיבי והשווה מתן של BR עם מתן של BR במקביל לאקלברוטיניב, כאשר אקלברוטיניב ניתן למשך זמן בלתי מוגבל, עד להתקדמות מחלה או טוקסיות בלתי נסבלת.

למחקר גויסו כמעט 600 חולים מבוגרים מגיל 65, שחולקו 1:1 בין זרועות המחקר. גיל חציוני היה 71 וקבוצות המחקר היו מאוזנות היטב מבחינת נתונים דמוגרפיים וקליניים, כולל ייצוג זה של מטופלים עם P53 אברנטי (פחות מ-10% מהקוהורט). רוב החולים היו advanced stage ולמעל 85% מהחולים היתה מחלה אקסטרנהוראלית בעת הגיוס למחקר. ה-PFS החציוני בקבוצת המחקר היה ארוך משמעותית מקבוצת הביקורת ועמד על 66.4 חודשים מול 49.6 חודשים בזרוע הביקורת, המיתרגם לירידה של 27% בסיכון להתקדמות מחלה או תמותה תחת טיפול במשלב הכולל מעכב BTK (p=0.016). מאחר שהמחקר גייס חולים לא מעטים בעת מגיפת הקורונה, בוצעה גם אנליזת PFS שהוציאה את מקרי התמותה שהיו קשורים ל-COVID 19 ובה ה-PFS החציוני לא הושג בקבוצת המחקר, לעומת 61.6 חודשים בקבוצת הביקורת.

כל תת הקבוצות השונות, כולל אלו הנחשבות עם סיכון גבוה, לרבות מורפולוגיה Blastoid, אינדקס פרוליפרציה גבוה של התאים בכיפוסיה (>30% Ki67), MIPI גבוה ו-P53 מוטנטי, הרוויחו באופן רומה מתוספת



שנערכה התאמה למשך החשיפה המצטברת לטיפול (שהיה ארוך יותר בקבוצת המחקר שהיו בה פחות מקרי התקרמות מחלה) ההבדל הזה בין הקבוצות כמעט והתבטל.

סיכום

לסיכום, גם ב-MCL כמו בלימפומות אחרות הפרדיגמה הטיפולית הולכת ומשתנה בעקבות התווספות כלים רבים ומגוונים לארגון הטיפולים, דרך מעכבי ה-BTK הקולונטיים, CAR-T cells, נוגדנים בי ספציפיים, venetoclax, וכעת גם מעכבי BTK לא

סך מקרי התמותה בקבוצת הביקורת, כשני שלישים היו חולים שלא קיבלו בקו הטיפול הבא מעכב BTK, עובדה שמלמדת על חשיבות מתן הטיפול בקבוצת תכשירים זו להארכת ה-OS של החולים.

תופעות לוואי שהוגדרו כ-3 grade ומעלה הודגמו בכ-88% מהמטופלים בשתי זרועות המחקר, כאשר התופעות השכיחות ביותר היו בחילות, נויטרופניה, שלשולים, כאבי ראש, וזיהומים של COVID-19. זיהומים בדרגת חומרה גבוהה נצפו ב-41.1% מהחולים בקבוצת המחקר לעומת 34% בקבוצת הביקורת, אך ככל

הטיפול באקלבוטיניב (תמונה מס' 1). אחוזי השגת תגובה מלאה היו 66.6% בקבוצת המחקר לעומת 53.5% בקבוצת הביקורת, וגם משך התגובה החציוני היה ארוך יותר בקבוצת ה-BR + acalabrutinib ועמד על 63.5 חודשים לעומת 53.8 חודשים.

OS חציוני לא הושג באף אחת מהקבוצות ולא היה שונה באופן מובהק. חשוב לציין שכמעט 75% מהחולים בקבוצת הביקורת במחקר שמחלתם התקרמה קיבלו מעכב BTK בקו הבא, בין אם במסגרת cross-over שהיה במחקר ובין אם לאחר הוצאתם מהמחקר. מתוך

לניהול אפקטיבי, וגם אינו מונע מתן טיפול יעיל במקרה של הישנות, מאחר שעומדים היום בשירות הרפואה כלים טיפוליים טובים ומגוונים להתמודדות גם עם מחלה נשנית. ●

הכתבה בחסות חברת אסטרזנוויקה, ללא מעורבות בתכנים

המקובל של בנדהמוסטין עם ריטוקסימאב, הוכיחה במחקר פרוספקטיבי מתוכנן היטב שמדובר בטיפול יעיל מאוד המשפר את אחוזי התגובה לטיפול ומאריך את משך ההישרדות ללא התקדמות מחלה. היתרון הזה אינו מגיע על חשבון בטיחות המטופלים, מאחר שפרופיל תופעות הלוואי הוא צפוי וניתן

קוולנטיים. גם משלבים "נטולי כימותרפיה" נבחנו כעת במחקרים קליניים מול המשלבים ה"מסורתיים" יותר וייתכן אף כי הם יחליפו אותם בעתיד, בדומה למה שהתרחש כבר בעולם ה-CLL.

נכון להיום, תוספת הטיפול במעכבי BTK, כמו acalabrutinib, לשלד הכימותרפי היעיל

ספרות:

- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16.
- Simon Rule, Martin H. Dreyling, Andre Goy, Georg Hess, Rebecca Auer, Brad S. Kahl, Jose Angel Hernandez-Rivas, Keqin Qi, Sanjay Deshpande, Lori Parisi, Michael L. Wang; Long-Term Outcomes with Ibrutinib Versus the Prior Regimen: A Pooled Analysis in Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) with up to 7.5 Years of Extended Follow-up. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 1538
- Dreyling, Martin 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*, Volume 403, Issue 10441, 2293 - 2306
- Rummel, Mathias J et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, Volume 381, Issue 9873, 1203 - 1210
- Olszewski AJ, Butera JN, Reagan JL, Castillo JJ. Outcomes of bendamustine- or cyclophosphamide-based first-line chemotherapy in older patients with indolent B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2020 Apr;95(4):354-361.
- Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Sritanaratkul N, Drach J, Raderer M, Mayer J, Pereira J, Tumyan G, Okamoto R, Nakahara S, Hu P, Appiani C, Nemat S, Cavalli F; LYM-3002 investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1449-1458.
- Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, Boccornini C, Flinn IW, Giri P, Goy A, Hamlin PA, Hermine O, Hernández-Rivas JA, Hong X, Kim SJ, Lewis D, Mishima Y, Özcan M, Perini GF, Pocock C, Song Y, Spurgeon SE, Storing JM, Walewski J, Zhu J, Qin R, Henninger T, Deshpande S, Howes A, Le Gouill S, Dreyling M; SHINE Investigators. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494
- Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, Song J, Signorovitch J, Zhao J, Yao Z. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Ther*. 2019 Nov;41(11):2357-2379.e1
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452
- Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, Paludo J, Chu MP, Kryachok I, Fogliatto L, Cheah CY, Morawska M, Sancho JM, Li Y, Patti C, Forsyth C, Zhang J, Lesley R, Ramadan S, Rule S, Dreyling M; ECHO investigators; ECHO Investigators. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025 Jul 10;43(20):2276-2284

JOJOBA OINTMENT

משחת חוחובה לעור הפנים והקרקפת
מועשרת בחמצן פעיל



משחת חוחובה אורגנית מועשרת בחמצן פעיל מסדרת ASTRO₃ מציעה שילוב ייחודי של שמן חוחובה טהור, שהועשר בחמצן פעיל בתהליך מבוקר. כך מתקבלת פורמולה המסייעת להעניק לעור יבש, אדמומי ומגורה:



ללא פרבנים,
ללא חומרים משמרים,
ללא צבעים מלאכותיים,
ללא בישום סינטטי



תחושת
הרגעה ואיזון



תמיכה בתהליכי
התחדשות ושמירה
על מראה עור בריא



לחות ממושכת
והזנה טבעית

טיפול מושכל, מבוסס ידע הפגם הגנטי, במחלות מולדות של מערכת החיסון - Leniolisib (Joenja®) לחולי APDS כדוגמה

פרופ' רז סומך, מנהל מחלקת ילדים ומומחה במחלות מולדות של מערכת החיסון במרכז הרפואי שיבא



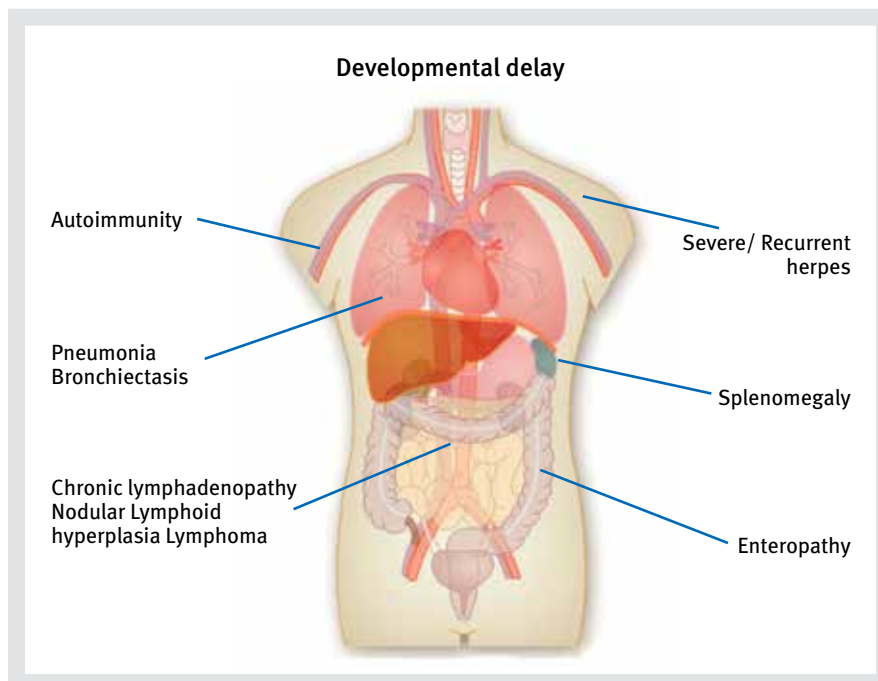
אחד האתגרים המשמעותיים ביותר בעולם הרפואה נוגע לאבחון ולטיפול במחלות נדירות. מדובר בקבוצה עצומה של מחלות, גנטיות ברובן, בעלות שכיחות נמוכה, שסובלות בשל כך מתשומת לב מועטה. המורעות הנמוכה למחלות הנדירות מובילה לעתים קרובות לאבחון מאוחר ולפגיעה ביכולת להעניק טיפול אפקטיבי. קיימות יותר מ-7,000 מחלות נדירות וההערכה היא שבישראל כחצי מיליון ישראלים, ילדים ומבוגרים, חולים במחלה נדירה, כלומר 6%-8% מהאוכלוסייה מתמודדים עם מחלות נדירות.

מסוג gain of function בגן PIK3CD; APDS2 - מוטציה מסוג loss of function בגן PIK3R1. מחקר שנעשה בנושא⁽¹⁾ הראה שביטוי המחלה מגוון, וכולל בתוכו גם תסמיני IBD ושלשול כרוני, הגדלת בלוטות, הגדלת כבד וטחול, כישלון לשגשג, אוטואימוניות, ברונכיאקטוזיות ועוד. לכן, APDS היא תסמונת הממחישה כיצד מוטציה גנטית יכולה לגרום לפנוטיפ אוטואימוני-לימפופרולרטיבי מגוון. התפרצות מוקדמת היא גורם סיכון למהלך מחלה חמור המחייב מחקרי טיפול ספציפיים בחולים צעירים יותר (תמונה 1).

שכיחותה המשווערת באוכלוסייה של מחלת ה-APDS היא אחד למיליון-מיליון וחצי איש ברחבי העולם. בישראל ישנם תשעה חולים מאובחנים, מרביתם בטיפול ומעקב במרכז קליני ומחקרי מיוחד לאבחון והבנה של APDS במרכז הרפואי שיבא.

ניתוח הישרדות קפלן-מאייר⁽²⁾ עבור חולי APDS הראה כי שיעור ההישרדות שלהם בגיל 20 שנה היה 87%, בגיל 30 שנה - 74% ובגיל 40-50 - 68%. סקירת סיבות המוות הראתה שסיבת המוות השכיחה ביותר היתה לימפומה ואחריה סיבוכים מהשתלת מוח עצם. נתוני

תמונה 1. תסמינים קליניים ב-APDS



מחלת APDS - מחלה נדירה עם הסתמנויות רבות

כיום ידועות יותר מ-500 מחלות מולדות של מערכת החיסון שיש להן בסיס גנטי ראשוני לקוי. אחת מהן היא מחלת Activated PI3K delta syndrome, או בקצרה APDS. APDS קשורה למסלול במערכת החיסון בשם PI3K, האחראי על התפתחות תקינה של תאי מערכת החיסון מסוג T ו-B. עודף פעילות במסלול PI3K עלול לגרום להבשלה לא תקינה של תאים אלה, וכך נוצרת פגיעה בתפקוד מערכת החיסון.

המחלה היא פרוגרסיבית וגורמת לזיהומי מערכת הנשימה העליונה והתחתונה, שמובילים למחלת ריאה כרונית, הגדלת בלוטות לימפה, סיבוכים אוטואימוניים וסיכון מוגבר לפתח סרטן בלוטות לימפה. למחלה יש גם אספקטים נוירולוגיים.

המחלה מועברת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית כתוצאה מפגם גנטי מולד באחד משני המרכיבים הבאים: APDS1 - מוטציה

Focus on the things you love

Joenja can help get your APDS under control

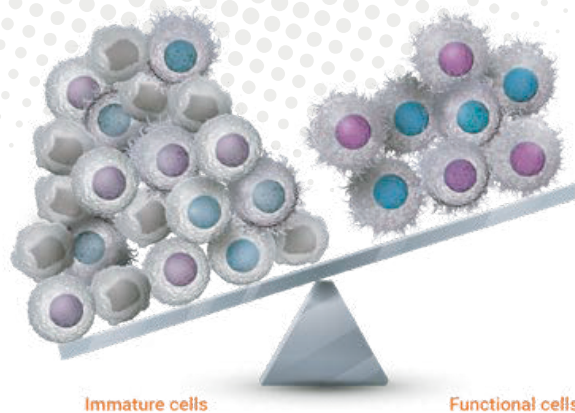


Not actual patients.

Joenja is the **first** and **only** FDA-approved treatment for APDS

Joenja works on the source of the disease itself, not just the symptoms

In people with APDS, a genetic variant causes an imbalance of functional and immature B and T cells. This makes it difficult for the body to fight infections and may cause APDS symptoms.



Joenja works to control the hyperactive PI3K delta pathway, which helps to rebalance the immune system.

התוויה: טיפול ב-activated phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kδ) syndrome (APDS) במבוגרים ובמתבגרים מגיל 12 ומעלה אשר שוקלים 45 ק"ג ומעלה.

References:

Rao et al, Blood, 2023 vol 141, 9 (p.971-983)
Joenja SmPC as approved by the Israeli MOH

לפני מתן מרשם יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות הישראלי.

המחלה (פעילות יתר של האנונים PI3K δ), המייתרת את הצורך בטיפולים לא ספציפיים.

הניסיון בישראל

לאחרונה החל בישראל בהצלחה רבה טיפול בתרופה זו בשלושה חולים עם תסמונת APDS באמצעות טיפול חמלה שניתן על ידי חברת PHARMING. הטיפול כבר ניתן במשך מספר חודשים, הוא נסבל בצורה מצוינת ואפשר להפסיק אצל החולים שימוש בתרופות אחרות להחלשת מערכת החיסון. כמו כן, לא נראו כל תופעות לוואי.

כולי תקווה שלמרות מספר החולים המצומצם, ועדת הסל תראה את היעילות והבטיחות הגבוהות של התרופה, ובהיעדר טיפול ספציפי אחר, תבין שמדובר בטיפול חשוב במעלה שיכול להציל חיים ותכליל את השימוש בתרופה לטיפול בחולים עם הסינדרום הנדיר APDS. טיפול זה חייב להיות חלק מארסנל הטיפול של רופא המטפל בחולים עם APDS והחולים זכאים לקבל את הטיפול המתקדם והמדויק למחלתם.

חוקק של חברה ועוצמה רפואית נמדדים, בין השאר, ביכולת לתת את הטיפול הכי טוב גם לחולה הבודד ולא לוותר עליו. החובה שלנו כרופאים ללכת עבור המטופלים עד הקצה כדי לתת לכל אחד ואחת מהם הזדמנות להבריא. ●

הכתבה בחסות חברת קמהרע

ספרות:

1. Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity Maccari, Maria Elena Seidel, Markus G. et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 152, Issue 4, 984 - 996.e10
2. Systematic review of mortality and survival rates for APDS. Hanson J, Bonnen PE. Clin Exp Med. 2024 Jan 27;24(1):17.
3. Effective "activated PI3Kdelta syndrome"-targeted therapy with the PI3Kdelta inhibitor Leniolisib. Rao VK et al. Blood. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316.
4. Long-term treatment with selective PI3Kdelta inhibitor Leniolisib in adults with activated PI3Kdelta syndrome. Rao VK et al. Blood Adv. 2024 Jun 25;8(12):3092-3108.
5. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3Kdelta inhibitor Leniolisib for activated PI3Kdelta syndrome. Rao VK et al. Blood. 2023 Mar 2;141(9):971-983.
6. Interim analysis: Open-label extension study of Leniolisib for patients with APDS. Rao VK et al. J Allergy Clin Immunol. 2024 Jan;153(1):265-274.

ומעברתי שהיה תלוי מינון, מה שעוד יותר מחזק את יעילות הטיפול. יתר על כן, הירידה בגודל הטחול ובלוטות הלימפה אצל החולים היתה בשיעור של כ-40%.

במעקב ארוך טווח⁽⁴⁾ שעסק בעיקר בשאלת איכות חיים, ניכר שיפור רב בקרב אותם חולים. בשנת 2023, פורסמו בעיתון Blood תוצאותיו של השלב השני של ניסוי קליני, רנדומלי עם ביקורת פלצבו פאזה III שנערך בהשתתפות 31 חולי APDS שטופלו למשך 12 שבועות ב־Leniolisib במינון של 70 מ"ג פעמיים ביום⁽⁵⁾. נמצא שבקבוצת הטיפול הפחתה הגדלת בלוטות הלימפה והטחול ונצפתה עלייה באחוז תאי B⁺ הנאיביים מתוך כלל תאי B⁺. לא דווחו תופעות לוואי משמעותיות שגרמו להפסקת המחקר.

מחקר נוסף ומשמעותי ביותר פורסם לאחרונה בעיתון Journal of Allergy and Clinical Immunology⁽⁶⁾. במחקר פתוח זה ניתן הטיפול ל-37 מטופלים עם APDS. ניכר היה במעקב של חמש שנים שמספר הזיהומים בקרב החולים פחת, הצורך בטיפול נוסף פחת ובממצאים הראשוניים של הגדלת בלוטות וטחול חלה נסיגה. תופעות הלוואי היו קלות ביותר. כיום מתנהל מחקר נוסף בחולי APDS שמטרתו המרכזית היא בדיקת היעילות והבטיחות ארוכת הטווח של Leniolisib.

לאור התוצאות הקליניות המצוינות של שימוש ב־Leniolisib בחולי APDS, יש חשיבות גדולה להנגשת התרופה בישראל, בהיותה התרופה היחידה המאושרת ל־APDS באופן ספציפי. התרופה מנרמלת את התגובה האיומנית ומפחיתה את הגדלת בלוטות הלימפה והטחול, מורידה את מספר הזיהומים החוזרים ומפחיתה את רמות הטיפול התומך האחר. לאורך זמן, היא משפרת את איכות החיים של המטופלים.

Leniolisib קיבלה את אישור ה־FDA בשנת 2023 וב־2024 אושרה לשימוש גם בישראל. Leniolisib היא דוגמה לתרופה העושה שימוש ברפואה מותאמת אישית, שכן בעוד שתסמיני המחלה אינם ספציפיים, מדובר בתרופה המיוערת לדיסרגולציה הנגרמת ממוטציה ספציפית, שפותחה באמצעות הבנה יסודית של מנגנון

הישרדות ותמותה אלה ממחישים כי דרושים טיפולים חדשים כדי להפחית את הסיכון למוות מלימפומה וסוגי סרטן אחרים, כמו גם מזיהומים. הטיפולים המוצעים כיום לחולי APDS אינם ספציפיים ונועדו לטפל במחלות ובסימפטומים הנלווים הנובעים מהירידה בתגובה החיסונית. הטיפולים כוללים עירוי נוגדנים (IVIG), אנטיביוטיקה מניעתית, סטרואידים, תרופות אימונוסופרסיביות (לדיוכי מערכת החיסון), מעכבי PI3K המיועדים לטיפול בלוקמיות/לימפומות ובמקרים קשים השתלת מוח עצם. לאחרונה, כמו במצבים אחרים בהם הירע על הפגם הגנטי של המחלה הביא לייצור תרופה מותאמת, פותחה תרופה ייעודית לחולי APDS.

הדור הבא לטיפול במחלה

Leniolisib (Joenja®) פותחה כאופטימיזציה של מעכבי PI3K δ קיימים. באמצעות ניסויים ביוכימיים נמצאה תרופה זו, אשר כונתה תחילה CDZ173, שהיא מעכב סלקטיבי חזק של PI3K δ בעל תכונות ויעילות מתאימות לפיתוח קליני כטיפול אנטי דלקתי. יתר על כן נמצא כי יש לה פרופיל בטיחות נסבל.

Leniolisib מעכבת ספקטרום גדול של תפקודים של תאי מערכת החיסון, כפי שהודגם בתאי B, T, נויטרופילים, מונוציטים, בזופילים, תאים דנדריטים פלסמוציטואידים ותאי פיטום. על כן, הועלתה ההשערה שתרופה זו תהיה יעילה במחלה הנגרמת על ידי פעילות יתר של תפקוד של PI3K δ , כפי שרואים ב־APDS. ואכן, המולקולה הייחודית מפחיתה את פעילות היתר של מסלול PI3K δ ומביאה אותו לרמה תקינה וכן ממזערת את הפעילות וההשפעה באתרים אחרים.

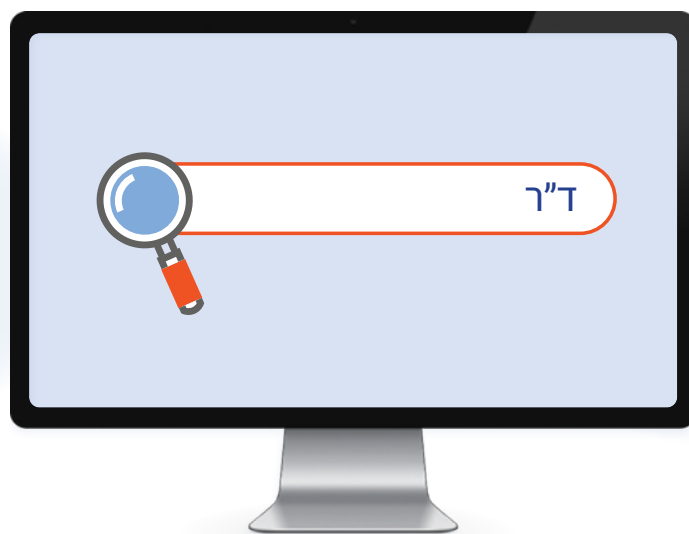
הטיפול ניתן כטבליה פומית במינון 70 מ"ג פעמיים ביום (סה"כ מינון יומי 140 מ"ג) במבוגרים ובמתבגרים מגיל 12 ומעלה אשר שוקלים 45 ק"ג ומעלה.

תוצאות מחקרים

בשנת 2017 פורסם מאמר קליני ומעברתי שבחן את יעילות התרופה בקרב שישה מטופלים עם APDS⁽³⁾. אצל כולם נצפה שיפור קליני

דוקטור, רוב הסיכויים שהמטופל שלכם כבר בדק אתכם ברשת, עוד לפני שאתם בדקתם אותו

לא במרפאה, בגוגל



סקר שנערך בקרב מטופלים באתר קהילות הבריאות "כמוני":
77% המטופלים מחפשים מידע על הרופא לפני הפגישה הראשונה.
הם בודקים. קוראים. מאזינים. משווים.

ומי מטפל בתדמית הדיגיטלית שלך?

אנחנו ב-DoctorsOnly יודעים איך לגרום למטופלים לבחור בכם ולסמוך עליכם.

מה אנחנו מציעים?

- ניהול סושיאל רפואי מקצועי
- הופעות בפודקאסטים ובתוכניות לקהל הרחב: נשמע כמוני, מישהו מטפל בך
- קידום ברשתות דרך קמפיינים ממירים
- ניהול קהילה בכמוני והעלאת נוכחות בקרב המטופלים של "כמוני"

רוצים שפשוט יתחילו להגיע יותר מטופלים?
דברו איתנו info@doctorsonly.co.il

טיפול ב־Efgartigimod PH20 בחולי CIDP מבוגרים שאינם יציבים על סטרואידים ו־IVIg

ראיון עם פרופ' אלון אברהם, מנהל השירות למחלות נוירומוסקולריות ומנהל תחום GME, המרכז הרפואי איכילוב



Chronic Inflammatory) CIDP (Demyelinating Polyneuropathy) היא מחלה נוירולוגית אוטואימונית

התוקפת את העצבים ההיקפיים בגוף. באופן מעניין, במודל מעבדה, העברה של נוגדני IgG או דגימות סרום של חולי CIDP מובילה לדה מיאלינציה ונצפית ריאקטיביות לנוירונים ותאי שוואן.

"המחלה", מסביר פרופ' אלון אברהם, מנהל השירות למחלות נוירומוסקולריות ומנהל תחום EMG במרכז הרפואי איכילוב, "מתבטאת במנעד רחב של תסמינים, כאשר הבולטים ביותר הם חולשה של השרירים הפרוקסימליים והדיסטליים. חולים במחלה עלולים לחוות קושי בהרמת הורועות, קושי בקימה, הליכה, עלייה במדרגות ובמוטוריקה עדינה. במקרים קשים החולים עלולים לאבד את יכולת ההליכה ולהידרש לשימוש בכיסא גלגלים, ובמקרים נדירים המחלה עלולה להוביל אף למוות.

"תסמינים אלה", אומר פרופ' אברהם, "גורמים לפגיעה קשה בחיי היומיום ובאיכות החיים של המטופל. חולים רבים מדווחים על תחושת תסכול מתמשכת מהירידה ביכולת התפקוד העצמאי, העלולה להוביל לעיתים קרובות גם להשפעות נפשיות כדיכאון וחרדה.

"מלבד התסמינים המוטוריים קיימים גם תסמינים תחושתיים כדוגמת נימול, הפרעות תחושה ותחושת זרמים, כאשר הפגיעה התחושתית במשלב עם הפגיעה המוטורית מעצימה את הפגיעה התפקודית, לרבות במוטוריקה עדינה וביכולת ההליכה. מיעוט מהחולים סובל בנוסף מכאב בעל אופי עצבי. המחלה יכולה להופיע בכל גיל, החל מגיל העשרה אך הגיל הממוצע לאבחנה הוא בעשור

השישי לחיים. המחלה נפוצה יותר מפי שניים בגברים מאשר בנשים ושכיחותה 5:100,000. בארץ יש כמה מאות בודדות של חולים.

"מהלך המחלה עשוי להתבטא בהחמרה הדרגתית או במהלך של התקפים חוזרים כאשר לאחר כל התקף תיתכן ירידה נוספת בתפקוד. ניתן לבצע אבחנה של CIDP רק לאחר שהתסמינים נמשכים לפחות חודשיים, בהסתמך על קליניקה טיפוסית, ממצאי בדיקה אלקטרופיזיולוגית אופייניים, ולעיתים תוך שימוש בבדיקות עזר מתקדמות נוספות."

אילו טיפולים היו קיימים למחלה עד כה?

"מאחר שהמחלה מתקדמת וגורמת לנזק נוירולוגי בלתי הפיך, חשוב לטפל בה בשלביה הראשונים על מנת למנוע נזק. עד לאחרונה היו שלושה טיפולי קו ראשון במחלה: סטרואידים, IVIG ופלזמה־פריזיס. לכל אחד מהטיפולים יש מגבלות משמעותיות. סטרואידים גורמים כידוע למנעד רחב של תופעות לוואי, טיפול עם IVIG מצריך הגעה לבית החולים לפרקי זמן לא מבטלים ועלול במקרים נדירים לפגוע בכליות או לגרום לטרומבואמבוליוזם, והטיפול בפלזמה פריזיס מצריך גישה ורידית טובה שאינה קיימת בכל המטופלים. אמנם ניתן להחדיר פרמקט, אולם הדבר כרוך בסיכון לזיהומים, לעתים אף מסכני חיים.

"בנוסף, רק כ־60%–80% מהחולים יגיבו לטיפול קו ראשון ויש צורך בטיפולים חרשים שיאפשרו שליטה טובה יותר בתסמיני המחלה, ימנעו את התקדמותה וישיבו לחולים את היכולת לנהל אורח חיים עצמאי ובטוח ככל האפשר, עם מינימום תופעות לוואי."

איזה טיפול חדש קיים עבור CIDP?

"לאחרונה, התרופה אפגרטגימוד (efgartigimod) אושרה כטיפול ב־CIDP. אפגרטגימוד הוא מקטע נוגדן החוסם את הקולטן FcRn האחראי למחזור את נוגדני IgG ולהצילם מפירוק ליוזוומלי. על ידי חסימת FcRn, טיפול באפגרטגימוד מוביל לפירוק סלקטיבי של נוגדני IgG עצמיים פתוגניים מבלי להשפיע על אימונוגלובולינים ומרכיבים אחרים במערכת החיסון. לכן, חסימת FcRn אינה גורמת לדיכוי חיסוני נרחב, בניגוד לטיפולים אימונוסופרסיביים אחרים הנמצאים בשימוש קליני שגרתי לטיפול ב־CIDP, והסיכון לזיהומים תחת טיפול זה נמוך יחסית."

על בסיס אילו ממצאים מחקריים השימוש בתרופה אושר?

"יעילות התרופה במחלות עצבי־שריר הוכחה בעבר בחולי מיאסטניה גריביס, בהם הטיפול מקובל כבר זמן מה. בנוגע ל־CIDP, רישום התרופה התבסס על ממצאיו של פאזה 2 בינלאומי, רב מרכזי – ADHERE, שממצאיו פורסמו בשנת 2024 בכתב העת Lancet. במחקר השתתפו 342 חולים אשר מבחינת גיל ומין ייצגו באופן תואם את אוכלוסיית חולי ה־CIDP – האבחנה של CIDP בכל מטופל אושרה על ידי ועדת מומחים עצמאית. במחקר נכללו חולי CIDP עם או ללא טיפול אחר (במידה שהיתה להם מחלה פעילה עם החמרה בתסמיני המחלה בשלושת החודשים טרם ההשתתפות במחקר).

"בשלב הראשון של המחקר (שלב ההרצה) החוקרים וידאו כי למשתתפים היתה החמרה קלינית ללא טיפול ולאחר מכן כלל המשתתפים עם החמרה נכנסו לשלב A של המחקר בו



החולים עם תופעות לוואי קשות היה נמוך ועמד על 5% ו-6% מהמשתתפים בשלב B בקבוצת ההתערבות והביקורת, בהתאמה. תופעות הלוואי הנפוצות היו מקומיות וברגה בינונית-נמוכה.

האם יש לך ניסיון בטיפול בחולים עם אפגרטגימוד?

"לשמחתי, טיפולתי בחולה שהשתתף במחקר ה-ADHERE. חולה זה היה עמיד לכל הטיפולים ונזקק לכיסא גלגלים. לאחר שקיבל את הטיפול הוא הצליח לחזור וללכת בכוחות עצמו לפרק זמן מסוים". לסיכום אומר פרופ' אברהם, "אפגרטגימוד מהווה אפשרות טיפולית מבטיחה עם יעילות גבוהה ופרופיל בטיחות גבוה בחולים עם CIDP".

החמרת המחלה בכלל החולים ב-61%. מבין החולים שטופלו לפני כן בסטרואידים, שיעור החולים בקבוצה שטופלה עם אפגרטגימוד וחוו החמרת מחלה היה נמוך ועמד על 21%, 29% מבין החולים שטופלו עם IVIG ו-31% מבין החולים שלא היו על טיפול קודם. לעומת זאת, בקבוצת שטופלה בפלצבו, שיעור החולים שחוו החמרת מחלה עמד על 65% מבין החולים שטופלו קודם לכן בסטרואידים, 58% מבין החולים שטופלו עם IVIG ו-41% מבין החולים שלא היו על טיפול קודם. ההפרש בין שיעור החולים עם החמרה עמד על 44% בחולים שטופלו עם סטרואידים, 29% בחולים שטופלו עם IVIG ו-10% בחולים שלא קיבלו טיפול קודם לטובת קבוצת האפגרטגימוד. בנוסף לשיפור הקליני האובייקטיבי, המשתתפים בשלב B דיווחו על שיפור באיכות חיים תחת אפגרטגימוד לעומת החמרה בקבוצת הפלצבו. "בהיבט בטיחות, הטיפול הינו בטוח ושיעור

קיבלו אפגרטגימוד במינון 1,000 מ"ג תת עורית פעם בשבוע במשך 12 שבועות לכל היותר. חולים שחוו שיפור קליני תחת הטיפול נכנסו לשלב B אשר כלל חלוקה אקראית ובו חלק מהחולים המשיכו לקבל את הטיפול באפגרטגימוד, בעוד היתר קיבלו פלצבו עד שבוע 48 למחקר.

"התוצאה העיקרית בשלב A של המחקר היה עדות לשיפור קליני (evidence of clinical improvement) והתוצאה העיקרית בשלב B היה הסיכון להחמרת מחלה.

"תוצאות המחקר הרגימו כי בשלב A, 78% מהחולים שטופלו בסטרואידים, 59% מהחולים שטופלו קודם לכן עם IVIG ו-72% מהחולים שלא היו על טיפול הגיבו לטיפול עם אפגרטגימוד. הזמן הממוצע לשיפור בתפקוד המוטורי עמד על תשעה ימים.

"בשלב B, תוצאות המחקר הראו כי טיפול באפגרטגימוד הוריד באופן מובהק את שכילות

הכתבה בחסות חברת מדיסון ללא מעורבות בתכנים ואינה מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ה־Comeback של בלנטמאב מפודוטין לטיפול במיאלומה נשנית

פרופ' יעל כהן, מומחית ברפואה פנימית והמטולוגיה, מנהלת יחידת מיאלומה, המערך ההמטולוגי, המרכז הרפואי איכילוב



מיאלומה נפוצה היא סרטן תאי הפלזמה במח העצם. מהלך המחלה כולל התפשטות בלתי מבוקרת של תאי הפלזמה במח העצם, שגורמת לפגיעה בעצמות עם יצירת נגעים ליטיים, אנמיה, נטייה לדימומים וזיהומים ולפגיעה כלייתית. אפידמיולוגית, בישראל נוספים מדי שנה כ־550 חולים חדשים, ובארצות הברית מדובר בכ־36,000 חולים בשנה, כאשר המחלה מהווה כ־1.8% מכלל מקרי הסרטן. בשני העשורים האחרונים חלה התקדמות אדירה בטיפול במיאלומה, הן בקו הראשון והן בהישנות, עם כניסת משפחת תרופות שונות וכניית משלבים יעילים שלהם שהובילו להארכה משמעותית של משך השליטה במחלה ושל ההישרות.

BCMA – מטרה טיפולית מובילה במיאלומה

BCMA (B-cell maturation antigen) הוא ליקופורטאין ממשפחת TNF-tumor necrosis factor receptor family, המצוי על פני תאי פלזמה ומופיע בביטוי מוגבר על תאי מיאלומה. חלבון זה מעורב בפרוליפרציה והישרות של תאי פלזמה ותורם לסביבה מרכזת מערכת חיסון במח העצם ולכן מהווה מטרה טיפולית (target) אידיאלית לפיתוח תרופות למחלת המיאלומה במנגנונים מגוונים^(4, 8-9).

מהו בלנטמאב מפודוטין ומהו מנגנון הפעולה שלו?

בלנטמאב מפודוטין הוא צימוד נוגדן-תרופה (antibody drug conjugate, ADC) הראשון המכון כנגד BCMA, לטיפול במיאלומה⁽¹⁻³⁾. התכשיר מורכב מנוגדן חד-שבטי אנושי IgG1 המכון נגד BCMA המצומד למטען ציטוטוקסי

אשר נקרא מונומטיל אוריסטטין (MMAF) או מפודוטין). מנגנון הפעולה כולל קישור סלקטיבי ל-BCMA המתבטא בעיקר על תאי פלזמה ממאירים, ולאחר מכן אנרוציטוזה מתווכת קולטן.

לאחר ההפנמה, פירוק פרוטאוליטי בסביבת הליזוזום החומצית משחרר את MMAF הנקשר לטובולין ומשבש את היווצרות המיקרוטובולים, מה שמוביל לעצירת מחזור התא בשלב G2-M ולאפופטוסי. השפעות נוגדות סרטן נוספות כוללות ציטוטוקסיות תאית תלויית נוגדן ופגוציטוסי תאי תלוי נוגדן המתווכים על ידי אזור Fe מופחת הפוקוז. התרופה גם מפריעה לאיתות NF-κB על ידי חסימת אינטראקציות BCMA עם הליגנדים שלו BAFF ו-APRIL (איור 1).

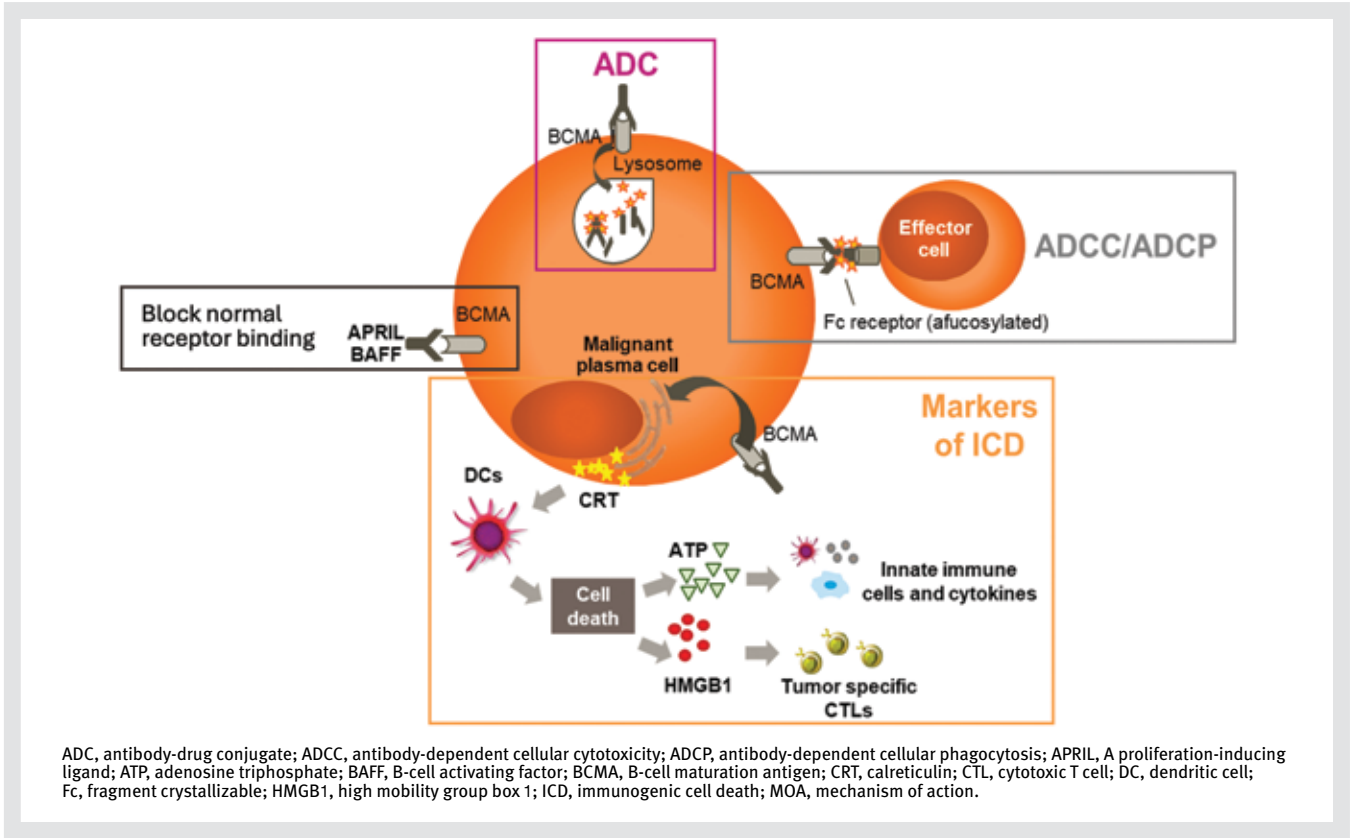
על מה התבסס הרישום המקורי של בלנטמאב ומדוע נמשכה התרופה מהשוק?

רישום מקורי של בלנטמאב (Belantamab mafodotin) התבסס על מחקרי פאזה 1 ו-2 שבחנו את יעילות התרופה כמונותרפיה במטופלים עם מיאלומה נפוצה עמידה או חוזרת שקיבלו בממוצע שישה קווי טיפול קודמים. במחקרי הרישום נצפו שיעורי תגובה כולל של כ־30%-60%, כאשר התכשיר הציע מענה משמעותי באוכלוסיית החולים המתקדמת והקשה לטיפול, עם הפוגות ממוצעות של מספר חודשים. כך, בלנטמאב ניתנה לאוכלוסיית מטופלים שנחשפו לפחות לשלוש קבוצות טיפול עיקריות במיאלומה (מעכבי פרוטאזום, אימידים ונוגדנים ל-CD38), שבהם אופציות הטיפול מוגבלות⁽³⁾. הרישום הרגולטורי המוקדם, שהתבסס על מחקרים ללא קבוצת ביקורת, היה מותנה בהשגת

תוצאות מובהקות במחקר פאזה 3, עם קבוצת ביקורת. על בסיס נתונים אלה, אושרה בלנטמאב גם בישראל ואף הוכללה בסל התרופות לטיפול בחולים בקו חמישי. אולם, ניסיון קליני שנרשם במחקר פאזה 3 (DREAMM-3)⁽⁶⁾ מצא כי בקבוצת החולים שטופלו בבלנטמאב כמונותרפיה, שיעורי ומשך התגובות היו אמנם גבוהים יותר, אך התוצאות לא הגיעו למובהקות סטטיסטית בהישרות ללא התקדמות המחלה בהשוואה לפומלידומיד ודקסמתזון. עקב תוצאות אלו, שלא עמדו במחויבויות המוקדמות, התרופה נמשכה מהשוק על ידי היצרן לפי דרישת הגופים הרגולטוריים עד להמשך מחקרים נוספים. בעקבות כך התרופה הוסרה מהמדפים גם בישראל, למעט עבור חולים ותיקים שהמשיכו לקבל טיפול זה במסגרת תכנית חמלה.

חזרתה של בלנטמאב – מחקרי 7-8 DREAMM

זמן קצר לאחר משיכת התכשיר מהמדפים התפרסמו שני מחקרי פאזה 3 שבדקו משלבים של בלנטמאב מול משלבי ביקורת מקובלים, בחולים עם הישנות מיאלומה, והראו תוצאות מבטיחות: מחקר DREAMM-7⁽⁶⁾, ניסוי קליני שלב 3, רנדומלי ופתוח, כלל 494 חולי מיאלומה נפוצה עם הישנות או עמידות לטיפול לאחר לפחות קו טיפול אחד. 51% מהחולים קיבלו קו טיפול קודם אחד, 36% קיבלו שניים עד שלושה קווי טיפול קודמים ו-12% קיבלו ארבעה קווי טיפול או יותר. 52% מהחולים היו חשופים בעבר ללנלידומיד ו-34% היו עמידים אליה, 86%-90% היו חשופים למעכבי פרוטאזום ורק 1%-2% קיבלו בעבר טיפול בדרטומומאב. המחקר השווה בין בלנטמאב מפודוטין בשילוב בורטזומיב ודקסמתזון (Bvd) לבין



זרוע הבלנטמאב נשמרה גם בחולים עם סיכון מוגבר, כולל אלה שמחלתם נשנתה בתוך זמן קצר מתחילת הטיפול (functional high risk).

בטיחות בלנטמאב מפודוטיין

בשני המחקרים⁽⁷⁻⁶⁾ השילובים המכילים בלנטמאב מפודוטיין הראו פרופיל בטיחות מקובל. שיעורי זיהומים היו דומים בין קבוצות הטיפול בשני המחקרים, עם זיהומים דרגה 3 ומעלה שהתרחשו ב-31% מהחולים ב-DREAMM-7 וב-49% ב-DREAMM-8. בוררועות בלנטמאב מפודוטיין. רעילויות המטולוגיות נפוצות דרגה 3-4 כללו תרומבוציטופניה (38%/55%) ואנמיה (10%/8%) במחקרי DREAMM-7 ו-DREAMM-8 בהתאמה, שטופלו בפרוטוקולים תומכים סטנדרטים.

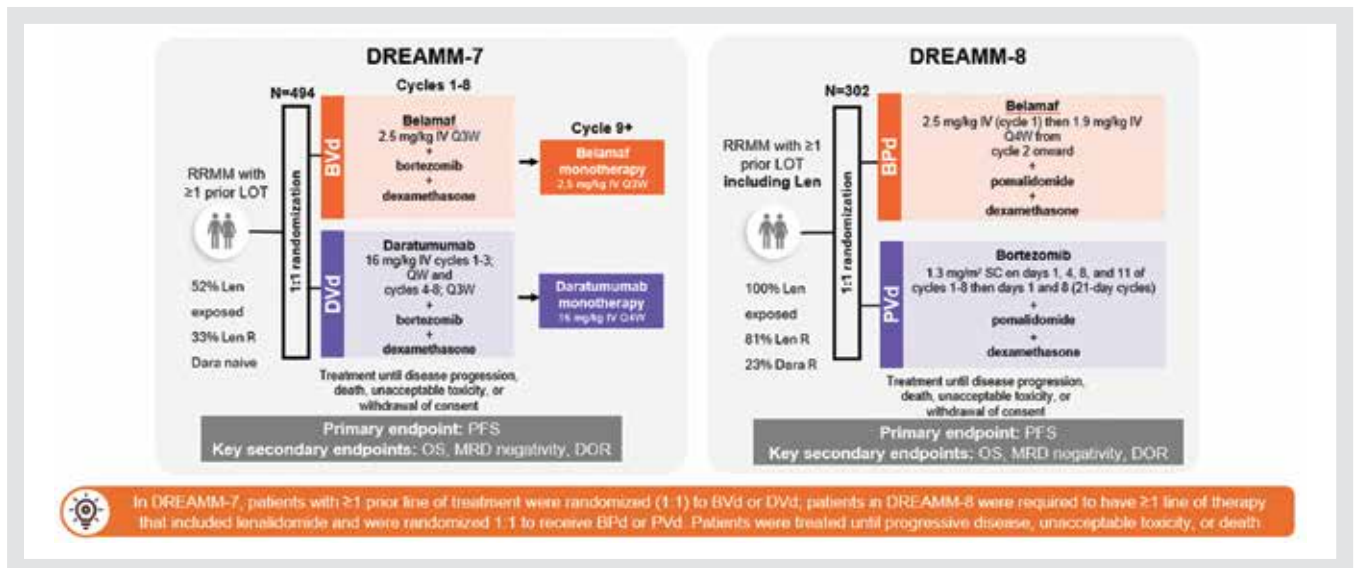
רעילות עינית בקרנית (קרטופתיה) כתוצאה משקיעת הרעלן, המאפיינת את התכשיר

אחר, 35% קיבלו שניים עד שלושה קווי טיפול. כל החולים היו חשופים בעבר ללנלירומיד עם 76%-81% שהראו עמידות ללנלירומיד, 90%-93% היו חשופים למעכבי פרוטאזום 25%-29% קיבלו בעבר נוגדנים נגד CD38. המחקר השווה בין בלנטמאב מפודוטיין, פומלירומיד ורקסמתזון (BPd) לבין פומלירומיד, בורטוזומיב ורקסמתזון (Pvd). במעקב חציוני של 21.8 חודשים, טיפול BPd הראה יתרון משמעותי בהישרדות ללא התקדמות מחלה עם הערכה ל-12 חודשים של 71% לעומת 51% ב-Pvd (יחס סיכון 0.52) ועם הציון של 32.6 לעומת 12.5 חודשים. שיעור התגובה הכללי היה 77% ב-BPd לעומת 72% ב-Pvd, תגובה עמוקה של לפחות CR הושגה ב-40% מהחולים בזרוע BPd לעומת 16% עם Pvd. 24% מהחולים בקבוצת BPd השיגו לפחות CR עם סטטוס MRD שלילי, לעומת 5% בקבוצת Pvd. יעילות

דרטוממאב, בורטוזומיב ורקסמתזון (Dvd). במעקב חציוני של 28.2 חודשים, הטיפול הראה יתרון משמעותי בהישרדות ללא התקדמות מחלה (PFS) עם הציון של 36.6 חודשים לעומת 13.4 חודשים ב-Dvd (HR 0.41). שיעור התגובה הכללי היה 83% ב-BVd לעומת 71% ב-Dvd עם לפחות CR (CR) complete response ב-35% לעומת 17% בהתאמה. 25% מהחולים בקבוצת BVd השיגו לפחות CR עם סטטוס MRD שלילי, לעומת 10% בקבוצת Dvd. בנוסף נמצא יתרון מובהק גם ב-OS עם HR $p = 0.00023$ (0.58 (0.43- 0.79) = לטובת זרוע של בלנטמאב.

מחקר DREAMM-8⁽⁷⁾, ניסוי קליני שלב 3, רנדומלי ופתוח, כלל 302 חולי מיאלומה נפוצה עם חשיפה קודמת ללנלירומיד והישנות או עמידות לטיפול לאחר לפחות קו טיפול אחד. בין החולים שנכללו, 53% קיבלו קו טיפול קודם

איור 2. תוכנית מחקרי DREAM-7 ו-DREAM-8



(frailty) שרוצים להימנע מאשפוז ושלאחר השגת תגובה לטיפול אפשר לעתים קרובות לטפל בהם במרווחים גדולים (כל שמונה ואפילו 12 שבועות) ובכך גם להגביל את הרעילות העינית ואת הצורך להגיע לבית החולים.

בלנטמאב בסל תרופות 2026 - למי ולמה?

לנוכח התוצאות המרשימות של הטיפול במיאלומה, קיימת תחרות לא פשוטה על סל התרופות למיאלומה בשנת 2026. על אף שהמחקרים הראו כי בלנטמאב יעילה בכלל אוכלוסיית החולים בקו שני ואילך, על רקע מגבלות התקציב אין מנוס ויש צורך להתמקד, ולכן החוג למיאלומה בחר בקבוצת חולים להם פרוגנוזה גרועה במיוחד וללא כל פתרון סביר כיום במסגרת הסל. מדובר בחולים המוגדרים כ"סיכון פונקציונלי מוגבר", החולים שמחלתם נשנית בתוך פרק זמן קצר (עד 18 חודש) מתחילת הטיפול או ממועד ההשתלה העצמית. זוהי אוכלוסיית חולים עם פרוגנוזה גרועה במיוחד והישרדות קצרה.

אנו מקווים כי סל התרופות לשנת 2026 ייתן מענה לחולים אלה - חולים "כשירים" ויכלול לקבל CART, ואילו החולים המבוגרים

שמתרגם גם לשיפור בהישרדות החולים. אנטיגן BCMA, שמתבטא על תאי המיאלומה, מהווה מטרה מרכזית לפיתוחים האחרונים של תכשירים למיאלומה, ביניהם CART (עם שני תכשירים רשומים, קארטיקיטי ואבקמה) ונוגדנים ביספציפיים (רשומים: טקליסטמב, אלרנטמב ולינבוסלטמב). כל אלה תכשירים אימונותרפיים עם יעילות וביטחון מבטיחות⁽⁹⁾.

היכן משתלבת בלנטמאב במתווה זה? בלנטמאב אף היא מתכווננת ל-BCMA אך במנגנון אחר, של ADC, שלו יתרונות מבחינת לוגיטיקה במתן, ללא צורך באשפוז, זמין "מהמדי" וייתכן גם עם פחות זיהומים חמורים. יתרון נוסף לעומת הביספציפיים הינו הרישום של בלנטמאב המותווה להישנויות מוקדמות יותר ובקומבינציה עם תכשירים נוספים.

הביספציפיים נכון לעכשיו רשומים לחולים triple class exposed וכישראל - לקו הרביעי. המחקרים של ביספציפיים בשילובים טרם הסתיימו ולכן הם ניתנים כיום כמונותרפיה, בעוד שמחקרי DREAM-7 ו-DREAM-8 מתאימים החל מהישנות ראשונה ותוצאות ה-PFS של 36 חודשים למיאלומה בהישנות הן מרשימות.

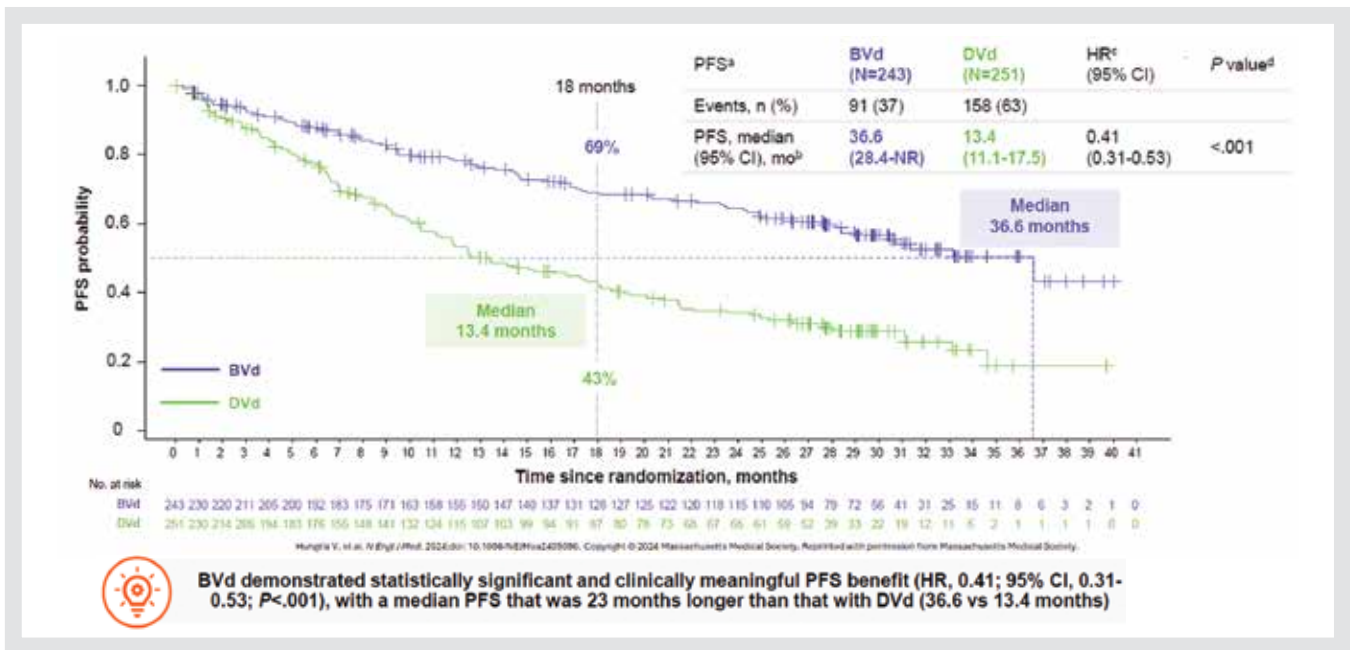
התרופה בלנטמאב נוחה במיוחד לאוכלוסיית המיאלומה המבוגרת יותר, חולים עם "שבריריות"

בלנטמאב מפורוטיין, נצפתה במרבית המטופלים (79% עד 89%). אירועים בדרגה 3-4 הופיעו ב-34% מהחולים במחקר DREAM-7 וב-43% במחקר DREAM-8. אירועים אלה התאפיינו בשיעורי החלמה גבוהים ונוהלו ביעילות באמצעות שינויי מינון בפרוטוקול, כולל דחיות טיפול והפחתת תדירות המתן. המחקרים הוכיחו כי ברוב המקרים האירועים העיניים היו הפיכים בזכות יכולת ההתחדשות של הקרנית, עם שיעורי החלמה של מעל 90% בקרב המטופלים שתועדו עם ירידה בחדות הראייה. למרות הארכת המרווחים בין המתנים, היעילות של בלנטמאב מפורוטיין נשמרה ושיעור הפסקת הטיפול עקב רעילות עינית היה נמוך יחסית - כ-9% בלבד בשני המחקרים.

בעקבות תוצאות אלו, עד כה התכשיר נרשם ב-EMA, בכריטניה, בקנדה, בשווייץ וביפן. התכשיר גם הוגש לרישום ב-FDA ולאחר דיון שמתמשך, ההחלטה צפויה בחודש אוקטובר הקרוב.

מקומה של התרופה כיום בארסנל הטיפולי העדכני למיאלומה

הטיפול במיאלומה מתקדם בקצב מסחרר, עם שיפור מתמשך ביכולת השליטה במחלה



פונקציונלי מוגבר עם הישנות מוקדמת (תוך 18 חודשים), אוכלוסיה עם פרוגנוזה גרועה במיוחד והעדר מענה טיפולי הולם במסגרת הסל, כאשר לרופא המטפל תהיה אפשרות בחירה בין CART לבין משלב בלנטמאב. בהקשר זה, בלנטמאב תיתן מענה טוב לחולים שאינם מתאימים או אינם מעוניינים ב-CART.

הכתבה בחסות חברת GSK ללא מעורבות בתכנים

היתה הפיכה ברובה וניתנת לניהול באמצעות שינויי מינון, שיעור הפסקות הטיפול מסיבה זו היה נמוך מ-10%. התרופה מציעה יתרונות בהעדר תופעות של תסמונות שחרור ציטוקינים, סיבוכים ניורולוגיים וצורך באשפוז לעומת אימונתרפיה מסוג CART ונוגדנים ביספציפיים, והיא זמינה "מהמרחף". בישראל, בשל מגבלות תקציב, התרופה מוצעת לסל 2026 עבור חולים בסיכון

השבריריים יותר, שאינם מתאימים או אינם מעוניינים ב-CART, יטופלו במשלב הכולל בלנטמאב, שהוכח יעיל גם בחולים עם הישנות מוקדמת.

סיכום

בלנטמאב מפורסו, נוגדן מצומד רעלן המכוון ל-BCMA שמתבטא על פני תאי המיאלומה, חוזרת לזירה הקלינית לאחר שנמשכה לאחרונה מהשוק בעקבות תוצאות לא מובהקות דיין במחקר DREAMM-3. שני מחקרי פאזה 3 חדשים, DREAMM-7 ו-DREAMM-8, הראו יעילות משמעותית של התרופה בשילובים תרופתיים. במחקר DREAMM-7 השילוב BvD הראה יתרון מרשים בהשרדות ללא התקדמות מחלה (PFS: 36.6 לעומת 13.4 חודשים) (HR=0.41) (איור מס' 3), וגם במחקר DREAMM-8 נצפה יתרון מובהק בהשרדות ללא התקדמות המחלה (PFS) עם חציון של 32.6 לעומת 12.5 חודשים. בשני המחקרים, לקבוצה שטופלה בבלנטמאב היה יתרון מובהק מבחינת עומק תגובת החולים שהשיגו MRD שלילי. הרעילות העינית לקרנית די שכיחה אך

ספרות:

- Lassiter G, Bergeron C, Guedry R, et al. Belantamab mafodotin to treat multiple myeloma: a comprehensive review of disease, drug efficacy and side effects. *Curr Oncol*. 2021;28(1):640-660.
- Tai YT, Mayes PA, Acharya C, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3128-3138.
- Offidani M, Corvatta L, Morè S, Olivieri A. Belantamab mafodotin for the treatment of multiple myeloma: an overview of the clinical efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2401-2415.
- Sheikh S, Serra J, Tran M, et al. Belantamab mafodotin in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Future Oncol*. 2020;16(34):2783-2798.
- Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol*. 2023;10(10):e801-e812.
- Hungria V, Robak P, Hus M, et al. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(5):393-407. DOI: 10.1056/NEJMoa2405090.
- Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, et al. Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(5):393-407. DOI: 10.1056/NEJMoa2403407.
- Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia*. 2020;34(4):985-1005.
- Zheng H, Xian H, Zhang W, et al. BCMA-targeted therapies for multiple myeloma: latest updates from 2024 ASH annual meeting. *J Hematol Oncol*. 2025;18(1):23.

ניפוקלימאב (IMAAVY): טיפול חדש למיאסטניה גראביס מפושטת עם נוגדני MusK ו־Ach חיוביים

ראיון עם ד"ר שחר שלי, מנהל המחלקה הניירולוגית, המרכז הרפואי רמב"ם, יו"ר החברה הישראלית למחלות עצב-שריר



מיאסטניה גראביס היא מחלה אוטואימונית הפוגעת בחלבונים בממברנה הפוסט־סינפטיית ב־Neuromuscular junction (NMJ) ומאופיינת על ידי חולשת שרירים פלוקטואטיבית. מיאסטניה גראביס מפושטת (gMG) מערבת שרירים הקשורים להנעת העיניים, שרירים בולבריים, שרירי שלד ואף שרירי נשימה. "למחלה", מסביר ד"ר שחר שלי, מנהל המחלקה הניירולוגית במרכז הרפואי רמב"ם, יו"ר החברה למחלות עצב־שריר בישראל, "יש מופע ביימודלי עם שכיחות גבוה יותר של נשים בתחילת שנות ה־30 לחייהן וגברים בגילאי 60-80. מרבית חולי gMG חווים חולשת שרירים, מגבלות תפקודיות ועייפות, עד כדי נכות ופגיעה קשה באיכות החיים. חולים עלולים לפתח חולשת שרירים נשימתית, המתבטאת בקוצר נשימה וקשיי נשימה, ועלולה להחמיר למשבר

מיאסטני - מצב מסכן חיים הדורש אשפוז ביחידה לטיפול נמרץ, הנשמה מכנית ממושכת והזנה דרך צינורית באף ועלול להסתיים במוות". לדבריו, "כ־15% עד 20% מהחולים עם MG יחוו לפחות משבר מיאסטני אחד בחייהם, ולעתים קרובות זה קורה במהלך השנתיים הראשונות של המחלה". חולי מיאסטניה מדווחים על מנעד של פגיעות באיכות החיים ובכלל זאת מצב מתמיד של הסתגלות, הערכה מתמדת ותמורות בכל תחומי החיים, קושי בהתמדה בטיפול, שלעיתים קרובות גורם לתת טיפול, תחושת ניתוק מאנשי מקצוע בתחום הבריאות ותחושות של חרדה, תסכול, אשמה, כעס, בדירות ודיכאון.

אילו טיפולים היו עד לאחרונה למיאסטניה?

ד"ר שלי: "הטיפול במחלה עד לאחרונה היה מבוסס על שימוש במעכבי אצטיל כולין אסטרוז

ואימונוסופרסיה כרונית שכללה סטרואידים ותרופות כדוגמת מטוטרקסט, אותיופירין, מיקופנולאט, ריטוקסימאב ו־IVIg. יש לציין כי חולים עם נוגדני MuSK מהווים תת קבוצה קשה לטיפול שבה התגובה למעכבי אצטיל כולין אסטראז ואימונוסופרסיה פחות טובה.

"מעבר לעובדה שהטיפולים האימונוסופרסיביים הם בעלי פרופיל בטיחות בעייתי - אם בגלל תופעות לוואי מרובות של שימוש כרוני בסטרואידים או דיכוי חיסוני ופגיעה כבדית, המטולוגית וכלייתית במקרה של תרופות אחרות - כ־10% מהחולים לא מגיבים לטיפול זה ויש צורך אמיתי במציאת טיפולים יעילים בעלי פרופיל בטיחות גבוה לחולי מיאסטניה מפושטת. החברה למחלות עצב־שריר, יחד עם החברה לניירואימונולוגיה, פרסמו רשמית את ההנחיות הלאומיות של הטיפול במחלה⁽¹⁾".

איזה טיפול חדש קיים עבור מיאסטניה?

"בשנים האחרונות אושרו מספר תרופות ביולוגיות חדשות, בין היתר מינהל המזון והתרופות (FDA) בארה"ב נתן אישור לשימוש את התרופה ניפוקלימאב - IMAAVY בשמה המסחרי - לטיפול במיאסטניה גראביס מפושטת באינדיקציה הרחבה ביותר לתרופות בקבוצה זו: מגיל 12 ומעלה וכן גם חולים עם נוגדני MuSK. אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר הפאזה 3, Vivacity-MG3 שממצאיו פורסמו בכתב העת The Lancet Neurology בפברואר השנה⁽²⁾ ועל ממצאיו של מחקר בילדים ובני נוער, ה־VIBRANCE⁽³⁾".



תמונה 1. חולשת שרירים במחלת מיאסטניה גראביס. אילוסטרציה: שאטרסטוק

מהו מנגנון הפעולה של התרופה?

ניפוקלימאב הוא היחיד מקבוצה זו שהוא נוגדן אנזימי לחלוטין, אימונוגלובולין מסוג IgG חד שבטי ממוקד. הוא נקשר באופן סלקטיבי ועם אפיניות גבוהה ל-FcRn, חלבון מפתח בשפעול של מערכת החיסון. על ידי הקישור ל-FcRn הוא מעכב באופן תחרותי את היווצרותם של קומפלקסים FcRn-IgG ובכך הוא חוסם את מיחזור נוגדני IgG, מה שמוביל לירידה ברמות IgG במחזור הדם, כולל נוגדנים עצמיים פתוגניים. מנגנון זה מקצר את זמן מחצית החיים של IgG ומקצר את משך הישארותם במחזור הדם. הקישור הסלקטיבי והספציפי של ניפוקלימאב ל-FcRn חוסם את מיחזור IgG מבלי להשפיע על ייצור IgG, חילוף החומרים של אימונוגלובולינים אחרים ותפקוד חייוני של מערכת החיסון ההומורלית והתאית, כך שלא נגרם דיכוי חיסוני משמעותי למטופל.

כיצד ניתנת התרופה?

התרופה ניתנת בעירוי תוך-ורידי קצר עם מנת העמסה (30 דקות) ומנת אחזקה פעם בשבועיים (15 דקות). מעניין לציין כי הפעם הראשונה שהתרופה ניתנה בעולם בשימוש קליני היתה לחולה שמטופל במוסדרו.

מה הם ממצאי היעילות והבטיחות שתמכו באישור התרופה?

הממצאים ממחקר ה-Vivacity-MG3 הדגימו את יעילות ובטיחות הטיפול עם ניפוקלימאב בחולי gMG בגילאי 18 שנים ומעלה. זהו המחקר הראשון של מנגנון טיפולי זה שבחן מתן עקבי של הטיפול לאורך זמן - חצי שנה, עם זמן מעקב ב-open label extension. במחקר זה ניפוקלימאב ניתנה כתוספת לטיפול סטנדרטי, בהשוואה לפלצבו כתוספת לטיפול סטנדרטי, בחולי gMG בוגרים שמחלתם אינה נשלטת במידה מספקת בטיפולים הסטנדרטיים. התוצאה העיקרית שנבדקה היה שינוי בציון מדד MG-ADL לאורך 24 שבועות מעקב. מדד זה מעריך את ההשפעה של מיאסטיניה על תפקוד יומיומי. תוצאות המחקר הדגימו כי טיפול עם ניפוקלימאב (בתוספת לטיפול סטנדרטי) הביא לירידה מובהקת סטטיסטית ומשמעותית קלינית

של 4.7 נקודות בציון MG-ADL מנקודת הבסיס ועד שבועות 22, 23 ו-24 לטיפול, לעומת 3.25 בקבוצת הביקורת (הבדל בין הזרועות: -1.45; p=0.0024).

בנוסף, ניפוקלימאב הובילה להפחתה מהירה ומתמשכת ברמות IgG בסרום: חציון שיעור הירידה ברמות IgG לאחר מנת ההעמסה (שבוע 2) היה 74.6% וחציון שיעור הירידה ב-IgG בשבוע 24 היה 68.8%. גם בהיבט תוצאים נוספים הודגם כי הטיפול עם ניפוקלימאב מוביל לשיפור גדול יותר לעומת אינבו במרד QMG (מרד אשר מכמת את חומרת המחלה לאחר בדיקת רופא).

מעבר ליעילות המהירה של ניפוקלימאב הודגם כי התגובה לטיפול מתמשכת וכי שיעור המטופלים בהם הושגה תגובה מתמשכת לטיפול (משבוע 4 עד שבוע 24) יותר מהוכפל בזרוע ההתערבות, בהשוואה לזרוע הפלצבו (55.8% לעומת 26.3%).

בהיבט בטיחות, פרופיל הבטיחות של ניפוקלימאב היה גבוה והטיפול נסבל היטב. נצפה שיעור זהה של חולים בזרועות ניפוקלימאב ופלצבו שחוו לפחות תופעת לוואי אחת (81.6% בהשוואה ל-82.7% בהתאמה). רוב תופעות הלוואי היו קלות עד בינוניות. תופעות לוואי עיקריות עיקריות כוללות זיהומי דרכי נשימה עליונות, כיווצי שרירים, בצקת היקפית, רגישות יתר, שלשולים וסחרחורת. שיעור תופעות לוואי חמורות היה נמוך יותר מספרית בזרוע הניפוקלימאב לעומת זרוע הפלצבו: 9% מהמטופלים בזרוע ניפוקלימאב ו-14% מהמטופלים בזרוע הפלצבו. כמו כן, לא היתה עלייה משמעותית בשיעור הזיהומים בקבוצת מחקר של ניפוקלימאב.

עוד בהיבט בטיחות, לניפוקלימאב מספר יתרונות בולטים: הוא הנוגדן האנזימי היחיד הנקשר ל-FcRn, עובדה התורמת לבטיחותו. הנוגדן אינו עובר שלייה ובטיחותו נבדקה במחקרי פאזה 3 בהריון במחלות המוליטיות של העובר. ממצאי מחקר ה-VIBRANCE תמכו ביעילות ובטיחות הטיפול בחולים מתבגרים בגילאי 12-18, וזהו המעקב FcRn היחיד שמאפשר לקבוצת חולים זו.

לאחרונה פורסמו ממצאי שלב ההארכה של מחקר ה-Vivacity-3MG⁽⁴⁾ ובו כלל החולים שסיימו את החלק הראשון במחקר החלו לקבל ניפוקלימאב. במחקר הודגם כי גם בתום 84 שבועות מעקב בחולים שקיבלו ניפוקלימאב מלכתחילה היה שיפור גדול יותר בסולם MG-ADL, המשך הפחתה משמעותית של רמות הנוגדנים לעומת קבוצת האינבו ולא הודגמו בעיות בטיחות חדשות. בכנס ה-European Academy of Neurology⁽⁵⁾ שהתקיים בחודש יוני השנה בהלסינקי הוצגו ממצאיו של מחקר אשר השווה (בהשוואה לא ישירה) בין ניפוקלימאב לבין נוגדי FcRn אחרים⁽⁶⁾. במחקר הודגם כי ניפוקלימאב הובילה לשיפור מצטבר גדול יותר בסולם MG-ADL לעומת רונווליקסימאב ואפגריטיג'ימור, עם יעילות גבוהה במספר נקודות זמן שנבחנו לאורך המחקר והתגובה לניפוקלימאב היתה מהירה והתרחשה כבר בשבוע 1 לאחר תחילת הטיפול. ד"ר שלי מסכם: "ניפוקלימאב מהווה אפשרות טיפולית נוספת מבטיחה בחולי gMG, חולים אשר חווים פגיעה קשה באיכות החיים ולעתים מחלתם אינה מגיבה לטיפולים שנמצאים בסל התרופות כיום. לניפוקלימאב יתרונות ייחודיים בהשוואה לטיפולים הקיימים כיום ואני סבור שהוספת התרופה לסל התרופות תטיב משמעותית עם אוכלוסיית חולים זו."

ספרות:

1. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864251361607>
2. [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(24\)00498-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(24)00498-8/abstract)
3. <https://www.mdacconferrence.org/abstract-library/safety-and-effectiveness-of-nipocalimab-in-adolescent-participants-in-the-open-label-phase-2-3-vibrance-mg-clinical-study/>
4. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-highlights-new-data-that-showcase-the-strength-of-nipocalimab-demonstrating-long-term-sustained-disease-control-in-adults-living-with-generalized-myasthenia-gravis-gmg>
5. Saiju Jacob, Mahmoud Hashim, Brian Hutton, Kavita Gandhi, Rafal Slowik, Christopher Drudge, Antoine C El Khoury, Maria Ait-Tihyaty, Mi Jun Keng, Xiwu Lin, Sumeet Singh, Nils Erik Gilhus - Comparative Efficacy of Nipocalimab and Other FcRn Blocker Therapies in Generalized Myasthenia Gravis

הכתבה בחסות J-C Health Care Ltd, חברת Johnson & Johnson Israel

טיפול ב־ALS עם מוטציית SOD1

ראיון עם ד"ר תהאני שיחי סקר, מומחית בניירולוגיה, רופאה בכירה ביחידה למחלות עצב-שריר, המערך הניירולוגי, המרכז הרפואי איכילוב



טרשת אמיטרופית צידית, ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis), היא מחלה נירודגנרטיבית 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 ובבליעה, 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. 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 איש. כל שנה מאובחנים שני חולים לכל 100,000 איש, והיינו 150-200 חולים חדשים בישראל מדי שנה. "ברוב החולים האטיולוגיה של המחלה אינה ברורה, אומרת ד"ר תהאני שיחי סקר, מומחית בניירולוגיה, רופאה בכירה ביחידה למחלות עצבי-שריר במרכז הרפואי איכילוב. "אך בכ-10% מהחולים יש בן משפחה עם ALS ובעוד 15% ישנו פגם גנטי בריאיתור למרות שאין בני משפחה עם המחלה. שיעורים אלה גבוהים ממה שהיה ידוע בעבר בנוגע להורשה של ALS אך גם היום, עדיין לא זוהו כל הגנים הגורמים ל־ALS.

"ל-2% מכלל חולי ה־ALS קיימת מוטצייה ב־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, זוהו מעל 200 מוטציות בגן זה, חלקן גורמות למחלה חריפה וחלקן למחלה מתונה יותר. עיכוב האבחון של ALS נפוץ ועומד על כ־7-22 חודשים."

האם יש טיפולים ל־ALS המשנים מהלך מחלה?

"עד לאחרונה הטיפול ב־ALS היה טיפול מולטי־דיסציפלינרי תומך ולא היה טיפול המשנה באופן משמעותי את מהלך המחלה. למרות שהטיפול התומך מקל על תסמינים כדוגמת ריוח, כאבים, עייפות וקוצר נשימה, הפרוגנוזה של חולים עם ALS עודנה עגומה. כיום המחלה היא חשוכת מרפא.

"עם זאת, בשנים האחרונות נעשים נסיונות רבים לפתח תרופות התוקפות פגם גנטי ספציפי. לפני מספר שנים פותחה לראשונה טופרסן (Tofersen), תרופה ממשפחת ה־antisense oligonucleotides (ASO) שפועלת כנגד חלבון SOD1 הפתולוגי. התרופה 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 הבדלים קליניים משמעותיים, רמות חלבון SOD1 הטוקסי ושל הניירופילמנטים (סמנים של מחלה פעילה במחלות נירודגנרטיביות) בקבוצת התרופה

הפעילה ירדו באופן מובהק לעומת קבוצת הביקורת.

"לאחר חצי השנה הראשונה של המחקר, כלל החולים קיבלו את הטיפול למשך שנה וחצי נוספות והודגם כי קצב ההידרדרות התפקודית של החולים ירד בצורה משמעותית בסולם ה־ALSFRS-R ונצפתה האטה בהידרדרות של היכולת הנשימתית. יתרה מכך, הודגם כי בחולים אשר קיבלו את הטיפול מתחילת המחקר התוצאים היו טובים מבאלה שהחלו את הטיפול לאחר חצי שנה.

"באופן מעניין, במחקר דווח כי בחלק מהחולים נצפה אף שיפור תפקודי קטן, ממצא מפתיע לאור העובדה שאנו סבורים כיום שתאי עצב אינם עוברים ר־גנרציה משמעותית. ניתן להסביר את הממצא בכך שכנראה קיימים תאי עצב שעדיין לא נהרסו לחלוטין, אלא רק פגועים. "לאור תוצאות חיוביות ומשמעותיות אלו, התרופה אושרה על ידי ה־FDA באפריל 2023 ועל ידי ה־EMA במאי 2024. ה־EAN (האקדמיה האירופאית לניירולוגיה) 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⁾ [++]."

האם מאז אישור התרופה התפרסמו מחקרים נוספים אשר בחנו את השימוש בה?

"בהחלט. מאז המחקר שממצאיו התפרסמו ב־NEJM התפרסמו מספר מחקרי עולם אמיתי אשר הדגימו את היעילות והבטיחות של Tofersen:

"במחקר רבי־מרכזי שנערך בגרמניה⁽³⁾ קיבלו 24 מטופלים Tofersen במסגרת תכנית הנגשה. זמן המעקב אחרי המטופלים היה 12 חודשים ונמצא כי קצב הירידה הממוצע בסולם



”מבין שישה מטופלים עם Tofersen, ארבעה ממשיכים לתפקד בקהילה. לא נתקלנו בתופעות לוואי משמעותיות במהלך הטיפול. לאחרונה, אחת המטופלות שיתפה אותי כי לראשונה מזה זמן רב הצליחה להכניס כלים למדיח, דבר אשר גרם לה להתרגשות רבה. למרבה הצער, עד כה התרופה היתה זמינה במסגרת הנגשה מוקדמת בלבד, דבר שמקשה משמעותית על השגתה.”

לסיכום, אומרת ד”ר שיח’ סקר, ”התרופה Tofersen מציעה טיפול מוכווון גנטית לחולי ALS עם SOD1, אוכלוסיית חולים שעד לאחרונה היתה ללא כל טיפול משנה מהלך מחלה ועם פרוגנוזה עגומה. הטיפול מהווה פריצת דרך ויש חשיבות רבה להתחיל אותו מוקדם על מנת להשיג האטה מיטבית בהירדררות מוטורית והתקדמות מחלה, ובכלל זה כשל נשימתי ומוות. אנו עדים לפוטנציאל ההשפעה הטיפולית לטובה על פרמטרים אלה. בהתחשב באישור ה-FDA והמלצות כטיפול בהנחיות ה-EAN, כמו גם נתונים קליניים לאחר שלוש שנים – יש לוודא שהטיפול יכלל בסל שירותי הבריאות לשנת 2026 כדי להבטיח נגישות טיפולית למטופלי ALS עם מוטציה ב-”SOD1.”

הכתבה נחסות חברת מדיסון ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף ליעוץ 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. Wiesenfarth, Maximilian, et al. "Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a "real-world" setting—a 12-month multicenter cohort study from the German early access program." EClinicalMedicine 69 (2024).
4. Meyer, Thomas, 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 70.3 (2024): 333-345.
5. Sabatelli, Mario, et al. "Long-term treatment of SOD1 ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients." Journal of Neurology 271.8 (2024): 5177-5186.
6. Smith, Sean E., et al. "Tofersen treatment leads to sustained stabilization of disease in SOD1 ALS in a "real-world" setting." Annals of Clinical and Translational Neurology 12.2 (2025): 311-319.

ו-MRC. בתשעה מהחולים תסמיני המחלה היו יציבים או אף השתפרו. בהיבט בטיחות, הטיפול נסבל היטב ובשני חולים היו אירועי רדיקולטיס שטופלו בהצלחה עם סטרואידים. ”במחקר שנערך בארה”ב⁽⁶⁾ במרכז רפואי אחד בהשתתפות שבעה מטופלים עם 12 חודשי מעקב, הודגמה ירידה של 58% ברמות נורופילמנטים, עלייה מרשימה של נקודות בסולם ALSFRS-R ושיפור של 5.13 נקודות בתפקוד מוטורי שהוערך על ידי סולם FIM motor score.”

האם יש בארץ ניסיון בטיפול עם התרופה?

”בהחלט. במסגרת המרפאה שלנו מטופלים כיום שישה מטופלים עם Tofersen. גם מנסיוננו, אנו רואים שברוב המטופלים יש התייצבות או שיפור במדרג ALSFRS-R. שתיים מהמטופלות שלנו השיגו שיפור בתפקוד הגפיים העליונות, שאפשר להן לחזור לשגרת חיים סדירה יותר מזו שהיתה להן טרם תחילת הטיפול. חשוב ליזכור כי רבים מהמטופלים הם צעירים, ושגרת חייהם – כולל חייהם האישיים והתעסוקתיים – נפגעת במידה ניכרת. שימור תפקוד והחזרתו מהווים יעד טיפולי מרכזי עבורם.”

ALSFRS-R, סולם המודד תפקוד בחולי ALS, היה 0.11 נקודות בלבד (ציוני ALSFRS-R גבוהים מבטאים תפקוד טוב יותר), ירידה קטנה באופן משמעותי מהמצופה בחולי ALS. בנוסף, היתה ירידה של כ-50% בניורופילמנטים הן בסרום והן בנוזל חוט השדרה. בטיחות הטיפול היתה טובה מאוד, עם שני אירועים בלבד של תופעות לוואי קשות של מיילורדיקולטיס אשר חלפו – באחד מהם לאחר טיפול אימנומודולטורי ובשני התופעה חלפה מאליה.

”מחקר רב מרכזי נוסף⁽⁴⁾ נערך בגרמניה בהשתתפות חמישה מרכזים רפואיים וזמן מעקב של 18 חודשים. במחקר זה הודגם שלא רק שהיתה האטה בהתקדמות ה-ALS במשתתפי המחקר, אלא שבשבעה מתוכם אף היה שיפור בסולם ALSFRS-R, כאשר בשאר המשתתפים המחלה היתה יציבה. רמות הנורופילמנטים ירדו במוצע ב-58% והמטופלים דיווחו על שביעות רצון גבוהה מהטיפול.”

”בהיבט מעקב ממושך יותר משנה⁽⁵⁾, בשנת 2024 פורסמו ממצאיו של מחקר שנערך באיטליה בהשתתפות 17 מטופלי ALS-SOD1 עם משך טיפול של לפחות 48 שבועות, וזמן מעקב חציוני של 84 שבועות. תוצאות המחקר הדגימו הפחתה בהתקדמות מחלה לפי סולמות ALSFRS-R

Amvuttra (Vutrisiran) לטיפול בעמילואידוזיס טרנסתירטין לבני (ATTR-CM)

ראיון עם פרופ' רביע עאסלה, מנהל היחידה לאי ספיקת לב והמרכז לחקר הלב, המרכז הרפואי הדסה



עמילואידוזיס טרנסתירטין לבני, ATTR-CM (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy) היא מחלה הנוצרת כתוצאה מתהליך פתולוגי של קיפול שגוי של חלבון הטרנסתירטין, transthyretin, השוקע ברקמות הגוף כסיבי עמילואיד בלתי מסיסים. חלבון זה במצבו התקין מופרש מהכבד אל מחזור הדם ופועל כנשא של ויטמין A וטירוקסין אך פעילותו איננה חיונית לפעולתם של חומרים אלה. "במצבו הפיזיולוגי, חלבון ה-TTR מיוצר בעיקר בכבד ומופיע בדם כמכנה טרמר יציב", מסביר פרופ' רביע עאסלה, מנהל היחידה לאי ספיקת לב והמרכז לחקר הלב במרכז הרפואי הדסה בירושלים.

"בתהליך הפתולוגי של עמילואידוזיס מסוג ATTR, המכנה הטטרמרי מתפרק לתת יחידות מונומריות שאינן יציבות, אשר נוטות להתקפל באופן שגוי. מבנים אלה מתארגנים מחדש כסיבי עמילואיד השוקעים ברקמות שונות. כאשר הצטברות הסיבים מתרחשת במיוקרד (שריר הלב), היא מובילה לפגיעה מבנית ותפקודית בלב המתבטאת בקרדיומיופתיה עמילואידית - transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM). מצב זה מאופיין בהתקדמות הדרגתית של אי ספיקת לב ובהפרעות הולכה, אשר גורמות להחמרה קלינית ולתמותה מוגברת.

"המחלה יכולה להופיע בשתי תצורות עיקריות: תורשתית - (hATTR) hereditary, הנגרמת כתוצאה ממוטציה בגן TTR, או ספורדית wild type (wtATTR), המופיעה לרוב בגיל המבוגר ללא רקע גנטי, כאשר כ-75% מהחולים הם עם מחלה ספורדית. המחלה נפוצה יותר בגברים (כ-90% מהחולים) ומספר החולים

העולמי עומד על 240-340 אלף, אך ייתכן שיש תת אבחון בקרב נשים. כמו כן, המורעות למחלה עולה בשנים האחרונות וייתכן שבשנים הקרובות נראה עלייה בהימצאות המחלה. מעבר למעורבות הלבבית, למחלה יש נטייה לערב גידים ועצבים⁽⁴⁻¹⁾.

מה הם תסמיני המחלה וכיצד מאבחנים אותה?

"מבחינה קלינית, המחלה מתייצגת לעתים קרובות כאי ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור (HFpEF), עיבוי שריר הלב, הפרעות הולכה, אריתמיות (בעיקר פרפור עליות) עד כדי Sudden cardiac death. בנוסף, המטופלים יכולים להתייצג עם תסמינים דמויי תסמונת תעלה קרפליית דו צדדית, קרע של גיד הבייספס וסטנוזיס ספינלי, שבהרבה מקרים מקדימים בהרבה שנים את ההתייצגות הקרדיאלית. "ניתן להגיע לאבחנה באמצעות אקו-לב אשר מודגים מעורבות בזלית יותר משמעותית מאפיקלית (ניתן לאבחן זאת ע"י בדיקת סטריינ'אקו אשר ידגים תבנית cherry-on-top, מיפוי לב ייעודי (מיפוי פירופוספט או DPD), MRI לב, בדיקות דם לשלילת עמילואידוזיס מסוג AL ולעתים רחוקות יש צורך בביצוע ביופסיה מיוקרדאלית".

אילו טיפולים קיימים כיום עבור ATTR-CM ומה הן המגבלות שלהם?

"הטיפול היחיד המשנה את מהלך המחלה וקיים כיום הוא התרופה Tafamidis. Tafamidis גורמת לייצוב של חלבון ה-ATTR ומונעת פירוק שלו למונומרים. התרופה מאושרת לחולי ATTR-CM עם אי ספיקת לב וסטטוס תפקודי NYHA2-3. התרופה אושרה על בסיס ממצאי

של מחקר ה-ATTR-ACT שהרגים כי היא הובילה לירידה בתמותה כוללת ובאירועים קרדיוסקולריים מאג'וריים בנוסף להאטה בירידה של רמה תפקודית. עם זאת, התרופה אינה פועלת כנגד משקעי העמילואיד שכבר הצטברו והיתרון שלה על פני פלצבו בהיבט שרירות ואירועים קרדיוסקולריים הודגם רק לאחר כשנה של טיפול⁽⁵⁾.

איזה טיפול חדש קיים עבור ATTR-CM?
"לאחרונה פורסמו ממצאים מחקריים התומכים בשימוש בתרופה Vutrisiran כטיפול ב-ATTR-CM. Vutrisiran היא תרופה המבוססת על הפרעה ל-RNA בתאי הכבד המקודד לחלבון ה-TTR ובכך היא מונעת ייצור של החלבון ולמעשה פועלת בשלב מוקדם יותר בתהליך הפתוגני לעומת Tafamidis. התרופה מבוססת על מולקולת RNA די-גריילית מסוג small interfering RNA (siRNA). מולקולה זו מצומדת קוולנטית לליגנד ייחודי המכיל שיריגים של N אצטיל גלקטוזאמיני (GalNAc) אשר עוזר בהכוונת התרופה ספציפית לתאי הכבד, שהינו האיבר שמייצר את חלבון ה-TTR. בשל יציבותה המטבולית, לתרופה פרופיל פרמקוקינטי ממושך המאפשר מתן תת עורי אחת לשלושה חודשים בלבד (ארבע זריקות בשנה)⁽⁶⁾.

על בסיס אילו ממצאים מחקריים אושרה Vutrisiran לטיפול ב-ATTR-CM?

"התרופה אושרה על בסיס ממצאי של מחקר HELIOS-B שפורסמו בשנת 2024 בכתב העת New England Journal of Medicine. מחקר זה היה ניסוי קליני מתקדם בפאזה שלישית, שנערך במספר מרכזים, בינלאומי, כפול סמיות,

בהשתתפות 655 חולי ATTR-CM. במסגרת המחקר, המשתתפים חולקו באופן אקראי ביחס של 1:1 לשתי זרועות טיפול. קבוצה אחת קיבלה Vutrisiran במינון 25 מ"ג בהזרקה תת עורית אחת כל 12 שבועות והזרוע השנייה קיבלה פלצבו. תקופת ההתערבות נמשכה 36 חודשים ובמהלכה נבחנו הן היעילות והן פרופיל הבטיחות של התרופה. עם סיום שלב זה, כלל המשתתפים עברו למחקר המשך בתווית פתוחה, שבו קיבלו טיפול פעיל ב-Vutrisiran למשך 24 חודשים נוספים.

"על מנת לשקף ולייצג את אוכלוסיית ATTR-CM בעולם האמיתי בעת המחקר, המטופלים הורשו להמשיך בטיפול רקע לפי שיקול קליני, כאשר 40% מהם קיבלו טיפול מקביל במייצב TTR (Tafamidis). האנליזה בוצעה על כלל משתתפי המחקר, וחלק מהאנליזות בוצעו על תת קבוצה של מטופלים שלא קיבלו טיפול במייצב TTR, לצורך הערכת ההשפעה של Vutrisiran כטיפול יחיד (קבוצת המונותרפיה).

"תוצאות המחקר הרגימו כי הטיפול ב-Vutrisiran הפחית באופן מובהק את הסיכון לתחלואה ולתמותה בהשוואה לפלצבו. נביתוח

נקודת התוצא המשולבת – תמותה מכל סיבה והישנות אירועים קרדיוסקולריים – נצפתה ירידה של 28% בסיכון היחסי בקרב מטופלים שקיבלו Vutrisiran (HR=0.72, p=0.01). יתרה מכך, בקרב תת האוכלוסייה שלא קיבלה טיפול רקע במייצב TTR (Tafamidis) ההשפעה היתה אף משמעותית יותר, עם הפחתה של 33% בסיכון לאירועים אלה.

"ההשפעה ארוכת הטווח של Vutrisiran על שיעורי התמותה נבחנו במשך 42 חודשים. התוצאות הצביעו על ירידה מובהקת של 35% בסיכון לתמותה בקרב מטופלים שקיבלו את התרופה, בהשוואה לקבוצת הפלצבו. שיעור התמותה בקבוצת ההתערבות עמד על 18.4% לעומת 25.9% בקבוצת הביקורת, עם HR=0.65.

"לאחר 30 חודשי מעקב, נצפתה במחקר הבדלה ברורה במדדי עומס לבבי: רמות NT-proBNP עלו ב-51.6% בקרב מטופלי הפלצבו, לעומת עלייה מינימלית של 9% בלבד בחולים שקיבלו Vutrisiran. בהיבט תסמיני אי ספיקת לב הודגם כי Vutrisiran עדיפה על פלצבו: לאחר 30 חודשי מחקר באוכלוסייה הכללית ב-HELIOS B, 68% מהמטופלים

ב-Vutrisiran שמרו על מצבם התפקודי הקרדיאלי או אף הציגו שיפור, בהתאם לסיווג התפקודי של New York Heart Association (NYHA) Functional Classification, לעומת 61% בקבוצת הפלצבו (p=0.02).

"גם מבחינה תפקודית Vutrisiran הובילה ליתרון על פני פלצבו: במבחן הליכה של שש דקות (6MWT) נצפתה ירידה מתונה יותר ביכולת ההליכה לעומת הבסיס במטופלים שקיבלו Vutrisiran בהשוואה לקבוצת הפלצבו. הפער הממוצע בין הקבוצות עמד על 26.5 מטרים לטובת Vutrisiran (p<0.001).

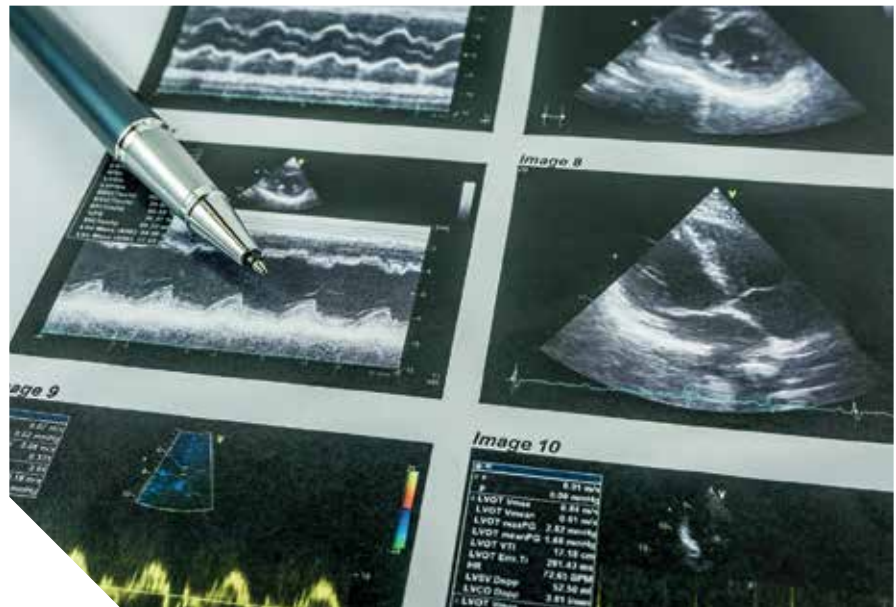
"המחקר עמד בכל עשרת היעדים שהוגדרו והראה פער משמעותי ומובהק בין זרוע המחקר לזרוע הפלצבו, וזאת על אף שהחולים במחקר זה אובחנו מוקדם יותר והיו 'בריאים' יותר לעומת מחקרים קודמים שנעשו בתחום, וכן הורשו להשתמש בתרופה אחרת שמטרתה לטפל ב-ATTR-CM – נתון שבררך כלל מקשה על הוכחת המובהקות ועמידה ביעדים".⁽⁷⁾

האם קיימים עוד מחקרים שבחנו את השימוש בתרופה בחולי ATTR-CM?

"במחקר פוסט הוק של מחקר ב-HELIOS-B, החוקרים בדקו את שיעור ההחמרה באי ספיקת לב בקרב משתתפי המחקר. החמרה הוגדרה כתחילת טיפול משתן חדש או עלייה במינון משתנים קיימים למשך שבועה ימים לפחות. במהלך תקופת מעקב של 36 חודשים, נמצא כי Vutrisiran הפחיתה את שיעור האירועים הקשורים להחמרה באי ספיקת לב: 43.9% מהמטופלים בזרוע הטיפול חוו החמרה, לעומת 54.3% בקבוצת הפלצבו, (p=0.0092)⁽⁸⁾.

"בתת אנליזה נוספת בדקו את השפעת Vutrisiran על סמני לב NT-proBNP וטרופונין I, שהינם סמנים פרוגנוסטיים חשובים במחלה ורמה גבוהה שלהם מקושרת לתמותה ולאירועים קרדיוסקולריים. נמצא כי בכלל משתתפי המחקר היתה התייצבות ואף ירידה בסמנים אלה בעקבות הטיפול ב-Vutrisiran, לעומת עלייה שנצפתה בקבוצת הפלצבו בפער של 32%. באוכלוסיית המונותרפיה הפערים היו אף יותר משמעותיים: ירידה של 43%

תמונה 1. תוצאות בדיקת אקו לב לאבחון, אילוסטרציה: שאטרסטוק



להכניס את Vutrisiran לסל התרופות כטיפול בחולי קרדימיופתיה מורשת או מזן הבר של ATTR-CM (שאינה תורשתית) במטופלים מבוגרים על מנת להוריד תמותה ואשפוזים כתוצאה מאירועים קרדיוסקולריים. ייתכן כי בעתיד נרצה אף לשלב בין שתי התרופות (תרופה המעכבת ייצור של החלבון עם מייצב של TTR) על מנת להשיג תוצאים מיטביים. כיום, לאור המכשול הכלכלי בשילוב שתי תרופות יקרות, אנו זקוקים למחקרים נוספים על מנת לבחון האם שילוב זה הינו COST EFFECTIVE עבור מטופלים עם ATTR-CM.”

הכתבה בחסות חברת מדיסון פארמה, ללא מעורבות בתכנים, אינו מהווה תחליף ליעוץ רפואי

האם התרופה בטוחה ומהן תופעות הלוואי?

”התרופה בטוחה עם אחוזים דומים של תופעות לוואי כולל שיעורי serious adverse SAE (events) דומים בין זרוע המחקר לזרוע הפלצבו. תיתכן תגובה מקומית באזור הזריקה אבל פרופיל הבטיחות של התרופה גבוה על פי מחקר HELIOS-B”⁽⁷⁾.

האם לדעתך יש מקום להכניס את התרופה לסל התרופות הקרוב?

”לאור הממצאים המרשימים של מחקר HELIOS-B והעובדה כי Vutrisiran פועלת במנגנון שונה מהתרופה היחידה שקיימת כיום עבור ATTR-CM, אני סבור כי יש מקום

עבור NT-proBNP ו-45% עבור טרופונין I ביחס לקבוצת הפלצבו”⁽⁹⁾. עוד הודגם כי מדדים אקוקרדיוגרפיים מבניים כגון עובי דופן ומסת חדר שמאל, ותפקודיים כגון תפקוד סיסטולי וריאסטולי, השתפרו בכלל משתתפי המחקר שטופלו ב-Vutrisiran לעומת פלצבו. השיפור היה זהה או גדול יותר באוכלוסיית המונותרפיה”⁽¹⁰⁾.

”במחקר השוואתי שפורסם לאחרונה בכתב העת Heart Failure Reviews נבחנה ההשפעה של שלושה טיפולים משני מהלך מחלה ב-Tafamidis, Acoramidis – ATTR-CM ו-Vutrisiran – על הישרדות המטופלים, תוך השוואה לשיעורי תמותה טבעיים באוכלוסיה הכללית בגיל דומה. אף שהמחקרים הקליניים שבחנו את התרופות הללו נבדלו זה מזה בעיצובם ובשיטות הניתוח הסטטיסטי, התמונה הכללית שצפה מהשוואה זו מצביעה על יתרון הישרדותי מובהק לטיפולים התרופתיים בהשוואה לפלצבו. בפרט, הטיפול התרופתי עם Vutrisiran הרגים שיעורי תמותה הקרובים לאלה הנצפים באוכלוסיה בריאה בגיל דומה ובפער ניכר מקבוצת הפלצבו, מה שמעיד על פוטנציאל משמעותי לשיפור הפרוגנוזה. חשוב לציין, שהחולים שנכללו במחקר שבדק את התרופה Vutrisiran היו חולים פחות קשים ובשלב מחלה מוקדמים יותר יחסית למחקרים שבדקו את התרופות האחרות, לכן שיעורי התמותה בקבוצת הפלצבו היו גם נמוכים יותר”⁽¹¹⁾.

ספרות:

- Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-2891.
- Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, et al. ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: cardiooncology state-of-the-art review. JACC CardioOncol. 2021;3(4):488-505.
- Lindmark K, Pilebro B, Sundstrom T, Lindqvist P. Prevalence of wild type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. ESC Heart Fail. 2021;8(1):745-749.
- Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2019;140(1):16-26.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018;379:1007-16.
- Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of transthyretin targeting N-acetylgalactosamine-small interfering ribonucleic acid conjugate, vutrisiran, in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):372-382.
- Fontana M, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392(1):33-44.
- Fontana M, et al. Outpatient Worsening Heart Failure in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy in the HELIOS-B Trial. J Am Coll Cardiol. 2025 Feb 25;85(7):753-761.
- Maurer MS et al. Impact of Vutrisiran on Cardiac Biomarkers in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy From HELIOS-B. J Am Coll Cardiol. 2025 Aug 12;86(6):459-475.
- Jering, K.S et al. Effects of vutrisiran on cardiac structure and function in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy: secondary outcomes of the HELIOS-B trial. Nat Med (2025).
- Girard AA, Sperry BW. Contextualizing the results of HELIOS-B in the broader landscape of clinical trials for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev. 2025 Jan;30(1):69-73.

רגליים יבשות, אדומות ומגורות?

כוחו של הטבע, מועשר באוזון - להרגעה עמוקה של העור

OZONE OIL

שמן אוזון לעור הרגליים ולציפורניים

שמן אוזון $ASTRO_3$ מבוסס על שמן זית אורגני טהור שהועשר בחמצן פעיל, ומשלב שמני טיפול טבעיים: עץ התה, ארגן ואבוקדו - לנוסחה עדינה, עשירה ומשקמת לעור.

**פותח
בישראל**

מיוצר בתקן
איכות
בינלאומי

מאושר לשימוש על ידי אגודת
הסוכרת הישראלית



מרגיע ומסייע בשיפור מראה העור
המגורה, עם תחושת רכות ורעננות



מותאם במיוחד לעור יבש,
סדוק או מגורה



טיפול באופאדסיטיניב (Upadacitinib) בדלקת עורקים של תאי ענק (GCA)

פרופ' ארי פולצ'ק, מנהל המכון הראומטולוגי, המרכז הרפואי בילינסון



דלקת עורקים של תאי ענק (Giant Cell Arteritis, GCA) היא הווסקוליטיס השכיחה ביותר במבוגרים מעל גיל 50, עם שכיחות עולמית מוערכת של כ-51 חולים ל-100,000 איש מעל גיל זה⁽¹⁾. המחלה פוגעת בעורקים גדולים ובינוניים, כולל ענפי אביה העורקים הקרניאליים כמו עורקי התרדמה (קרוטידים), עורקי הרקה (טמפורלים), עורקי החוליות (ורטברלים), העורקים התת-בריחיים (סב'קלוויאן), עורקי בית השחי (אקסילריים) ואבי העורקים (אאורטה). GCA מתבטאת בכאבי ראש, רגישות בקרקפת, כאבים או נוקשות (קלאודיקציה) במפרק הלסת בזמן לעיסה, הפרעות ראייה ואף עיוורון⁽²⁾. בנוסף, עלולה להופיע חפיפה

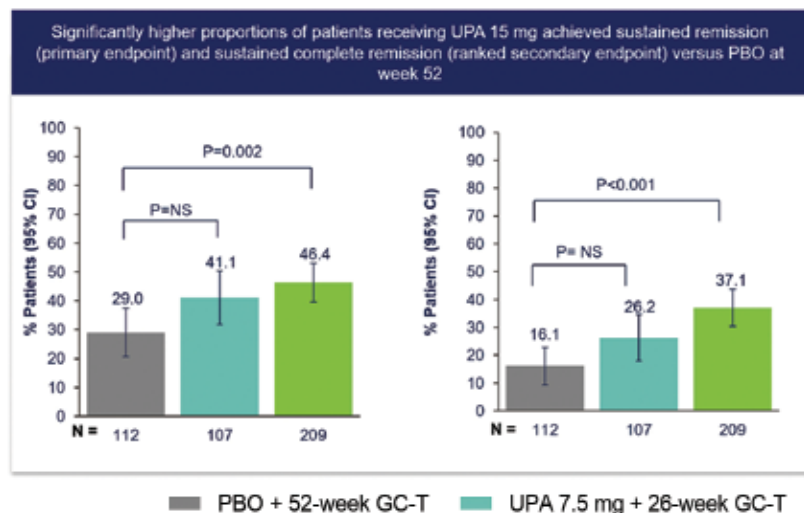
עם דלקת מפרקים פרוקסימלית של מפרקי הכתפיים והאגן (פולימיאלגיה ראוטטיקה, PMR) ולעתים תסמינים מערכתיים כחום, ירידה במשקל, תחושה כללית רעה וחולשה. סיבוכי המחלה עלולים לכלול התרחבות (אנוריומה) והיצרויות של כלי הדם המעורבים. אבחון המחלה מתבסס על תסמינים וממצאים מחשידים בבדיקה גופנית, מדדי דלקת מוגברים, בדיקות הדמיה כאולטרסאונד, CTA או MRA וביופסיה טמפורלית.

הטיפול כיום והצורך בתרופות נוספות

הטיפול המקובל כיום מבוסס על סטרואידים במינון גבוה. אולם, בין 50% עד 80%

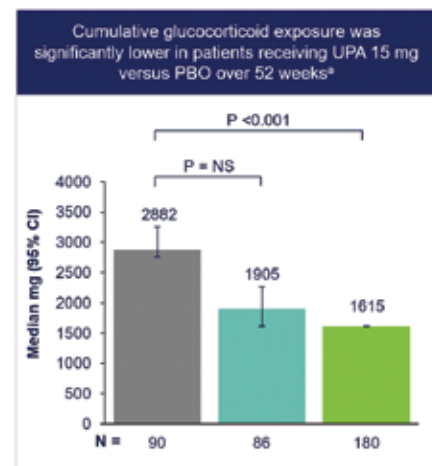
מהחולים חווים הישנות מחלה עם ניסיון לגמילה מסטרואידים⁽³⁾. יתרה מזו, השיפה ממושכת לסטרואידים עלולה להיות כרוכה בתופעות לוואי אשר עלולות להיות נטל משמעותי, כגון: זיהומים, סוכרת, יתר לחץ דם, אוסטיאופורוזיס, קטרקט, גלאוקומה ועוד. התרופה היחידה שהיא לא סטרואידים, המאושרת כיום למחלה, היא Tocilizumab (Actemra) שניתנת כטיפול תוך-וריד או כוריקה תת-עורית ופועלת במנגנון של נוגדן החוסם את הרצפטור ל-IL-6⁽⁴⁾. חשוב להדגיש שלא כל המטופלים מגיבים לטיפול זה ומצבם של כ-50% מהחולים מחמיר בהפסקת הטיפול ובהתאם קיים צורך אמיתי בחלופות יעילות ובטוחות.

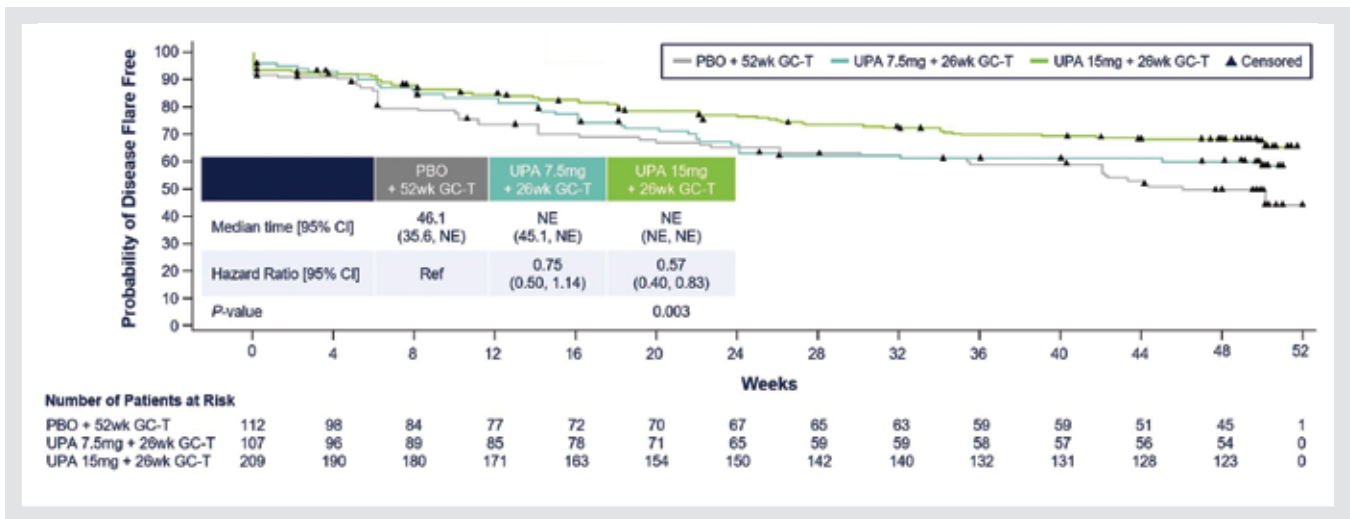
חרישים 1. Primary and key secondary endpoints through week 52



*In prednisone/prednisolone equivalence.

GC, glucocorticoid; GCA, giant cell arteritis; GC-T, glucocorticoid taper; PBO, placebo; UPA, upadacitinib.





לסטרואידים היתה נמוכה בקרוב ל-50% (הציון 1,615 מ"ג במטופלים ב-Upadacitinib 15 מ"ג לעומת 2,882 מ"ג בפלצבו, $p < 0.001$).

- איכות החיים והעייפות השתפרו באופן מובהק בקבוצת הטיפול.
- Upadacitinib במינון של 7.5 מ"ג לא הראה יתרון מובהק לעומת פלצבו.

בטיחות – תופעות הלוואי באופן כללי היו דומות בין קבוצות הטיפול והפלצבו ולא דווחו אירועים קרדיווסקולריים המורים. היארעות קרישיות יתר או ממאירות היתה דומה בין קבוצת Upadacitinib 15 מ"ג לבין קבוצת הפלצבו (טבלה מס' 1). נמצא שיעור מעט גבוה יותר של הרפס זוסטר ועלייה ב-CPK, ממצאים אשר תואמים מחקרים קודמים באינדיקציות אחרות.

סיכום והמלצות

הנתונים החדשים מצביעים בכיור על כך ש-Upadacitinib במינון 15 מ"ג מהווה אפשרות טיפול יעילה ובטוחה לחולי GCA עם יתרון מובהק על פני פלצבו בהשגת הפוגה ממושכת, מניעת התלקחויות, צמצום משמעותי בצריכת סטרואידים ושיפור באיכות חיים.

רבי-מרכזי, כפול-סמיות, כלל 428 חולים עם GCA חדשה או חוזרת והמשתתפים חולקו לשלוש זרועות (יחס 2:1:1):

- Upadacitinib 15 מ"ג + גמילה הדרגתית מסטרואידים במשך 26 שבועות.
- Upadacitinib 7.5 מ"ג + גמילה הדרגתית מסטרואידים במשך 26 שבועות.
- פלצבו + גמילה הדרגתית מסטרואידים במשך 52 שבועות.

תוצאות עיקריות (תרשים מס' 1):

- מובהקות בשיעור הפוגה מתמשכת בשבוע 52 – 46.4% מהמטופלים שטופלו ב-Upadacitinib 15 מ"ג השיגו מדר זה, לעומת 29.0% בלבד בזרוע הפלצבו ($p = 0.002$).
- מובהקות בשיעור ההפוגה המתמשכת המלאה הכוללת נרמול ערכי ESR ו-CRP – מדר זה הושג ב-37.1% בקבוצת Upadacitinib 15 מ"ג לעומת 16.1% בקבוצת הפלצבו ($p < 0.001$).
- שיעור ההתלקחויות – בקבוצת Upadacitinib במינון 15 מ"ג נצפו 34.3% לעומת 55.6% בפלצבו ($p = 0.001$) והזמן להתלקחות ראשונה היה ארוך יותר בקבוצת הטיפול (תרשים מס' 2).
- בקבוצת הטיפול החשיפה המצטברת

מנגנון פעולה של אופאדסיטיניב

Upadacitinib (RINVOQ) היא מולקולה קטנה שניתנת כתרופה פומית על בסיס יומי ובהתאם זמן מחצית החיים שלה קצר והתחלת הפעילות מהירה⁽³⁾. התרופה פועלת במנגנון של עיכוב סלקטיבי של JAK1/3 ו-JAK1. לחלבוני ה-JAK יש תפקיד מרכזי בשפעול ובוויסות תהליכים דלקתיים כמו עיכוב מסלולי ציטוקינים מרכזיים בפתוגנזה של GCA, בהם $IL-6$ ו- $INF\gamma$. התרופה מאושרת זה מספר שנים במחלות דלקתיות / אוטואימוניות שונות (דלקת מפרקים שגרונתית, דלקת מפרקים ספחתית, דלקת חוליות מקשחת, מחלת קרוהן, קוליטיס כיבית ודלקת עור אטופית) ולאחרונה נרשמה גם בספונדילוארתריטיס אקסילית פעילה ללא ערויות רדיוגרפיות, בדלקת מפרקים ספחתית פעילה של גיל הילדות ובדלקת מפרקים אידיופטית פוליארתיקולרית של גיל הילדות, והראתה פרופיל יעילות ובטיחות טוב ועקבי בטיפול במחלות אלו. Upadacitinib מציעה טיפול במנגנון חדש וייחודי למטופלים הסובלים מ-GCA.

המחקר המרכזי באופאדסיטיניב

המחקר המרכזי SELECT-GCA פורסם ב-NEJM באפריל 2025⁽³⁾. המחקר, פאזה 3

³טבלה 1. Safety during the 52-week treatment period.

| Adverse Events | Placebo + 52-week GC-T (N = 112) number (%) | Upadacitinib 7.5 mg + 26-week GC-T (N = 107) number (%) | Upadacitinib 15 mg + 26-week GC-T (N = 209) number (%) |
|---|---|---|--|
| Any adverse event [†] | 105 (93.8) | 101 (94.4) | 200 (95.7) |
| Serious adverse events [†] | 24 (21.4) | 13 (12.1) | 47 (22.5) |
| Adverse events leading to discontinuation of upadacitinib or placebo [†] | 22 (19.6) | 17 (15.9) | 31 (14.8) |
| Death [‡] | 2 (1.8) | 0 | 2 (1.0) |
| Adverse events of special interest | | | |
| Serious infection | 12 (10.7) | 6 (5.6) | 12 (5.7) |
| Opportunistic infection, excluding herpes zoster | 1 (0.9) | 0 | 4 (1.9) |
| Herpes zoster | 3 (2.7) | 3 (2.8) | 11 (5.3) |
| Cancer, excluding nonmelanoma skin cancer | 2 (1.8) | 0 | 4 (1.9) |
| Nonmelanoma skin cancer | 2 (1.8) | 1 (0.9) | 5 (2.4) |
| Major adverse cardiovascular events [§] | 2 (1.8) | 0 | 0 |
| Venous thromboembolism [¶] | 4 (3.6) | 4 (3.7) | 7 (3.3) |
| Renal dysfunction | 3 (2.7) | 0 | 4 (1.9) |
| Hepatic disorder | 5 (4.5) | 2 (1.9) | 11 (5.3) |
| Anemia | 3 (2.7) | 3 (2.8) | 14 (6.7) |
| Neutropenia | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Lymphopenia | 0 | 1 (0.9) | 3 (1.4) |
| Creatine kinase elevation | 0 | 0 | 6 (2.9) |
| Retinal detachment | 6 (5.4) | 6 (5.6) | 13 (6.2) |
| Bone fracture | 3 (2.7) | 1 (0.9) | 3 (1.4) |

[†]This category excludes worsening of giant-cell arteritis as an adverse event; the lack of efficacy is considered separately in the efficacy analyses. Results that include worsening of giant-cell arteritis according to the investigator's judgment as an adverse event in the safety analysis are shown in Table S12.

[‡]One death also occurred after the treatment period, 60 days after the last dose of upadacitinib at a dose of 15 mg.

[§]These events were adjudicated and include death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke.

[¶]These events were adjudicated and include pulmonary embolism and deep-vein thrombosis.

הכתבה בחסות חברת Abbvie ומייצגת את ההשקפות והרעות המקצועיות של פרופ' ארי פולצ'ק

JAKa-IL-00027-MC AUG 2025

ספרות:

- Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 82.
- Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: a Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(22):2442–2458.
- Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis (SELECT-GCA). *New England Journal of Medicine*. Published online April 2, 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2413449.
- Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:317–328.

לסיכום, GCA גורמת לתחלואה קשה ולסיבוכים מסכני ראייה וחיים, והאפשרויות התרופתיות כיום מוגבלות. לאור הצורך הקליני המובהק ובהתבסס על ממצאי המחקר הערכני, הכללת Upadacitinib 15 מ"ג בסל התרופות לחולי GCA בישראל תאפשר הפחתה בתלות בסטרואידים, מניעה של סיבוכים קשים ושיפור איכות חייהם של מטופלים מבוגרים המתמודדים עם מחלה כרונית קשה זו. ●

פלטפורמה ייעודית לקהילות מטופלים בפיקוח רפואי מקצועי עכשיו בגרסה החדשה



למטופלים שלכם:

- מידע חיוני שחולקים ומשתפים עם מתמודדים אחרים באותו מצב רפואי
- אינספור תכנים מדעיים מבוססי מחקר ב-50 קהילות שונות
- תמיכה קהילתית בפיקוח צוות רפואי מקצועי
- הוידאו קאסט "נשמע כמוני" בהנחיית ד"ר הילה קורח ועם בכירי הרופאים בישראל

לרופאים:

מעוניינים לנהל קהילה של מטופלים? רוצים לשתף פעולה ולהעשיר את התכנים באתר?

למעלה מחצי מליון גולשים בחודש מחכים לכם בקהילות השונות

נשמח לשמוע מכם, צרו איתנו קשר ב- info@camoni.co.il

טפרוטומאב (טפזה) לטיפול במחלת תריס עינית (TED)

ראיון עם פרופ' גיא בן סימון, מנהל המכון לפלסטיקה של ארובות העיניים, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר



“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 התריסית”, מסביר פרופ' גיא בן סימון, מנהל המכון לפלסטיקה של ארובות העיניים במרכז הרפואי שיבא. “למעשה, 25%-50% מחולי הגרייבס יפתחו מחלת תריס עינית, רובם בצורה קלה וכ-5%-10% בצורה בינונית-חמורה. 10%-20% מהמקרים מחלת תריס עינית מקדימה את מחלת התריס הסיסטמית, ובי-5% מהמקרים אין הפרעה בתפקודי בלוטת המגן (Euthyroid). בנוסף”, אומר פרופ' בן סימון, “לעתים קרובות אין הלימה ברורה בין מהלך המחלה הסיסטמית למחלה העינית. לאחרונה מצאנו כי בחלק מחולי Euthyroid לא נמצאו נוגדנים עצמיים למחלה.”

מהם התסמינים של מחלת תריס עינית?

“לרוב התסמינים יהיו קלים יחסית ויכללו יובש בעיניים, אודם ונפיחות קלה בעפעפיים ובלחמית אך בכ-5% מהחולים המחלה תתבטא בתסמינים משמעותיים הכוללים פרופטוזיס (בלט עין), דיפלופיה (כפל ראייה) כתוצאה מדלקת והצטלקות של שרירי העין, כאבים ולחץ בעיניים ושינויים במראה העיניים והעפעפיים. לרוב, המחלה היא דו-עינית אך לעתים היא יכולה להתבטא בעין אחת בלבד, או להתבטא בהפרש של מספר שנים בין שתי העיניים. “תסמינים אלה, בין אם הם קלים או משמעותיים יותר, עלולים לגרום להפרעה משמעותית באיכות החיים כתוצאה מכאבים

וגירוי עיני כרוני, לירידה בדימוי עצמי, לחרדה ודיכאון, לכידוד חברתי ולפגיעה במשלה היד. “בכ-1% מהחולים עם מחלת תריס עינית ההתייצגות היא ירידה קשה בראייה. ניתן לאבד את הראייה במחלת תריס עינית בשלושה מנגנונים עיקריים: הראשון הוא DON – Dysthyroid optic neuropathy אשר נגרם עקב לחץ על עצב הראייה או בשל מתיחה של עצב הראייה בבלט עין קיצוני. על מנת לאבחן מצב זה, בנוסף לבדיקה רפואית (כגון ירידה בראיית צבעים, חדות ראייה, הפרעה בשדה, ולעתים 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 והרס שלה עקב חשיפה כרונית בשל טררקציה של העפעפיים ו/או בלט עין חמור עם ירידה במצמוץ. המנגנון השלישי, הנדיר ביותר, כולל סובלוקסציה של גלגל העין (דהיינו, דחיקת כל העין מעבר למפתח העפעפיים), מה שמלווה בכאבים עזים, ומהווה מצב חירום ברפואת עיניים.”

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. הנודגנים ל-TSH-R ול-IGF-1R פועלים גם על הפיברובלסטים בארובה, ואלה מתמיינים לתאי שומן ולתאים בעלי מאפיינים שריריים שגורמים לצלקת. הפיברובלסטים מפרישים ציטוקינים דלקתיים וכן GAG וחומצה היאלורונית הגורמת לבצקת

ולתפיחות הרקמה. כתוצאה מהדלקת, השרירים בארובת העין מתנפחים ומתעבים. הבצקת הארובתית נגרמת מספיחת מים על ידי ה-GAG וכן בשל הפרעה בניקוז הוורירי של ארובת העין.

“לרוב, המחלה מתחלקת לשלב פעיל הנמשך מספר חודשים עד שנתיים שבו התהליכים הדלקתיים מתקדמים במהירות, ולשלב כרוני שבו הדלקת שוככת והמצב מתייצב. בעוד שבעבר נטו לחשוב שמצב זה אינו מאופיין בדלקת, היום אנו יודעים כי למרות שהקליניקה לא מתקדמת עדיין קיימת דלקת ברמה התאית, והנזק שנגרם לעין יכול אף להתגבר בהעדר נוכחות סימני דלקת חיצוניים (אודם, נפיחות וכאב).”

אילו טיפולים היו קיימים עד לאחרונה עבור מטופלים עם מחלת תריס עינית?

“במקרים הקלים לרוב ניתן היה להסתפק בטיפול תומך בדמות טיפות עיניים, משקפי שמש והרמת הראש בשינה לטובת ניקוז 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 המקובל עד לאחרונה בקו ראשון ניתן בעיקר כאשר המחלה היתה בשלב הפעיל שלה וכלל סטרואידים כמתן תוך-ורירי ולעתים מיקופנולט מופטיל (MMF, CellCept). טיפול זה הוביל לעצירת התקדמות המחלה בכ-60% מהחולים בלבד ולרוב לא הוביל להפיכה של הנזקים שכבר נגרמו. בחולים אשר לא הגיבו לטיפול הזה, לעתים נעשה שימוש בתרופות אימונוסופרסיביות כדוגמת מעכבי IL-6 וריטוקסימאב (מעכב CD20). טיפולים אלה



של 2 מ"מ ומעלה) בקבוצת הטרפטומומאב עמד על 83% לעומת 10% בלבד בקבוצת הביקורת ($p < 0.001$) עם 'מספר הדרוש לטפל' (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) בדיפלופיה לעומת 29% בלבד בקבוצת הביקורת.

"יתרה מזאת, בשישה חולים בהם בוצעה הרמיה אורביטלית נצפתה הפחתה במסת שריר אקסטרה־אוקולרית, נפח שומן אורביטלי או שניהם".

סביב העיניים. טפרטומומאב הובילה למהפכה בטיפול במחלת תריס עינית לאור יעילות מרשימה. התרופה מורכבת מנוגדן מונוקלונלי הניתן פעם בשלושה שבועות למשך שמונה שבבים, כאשר הטיפול הראשון ניתן בכמות מופחתת".

על בסיס אילו מחקרים אושר הטיפול עם טפרטומומאב?

"אישור התרופה התבסס על ממצאיו של מחקר ה־OPTIC⁽¹⁾. במחקר פאזה 3, רבי־מרכזי זה, השתתפו 83 חולים עם מחלת תריס עינית פעילה (עם ציון פעילות מחלה קלינית גדול או שווה ל־4) אשר חולקו באופן אקראי לקבל טפרטומומאב או אינבו במשך 21 שבועות. "תוצאות המחקר הרגישו כי שיעור המטופלים עם תגובת פרופטוזיס (אשר הוגדרה כהפחתה של 2 נקודות ומעלה בסולם פעילות קליני והפחתת פרופטוזיס

כרוכים בתופעות לוואי רבות המאפיינות סטרואידים ובריכוזי חיסוני. שיעור לא מבוטל של חולים עם מחלה חמורה נזקק לניתוח דקומפרסיה של ארובות העיניים (קידוח או הסרה של עצמות בארובת העין והסרת שומן מאחורי גלגל העין) על מנת למנוע אובדן ראייה ולשפר את מראה העיניים".

איזה 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 וכן אקטיבציה משולבת עם הנוגדן ל־TSHR הנמצא על הפיברובלסטים בארובת העין. שני הקולטנים הללו מעורבים בפתוגנזה של מחלת תריס עינית וחסימתם מפחיתה את הדלקת וכתוצאה מכך את הבצקת

האם פרופיל הבטיחות של התרופה סביר?

"לרוב, תופעות הלוואי של התרופה קלות וכוללות הפרעות גסטרואינטסטינליות (12% מהחולים, לעומת 8% בקבוצת האינבו) וספזם שרירי (25% מהחולים, לעומת 7% בקבוצת האינבו), בעיקר בגפיים התחתונות. מחלת מעי דלקתית מהווה אזהרה שיש לשקול לפני טיפול עם טפרטומומאב. היפרגליקמיה מתרחשת בכ-10% מהחולים (לעומת 1% בקבוצת האינבו) כאשר מתוכם שני-שליש היו חולים עם impaired fasting glucose טרם הטיפול. "תופעת הלוואי המדאיגה ביותר היא ירידה בשמיעה - כ-10% מהחולים יסבלו מירידה קלה בשמיעה אך בשיעור קטן של החולים הירידה בשמיעה יכולה להיות משמעותית ובלתי הפיכה⁽¹⁾. רצוי כי כלל החולים יבצעו בדיקות שמיעה טרם הטיפול, במהלכו ולאחר סיומו. דווחו גם תופעות אוטואימונית אחרות כמו Vitiligo או encephalitis בשיעורים נדירים מאוד. האחרונה ברת טיפול ב-plasmapheresis".

האם התרופה כבר מאושרת לשימוש בישראל ונמצאת בסל הבריאות?

"על בסיס הממצאים המרשימים ממחקר ה-OPTIC התרופה אושרה לשימוש בישראל ולמעשה ישראל זוהי המדינה היחידה בעולם שבה התרופה נמצאת בסל הבריאות. זאת, הודות לעבודה מאומצת של החוג הישראלי לאוקולופלסטיקה בראשות פרופ' דפנה לנדאו, איגוד רופאי העיניים בראשות פרופ' אלעד

מויסייב וחברת ועדת הסל, ד"ר מיכל שחף. "יש לנו ניסיון לא מבוטל עם התרופה ונכון להיום עשרות רבות של חולים טופלו איתה בהצלחה. בנוסף, ערכנו מחקר בהשתתפות 32 מטופלים בחמישה מרכזים רפואיים. ראינו תגובות יפות לטיפול כבר לאחר שבב אחד או שניים. מבחינת תופעות לוואי, ראינו תופעות לוואי אוטואימוניות שהיו ברובן קלות - סוכרת וויטליגו. נצפתה אנצפלופתיה בחולה אחד שטופל בהצלחה בפלזמה פרוזיס והשתפר. בנוסף, ראינו ששיעור השנות המחלה תחת הטיפול נמוך ועומד על כ-11%⁽²⁾.

האם תוכל לסכם את נתוני היעילות והבטיחות של טפרטומומאב במחלה כרונית?

"התרופה נבדקה במחקר פאזה 4 בהשתתפות 62 חולים עם TED כרונית של שנתיים עד עשר שנים וציון פעילות מחלה קלינית קטן מ-1. נמצא כי הטיפול הוריד משמעותית את בלט העין יחסית לקבוצת האינבו (במוצע 2.41 מ"מ, $p=0.004$). נמצא גם כי הטיפול הפחית נפח שרירי עיניים ומסת שומן עינים ב-25% וב-35%, בהתאמה כפי שנמדד ב-MRI. ב-43% מהחולים היה שיפור בדיפלופיה אך שיפור זה לא היה מובהק לעומת קבוצת הביקורת. מבחינת בטיחות הטיפול, דווחו תופעות לוואי דומות לאלו שהיו במחקרי הרישום, כאשר היפרגליקמיה הופיעה ב-15% מהחולים (לעומת 10% בקבוצת האינבו) והפרעות שמיעה ב-22% (לעומת 10% בקבוצת האינבו)⁽³⁾".

מהי ההתוויה עבורה התרופה מוגשת לסל הבריאות?

"ההתוויה המוגשת לסל היא מחלת תריס עינית כרונית. ההכללה של טפרטומומאב בסל הבריאות תהווה בשורה טיפולית של ממש עבור עבוד עשרות חולים בשנה בישראל עם מחלת תריס עינית וככלל זאת חולים עם מחלה כרונית, 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 הוא בעל השפעה מכרעת על הבריאות הגופנית והנפשית של המטופלים. הטיפול במחלת תריס עינית הינו מולטידיספלינרי ומתבסס על מרפאה משולבת של רופאי עיניים, אנדוקרינולוגים ואימונולוגים. טיפול משולב זה מאפשר למטופלים טיפול מיטבי ויעיל".

הכתבה בחסות בלתי תלויה של חברת מדיסון, ללא מעורבות בתכנים ואינה מהווה תחליף לייעוץ רפואי

ספרות:

1. N Engl J Med 2020;382:341-52. DOI: 10.1056/NEJMoa19104342
2. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2025 Aug;263(8):2349-2358. doi: 10.1007/s00417-025-06855-0.
3. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Dec 21;109(1):25-35. doi: 10.1210/clinem/dgad637



אונקולוגיה Pluvicto [Lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan (177Lu-PSMA-617)]

ב־Cabazitaxel⁽⁷⁾. טיפול בפלוויקטו הציג פרופיל בטיחות ניתן לשליטה ונסבל היטב, מרבית תופעות הלוואי היו בדרגה 1 או 2⁽⁶⁾.

תופעות הלוואי השכיחות של הטיפול
הן: עייפות, יובש בפה, בחילה, אנמיה, ירידה בתאבון, כאב גב, כאב מפרקים, עצירות, הקאות, שלשול, דלקת בדרכי השתן, כאבי בטן, אובדן משקל, כאב בעצמות, בצקת היקפית⁽¹⁾.

בשנת 2025 פלוויקטו אושרה על ידי ה־FDA להרחבת ההתוויה והוגשה לסל הבריאות 2026 עבור מטופלים עם סרטן ערמונית גרורתי עמיד לסירוס נאיבים לכימותרפיה מבוססת טקסן.

FA-11502074

ספרות:

1. PLUVICTO API as approved by the Israeli MoH on April 2025
2. FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer-FDA website: FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer | FDA
3. EMA approval Pluvicto | European Medicines Agency (europa.eu)
4. United Kingdom_NPL_Pluvicto
5. Canada_NPL_Pluvicto
6. Sartor O, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM. 2021;385(12):1091-1103.
7. Hofman MS, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet. 2021;397(10276):797-804.
8. A J Armstrong, Et al. [68Ga]Ga-PSMA-11 PET baseline imaging as a prognostic tool for clinical outcomes to [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with mCRPC- A VISION sub-study. Oral Presentation ASCO 2022 annual meeting

(Therapy)⁽²⁾ וב־EMA⁽³⁾, MHRA⁽⁴⁾ בכריטיניה⁽⁴⁾ וברשות הבריאות הקנדית⁽⁵⁾. בישראל, פלוויקטו נרשמה באפריל 2023⁽¹⁾.

אישור פלוויקטו ברשויות הרגולטוריות המובילות והכללתה בקווי ההנחיה המקצועיים המובילים בעולם בדירוג בחוזק גבוה מתבססים על תוצאות מחקר VISION – מחקר רישום, פאזה 3 שבו פלוויקטו הוכיחה יעילות בהארכת הציון ההישרדות mOS בארבעה חודשים לעומת קבוצת הביקורת שטופלה בטיפול הסטנדרטי (SoC), עם הפחתת סיכון למוות ב־38% (p<0.001), הפחתת סיכון להתקדמות מחלה ב־60% לעומת ה־SoC. משך הזמן החציוני עד ההתקדמות הוארך ב־5.3 חודשים. 51% מהמטופלים בפלוויקטו הראו תגובה כוללת ORR, לעומת 3.1% בלבד בקבוצת הביקורת שטופלה ב־SoC. עבור מטופלים שקיבלו פלוויקטו ההישרדות ללא התקדמות מחלה (rPFS) כמעט הוכפלה, עם מדר rPFS של 8.7 חודשים בקבוצת הטיפול המשולב, לעומת 3.4 חודשים בלבד בקבוצת הביקורת שטופלה ב־SoC. מדדי איכות החיים הצביעו על ירידה של כ־50% בתסמיני הכאב ושיפור של 50% ברמת well-being בקבוצת הטיפול, לעומת קבוצת SoC⁽⁶⁾.

אנליזה שפורסמה בכנס ה־ASCO 2022 הראתה שממוצע גבוה יותר של SUV היה קשור בשרידות ללא התקדמות המחלה (rPFS) בהרמיה ממושך יותר ובשרידות כללית גבוהה יותר⁽⁸⁾.

במחקר TheraP (מחקר פאזה 2 של פלוויקטו) נצפתה ירידה משמעותית יותר ברמות PSA ב־66% בחולים שקיבלו פלוויקטו לעומת 37% בקבוצת ההשוואה שטופלו

החברה המשווקת: נוברטיס ישראל בע"מ

התוויות התרופה: פלוויקטו משמשת לטיפול במבוגרים עם סוג מסוים של סרטן ערמונית שהוא גרורתי עמיד לסירוס (mCRPC), חיובי לאנטיגן ממברנלי ספציפי לערמונית (positive-PSMA), שכבר טופלו עם מעכבי מסלול לקולטן אנדרוגן וכימותרפיה מבוססת טקסן, או שאינם מתאימים מבחינה רפואית לטיפול בטקסן⁽¹⁾.

מנגנון התרופה: פלוויקטו היא תרופה רדיוליגנדית (Radioligand Therapy) הכוללת רכיב רדיואקטיבי – לוטציום 177, הקשור לחלבון הנקשר ל־PSMA על פני תאי סרטן הערמונית. עם הקישור, הרכיב הרדיואקטיבי בפלוויקטו, לוטציום 177, פולט קרינה לתאי הסרטן. הקרינה גורמת לנזק ל־DNA, מה שיכול להוביל למוות של התאים⁽¹⁾.

מינונים: המינון המקובל הוא 7.4 גיגה־ בקרל (גיגה־בקרל היא היחידה המבטאת רדיואקטיביות). פלוויקטו תינתן לתוך הווריד כל שישה שבועות למשך עד שישה טיפולים, או עד התקדמות המחלה או רעילות בלתי רצויה⁽¹⁾.

מחקרים ופרסומים: פלוויקטו אושרה על ידי הרשויות הרגולטוריות המובילות בעולם: בשנת 2022 אושרה ב־FDA במסלול Priority Review Breakthrough) לאחר הכרה כטיפול פורץ דרך

המטואונקולוגיה (Scemblix) Asciminib

מחקרי נוסף. הרחבת התוויה של אסימיניב לקווים המוקדמים של CML הוגשה לרישום בישראל ובמקביל הוגשה בקשה להרחבת ההתוויה בסל הבריאות.

אסימיניב מומלץ כטיפול מועדף בדרגת המלצה גבוהה Category 1 בהנחיות ה-NCCN האמריקאי לטיפול בחולי CML בפאזה כרונית הנמצאים בסיכון נמוך או גבוה להתקדמות המחלה. אסימיניב הוא מעכב ה-BCR::ABL1 הראשון שהשיג יעילות גבוהה יותר וגם סבילות טובה יותר ביחס לחלופות הטיפוליות הקיימות. מאפיינים אלה יאפשרו למטופלים התמדה טובה יותר בטיפול והגעה טובה ומהירה יותר לתגובות המולקולריות הנדרשות בקווים המנחים הבינלאומיים לטיפול ב-CML.

למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות:

https://mohpublic.z6.web.core.windows.net/IsraelDrugs/Rishum01_18_620800924.pdf
<https://israelidrug.health.gov.il/#/byDrug>

מעכב את פעילות החלבון בצורה סלקטיבית ומפחית סיכון לתופעות לוואי הקשורות לעיכוב לא-ספציפי המאפיין מעכבי טירוזין קינאז אחרים.

מינונים:

- 80 מ"ג פעם ביום או 40 מ"ג פעמיים ביום, פומית.
- בחולים עם מוטציה T315I: 200 מ"ג פעמיים ביום, פומית.
- התרופה משווקת בטבליות של 40 מ"ג ושל 20 מ"ג.

מחקרים ופרסומים: אסימיניב אושרה על ידי FDA בשנת 2024 גם בקווי טיפול ראשון ושני לחולי CML בפאזה כרונית, במינון 80 מ"ג ליום, בהתבסס בעיקר על מחקר השוואתי פאזה שלישית בקו הראשון ASC4FIRST ומידע

ספרות:

1. Mauro, Michael J., et al. "Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL." *Blood Advances* 9.16 (2025): 4248-4259.
2. Hochhaus, Andreas, et al. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 391.10 (2024): 885-898.
3. Cortes JE, et al. Asciminib Demonstrates Favorable Safety and Tolerability Compared with Each Investigator-Selected Tyrosine Kinase Inhibitor in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase in the Pivotal Phase 3 ASC4FIRST Study: Week 96 Update. Oral presentation 475 at: 66th ASH Annual Meeting & Exposition; December 7-10, 2024; San Diego, CA.
4. Hochhaus, Andreas, et al. Primary Endpoint Results of the Phase 3b ASC4START Trial of Asciminib vs Nilotinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Time to Treatment Discontinuation Due to Adverse Events. Oral presentation 6501 at ASCO annual meeting, Chicago, May-June 2025.
5. Andorsky, David, et al. Efficacy and safety of asciminib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia after 1 tyrosine kinase inhibitor: Interim analysis of the phase 2 ASC2ESCALATE trial. Oral presentation 6516 at ASCO annual meeting, Chicago, May-June 2025.
6. Atallah, Ehab, et al. Asciminib after one prior tyrosine kinase inhibitor in patients with chronic myeloid leukemia – a physician panel-based chart review study in the United States. EHA congress, Milan, June 2025.
7. Scemblix (asciminib) FDA Approval History - Drugs.com
8. FDA grants accelerated approval to asciminib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia | FDA website 2024
9. Scemblix Israeli Ministry of Health Approved Prescribing Information
10. Israeli Ministry of Health website – מאגר התרופות
11. NCCN guidelines Version 3.2025

החברה המשווקת: נוברטיס ישראל בע"מ

התוויות התרופה: אסימיניב רשומה בישראל לטיפול בחולים מבוגרים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML) חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב הכרוני של המחלה, אשר טופלו בעבר בשני מעכבי טירוזין קינאז או יותר. אסימיניב רשומה בישראל גם לחולי CML חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב הכרוני עם מוטציה T315I.

הניסיון המצטבר עם אסימיניב בקווים מתקדמים של CML כולל עד שמונה שנות מעקב במחקרים קליניים בפאזות השונות וכן ארבע שנות מעקב במחקר פאזה שלישית (ASCSEMBL) שבו השיג אסימיניב יעילות וסבילות גבוהות משמעותית מאלו של החלופה הטיפולית הקיימת.

סטטוס נוכחי בסל הבריאות: התרופה תינתן לטיפול בלוקמיה מיאלואידית כרונית (CML) חיובית לכרומוזום פילדלפיה בשלב הכרוני, בחולה בוגר שמיצה טיפול קודם בשני מעכבי טירוזין קינאז ומעלה. ב. מתן התרופה האמורה ייעשה לפי מרשם של מומחה באונקולוגיה או מומחה בהמטולוגיה.

מנגנון התרופה: אסימיניב הוא מעכב BCR::ABL1 מסוג STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) הפועל באופן ייחודי על ידי קישור לאתר המיריסטויל של החלבון המוטנטי BCR::ABL1. בכך הוא



דאומטולוגיה (Upadacitinib) RINVOQ

דאטה בנוגע להשפעת הטיפול באופרטיניב על סמנים ביולוגיים (Biomarkers) שזוהו באמצעות פרוטאומיקה בדלקת עורקים של תאי ענק. באנליזה זו ההשפעה המולקולרית של אופרטיניב נצפתה כבר בשבוע השני, דבר שמרמז על תחילת פעולה מהירה החשובה לשליטה מהירה בפעילות המחלה.⁽⁶⁾

אנליזה שנייה עסקה בהשפעת גמילה מסטרואידים על המחלה ושם נמצא כי הירידה בשיעור הזיהומים החמורים במהלך שלב נטול הסטרואידים מרמזת כי שימוש בסטרואידים עשוי לתרום לסיכון לזיהומים חמורים. גמילה מהסטרואידים לא נראתה כמשפיעה על שכיחות הופעת הרפס זוסטר (HZ) בקבוצות האופרטיניב. בסך הכל, תוצאות אלו, יחד עם עליונות של אופרטיניב 15 מ"ג לעומת פלצבו, תומכות בשימוש באופרטיניב 15 מ"ג בשילוב תהליך גמילה מסטרואידים מובנה להפחתת עומס הסטרואידים באוכלוסיה מבוגרת עם סיכון מוגבר לזיהומים. עם זאת, יש לפרש את התוצאות בזהירות לאור מספר האירועים המוגבלים.⁽⁷⁾

לסיכום, אופרטיניב 15 מ"ג נמצא יעיל ובטוח לטיפול בדלקת עורקים של תאי ענק ומאפשר הקטנה של מינון ומשך מתן סטרואידים. בהתבסס על תוצאות היעילות והבטיחות ממחקר זה, נרשם אופרטיניב בארה"ב ובאירופה לטיפול ב-GCA⁽⁸⁾.

המידע המוצג מוגש כעדכון 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 התכשירים טרם האישור הרגולטורי של המוצרים ו/או טרם הכללתם בסל התרופות

JAKa-IL-00027-MC AUG 2025

ולאחר מכן ככנס ה-EULAR⁽⁴⁾ (College of Rheumatology The European Congress) המאמר המלא של פרק הזמן הראשון של המחקר התפרסם בכתב העת הרפואי NEJM באפריל 2025.⁽²⁾

עיקרי הממצאים לגבי יעילות של אופרטיניב לטיפול בדלקת עורקים של תאי ענק מראים כי אופרטיניב במינון 15 מ"ג פעם ביום, יחד עם גמילה מסטרואידים לאורך 26 שבועות, היה יעיל יותר מפלצבו עם גמילה ארוכה (52 שבועות) בכמה וכמה פרמטרים. שיעור ההפוגה המתמשכת בשבוע 52 היה 46.4% בקבוצת אופרטיניב (15 מ"ג) מול 29% בפלצבו. אופרטיניב הוביל להפחתה משמעותית בכמות המצטברת של סטרואידים שנדרשו במהלך השנה, הפחית התלקחויות ושיפר עייפות ואת איכות החיים של המטופלים. מינון נמוך יותר (7.5 מ"ג) לא הראה יתרון מובהק לעומת פלצבו.

מבחינת הבטיחות, שיעור תופעות הלוואי הכוללות ותופעות הלוואי החמורות היה דומה בין קבוצות אופרטיניב ופלצבו. לא נצפו אירועים קרדיווסקולריים חמורים בקבוצות אופרטיניב, לעומת שני מקרים בקבוצת הפלצבו. שכיחות מקרי תסחיף ורידי (VTE) וסרטן היתה דומה בין קבוצת אופרטיניב לבין פלצבו. נרשמה שכיחות מעט גבוהה יותר של הרפס זוסטר והעלאת קריאטין קינאז במינון 15 מ"ג, בהתאם לממצאים קודמים עם תרופות ממשפחת מעכבי JAK. תופעות לוואי הקשורות לסטרואידים היו פחותות בקבוצת אופרטיניב במינון 15 מ"ג.⁽²⁾ פרסומים נוספים ממחקר זה הופיעו בכנס ה-EULAR⁽⁵⁾ ביוני 2025. באבסטרקט ובפרונטציות הללו נעשו אנליזות נוספות והוצג

החברה המשווקת: אבווי ביופארמה בע"מ

פעילות התרופה: אופרטיניב שייך לקבוצה התרופוטיית של מדכאי מערכת חיסון סלקטיביים. הוא פועל על ידי הפחתת הפעילות של אנוים בגוף הנקרא "ג'אנוס קינאז" אשר מוריד דלקת.⁽¹⁾

מנגנון התרופה: אופרטיניב, מעכב סלקטיבי של ג'אנוס קינאז (JAK) החוסם את האותות של מספר ציטוקינים, כולל אינטרלוקין-6 (IL-6) ואינטרפרון- γ (IFN- γ). IL-6 ו-IFN- γ ממלאים תפקיד מרכזי בפתוגנזה של דלקת עורקים של תאי ענק (GCA) ומעבירים אותות דרך מסלול JAK-STAT. אופרטיניב, מעכב סלקטיבי של JAK-1, עשוי לחסום מספר מסלולים פתוגניים במחלה זו.⁽²⁾

מינונים: המינון המקובל בדרך כלל הוא 15 מ"ג פעם אחת ביום אשר ניתן ככדור בנטילה פומית.⁽²⁾

מחקרים ופרסומים: מחקר ה-SELECT-GCA הוא מחקר פאזה שלישית שנערך ב-100 מרכזים ב-24 מדינות וכלל שני פרקי זמן של 52 שבועות: תקופת טיפול מבוקרת הקצאה אקראית וכפולת סמיות, שלאחריה תקופת הארכה. פרסום תוצאות 52 השבועות הראשונים נעשה לראשונה בנובמבר 2024 כאבסטרקט ופרונטציה בכנס ה-ACR (The American)



ראומטולוגיה (Upadacitinib) RINVOQ

ספרות:

1. RINVOQ APL AUG 25
2. Blockmans D, Penn SK, Setty AR, Schmidt WA, Rubbert-Roth A, Hauge EM, Keen HI, Ishii T, Khalidi N, Dejaco C, Cid MC, Hellmich B, Liu M, Zhao W, Lagunes I, Romero AB, Wung PK, Merkel PA; SELECT-GCA Study Group. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2025 Apr 2. doi: 10.1056/NEJMoa2413449. Epub ahead of print. PMID: 40174237.
3. Blockmans D., Penn S.K., Setty A., Schmidt W.A., Rubbert-Roth A., Hauge E.M., Keen H.I., Ishii T., Khalidi N., Liu M., Zhao W., Lagunes I., Romero A.B., Wung P.K., Merkel P.A., Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA): A Double-Blind, randomized Controlled Phase 3 Trial. Presented at the European Congress of Rheumatology (EULAR), June 12-15, 2024, Vienna, Austria
4. Merkel P.A., Setty A.R., Blanco R., Suppiah R., Daikeler T., Devauchelle-Pensec V., Brouwer E., Tamaki H., Liu M., Yang Y., Joshi A., Phillips C., Ponte C., Efficacy of Upadacitinib in Patients with Giant Cell Arteritis: Subgroup Analysis of the SELECT-GCA Phase 3 Trial, Presented at the American College of Rheumatology (ACR) Convergence, November 14-19, 2024, Washington D.C., USA (Ref DV-013119)
5. Merkel P.A., Penn S.K., Setty A., Schmidt W.A., Rubbert-Roth A., Hauge E.M., Keen H.I., Ishii T., Khalidi N., Liu M., Zhao W., Lagunes I., Romero A.B., Wung P.K., Blockmans D., Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Giant Cell Arteritis (SELECT-GCA): A Double-Blind, Randomized Controlled Phase 3 Trial, Presented at the American College of Rheumatology (ACR) Convergence, November 14-19, 2024, Washington D.C., USA (Ref DV-013305)
6. L. Christ, S. Taylor, Y. Xu, R. Sharma, T. Sornasse, Y. Bi, H. Guay, A. Setty, A. Romero, P. Merkel, E. De Miguel, C. Dejaco, C. Weyand, OP0022 Impact of Treatment with Upadacitinib on Biomarkers Identified by Proteomics in Giant Cell Arteritis, *Annals of the Rheumatic Diseases*, Volume 84, Pages 20 – 21. Presented at the European Congress of Rheumatology (EULAR), 11-14 June, 2025, Barcelona, Spain.
7. F. Buttgereit, K.L. Winthrop, L. Calabrese, I. Lagunes, A. Kadakia, A. Romero, S. Zhao, W. Zhao, A. Setty, J.R. Curtis, OP0057 Impact of Glucocorticoid Tapering in Giant Cell Arteritis: Analysis From the SELECT-GCA Trial, *Annals of the Rheumatic Diseases*, Volume 84, Pages 49-51. Presented at the European Congress of Rheumatology (EULAR), 11-14 June, 2025, Barcelona, Spain.
8. <https://news.abbvie.com/2025-04-08-Abbvie-Announces-European-Commission-Approval-of-RINVOQ-R-upadacitinib-for-the-Treatment-of-Adults-with-Giant-Cell-Arteritis>
9. <https://news.abbvie.com/2025-04-29-RINVOQ-R-upadacitinib-Receives-U-S-FDA-Approval-for-Giant-Cell-Arteritis-GCA>

MEDNET

הבית של הרפואה בישראל

הפלטפורמה המרכזית של האיגודים המדעיים בישראל

כל מה שרופא צריך במקום אחד



עדכונים בזמן אמת

חדשות רפואיות,
כנסים, והתפתחויות
מדעיות חשובות

מותאם להתמחות שלך

תכנים ממוקדים
ורלוונטיים בדיוק
לתחום העיסוק שלך

הבית של האיגודים המדעיים

גישה ישירה למרבית
אתרי האיגודים המדעיים
והמקצועיים בישראל

תכנים מקצועיים עדכניים

מאמרים, הנחיות קליניות,
ופרוטוקולים מעודכנים
מכל התחומים הרפואיים



הצטרפו לקהילת הרופאים המובילה בישראל www.mednet.co.il
בקר באתר והירשמו עכשיו הרשמה לרופאים חינם



Ferric Teva

Iron (as Ferric Carboxymaltose)

(Generic to Ferinject®)

להכות בברזל בזמן הנכון!



להתוויית ומידע נוסף כגון תופעות לוואי, יש לעיין בעלון העדכני באתר האינטרנט של משרד הבריאות
<https://israeldrugs.health.gov.il>