



יום שישי 12 ינואר 2024  
ב' שבת תשפ"ד

**הנדון: מינון הטיפול ב- Pembrolizumab וב- Nivolumab – נייר עמדה**  
סימוכין: טיוטת חוזר משרד הבריאות מיום 19/12/2023

**1. רקע**

- 1.1. כמפורט במסמך שבסימוכין, בכוונת משרד הבריאות להוציא חוזר חדש שמיועד להחליף את חוזר המנהל הכללי 4/2022 מתאריך 13/3/22.
- 1.2. מעיון בתוכנו עולה כי מדובר בחוזר שבא לקבוע מסמרות בשני תחומים עיקריים:
  - קביעת מדיניות לאישור לקופות לקבוע משטרי מינון תרופתי שאינם רשומים בעלון התרופה (מינון לפי משקל במקום מינון קבוע)
  - הרשאה לקופות לקבוע מדיניות טיפול ב- Pembrolizumab Nivolumab.
- 1.3. אנו מברכים כל פעילות לטובת החולים, כולל הקטנת מינון תרופתי והתאמת טיפול במינון הנכון ביותר שיאפשר יעילות עם כמה שפחות תופעות לוואי, אך יחד עם זאת, חייבים להבטיח שהמטופל יקבל את הטיפול המוכח והיעיל בהתאם להחלטת הרופא המטפל, על אחת כמה וכמה כאשר מדובר במחלות מסכנות חיים.
- 1.4. מהלך זה הוא שינוי מהותי בטיפול התרופתי, שמשמעותו בחלק מהמחלות לעבור למינון אשר לא נבדק במחקרים קליניים, ויש לנהל אותו במהלך מסודר, ובפרק זמן סביר שיאפשר לכל הגורמים המעורבים להציג את עמדתם ולהבטיח שטובת החולה לא תפגע.

**2. להן עמדתנו בתמצית – ראו הרחבה בנספח**

- 2.1. **הליך עבודה בקביעת משטרי מינון תרופתי שאינם רשומים בעלון התרופה – קבלת החלטה בנושא מורכב זה, מחייבת שהמשרד יפעל בתהליך עבודה סדור המפורט במסמך כתוב, כפי שהמשרד נהג בעבר.** על המשרד להוציא נוהל המפרט לכל הפחות, את תהליכי בקשה ואישור פניות של קופ"ח (או גורמים אחרים) המבקשים לקבוע מדיניות טיפולית שונה מהמינון הרשום בעלון הרופא ולהקים וועדה מייעצת לקבלת החלטות בהליך זה.
- 2.2. **שמירת האוטונומיה של הרופא בקביעת טיפול רפואי, כולל מינון תרופתי –** כמפורט בניירות העמדה של נציבות קבילות הציבור במשרד הבריאות, "קביעת המינון של התכשיר עבור מטופל ספציפי היא פעולה קלינית, הנתונה לשיקול הדעת של הרופא המטפל, וצריכה להיעשות על סמך המאפיינים הייחודיים של המטופל והידע הרפואי של הרופא ביחס לתרופה". בהתאם לכך, יש לאפשר לרופא המטפל, לתת טיפול במינון שלעמדתו המקצועית מתאים לחולה פרטני, ודי בהסבר של הרופא, ללא חיוב בדרישה לצרף מאמרים מדעים – אשר לכשעצמה בעייתית משום שהמינון לפי משקל גוף לא נחקר בחלק מהמחלות.
- 2.3. **הליך מתן הרשאה לקבוע מדיניות טיפול ב- Pembrolizumab Nivolumab, בשונה מהרשום בעלון התרופה –** בטרם קבלת החלטה, יש להעביר את טיוטת החוזר לכל האיגודים והחוגים המקצועיים, הרלבנטיים למחלות להן יש התוויות לשתי תרופות אלו, לקבלת עמדתם המקצועית ולהוציא הנחיה לשינוי מינון לתרופות אלו על בסיס התייחסויותיהם. למיטב ידיעתנו, ישנם חוגים רלוונטיים אשר לא קיבלו להתייחסותם את טיוטת החוזר, דבר אשר פוגע בייצוג המטופלים הללו. ככל שעמדת הגורמים המקצועיים במשרד ו/או בקופ"ח, היא בניגוד להמלצות האיגודים/החוגים המקצועיים, יש לצרף אסמכתאות רפואיות ונימוקים לקבלת ההחלטות במשרד.
- 2.4. **אחידות בטיפול ועדכון ההחלטה על שינוי המינון בעלון התרופה לרופא –** על מנת להבטיח שהמידע יעמוד לרשות כל הרופאים המטפלים בישראל ותהיה אחידות בטיפול הרפואי, בין כל הגורמים המטפלים הן בבתי"ח והן בקופה"ח, באחריות המשרד לפעול על מנת שהמידע על



מדיניות המינון החדשה (ככל שתקבע) יעודכן בעלון התרופה לרופא, כנדרש על פי הנוהל, כולל התייחסות לשינוי המינון.

2.5. **עדכון המטופל וקבלת הסכמה מדעת** - מכיוון שמדובר על טיפול בתהליכים ממאירים, על הר"י והגורמים המטופלים בתרופה זו, להכין נוסח כתב "הסכמה מדעת" לשתי תרופות אלו, הכולל התייחסות למתן מינון בשונה מהמינון הרשום בעלון הרופא ובהתאמה לעמדת האיגוד הישראלי לאונקולוגיה מיום 21/12/23, עמדת החוגים לגידולי מערכת העיכול, הריאה, המין והשתן, השד, העור ולעמדת CDC כמפורט בנספח.

2.6. **מעקב אחר המטופלים** - יש להוסיף בחוזר, דרישה מהקופות לדווח בחלוף שנה / שנתיים על מספר המטופלים שהשתמשו בתרופה במינון השונה מזה הרשום בעלון הרופא והאם יש או אין השלכות על התוצאה הטיפולית ולפרסם זאת לציבור.

2.7. **חשש לפגיעה באנשים ובמיוחד בנשים בעלי ערכי BMI נמוכים מ- 25** – כמפורט בסעיף 7 לנספח, ממצאי מחקר העלו כי אמוץ מדיניות לפי משקל, עלולה לפגוע באנשים רזים. בהינתן העובדה הפיזיולוגית כי בנשים, יותר מגברים, יש חלק יחסי גבוהה יותר בעלות ערכי BMI נמוכים מ- 25, אמוץ מדיניות נוקשה של מינון לפי משקל, עלולה להביא לפגיעה באוכלוסייה זו ובדגש משמעותי יותר בנשים.

### 3. לסיכום

3.1. אנו מברכים כל פעילות לחסכון בהוצאות כספיות למערכת הבריאות, על אחת כמה וכמה כאשר היא עשויה לתרום גם לטובת החולים באמצעות הקטנת המינון התרופתי והתאמת טיפול במינון הנכון ביותר שיאפשר יעילות עם כמה שפחות תופעות לוואי.

3.2. יחד עם זאת, חייבים להבטיח שהמטופל יקבל את הטיפול המוכח והיעיל בהתאם להחלטת הרופא המטפל, על אחת כמה וכמה כאשר מדובר במחלות מסכנות חיים.

3.3. לצערנו, הדרך בה הדבר נעשה, רצופה בקשיים ובעיות כמפורט לעיל ועלולה לפגוע במטופלים.

3.4. מדובר על מהלך שהוא שינוי מהותי בטיפול התרופתי ויש לנהל אותו במהלך מסודר, ובפרק זמן סביר שיאפשר לכל הגורמים המעורבים להציג את עמדתם ולהבטיח שטובת החולה לא תפגע.

בברכה,

שמוליק בן יעקב, יו"ר האגודה לזכויות החולה  
 ד"ר שני שילה, מנכ"לית העמותה הישראלית לסרטן ריאה  
 גיא תבורי, מנכ"ל עמותת אולקן ישראל  
 איצי (יצחק) באר, יו"ר עמותת "חיים עם סרטן הערמונית"  
 ד"ר שלמה לבקוביץ', יו"ר עמותת צו מניעה והתמודדות עם סרטן המעי הגס  
 גיורא שרף, מנכ"ל עמותת חליל האור ועמותת חולי CML  
 בר לוי, מנכ"לית הבית של בר – למען נשים עם סרטן גינקולוגי  
 עינבל כהן תובל, מנכ"לית העמותה הישראלית לסרטן העור



## פרוט העמדה בהרחבה - נספח

### 1. קביעת משטרי מינון תרופתי שאינם רשומים בעלון התרופה

1.1. סעיף 3 (פרט לתת-סעיפים 3.5, 3.6) לטיטת החוזר, אינו מתייחס כלל לנושא הנדון במסמך, אלא מפרט עקרונות כלליים לקביעת משטרי מינון תרופתי שאינם רשומים בעלון התרופה ע"י קופות החולים.

1.2. המסמך אינו מפרט תהליך עבודה סדור לאישור שינויי מינון בדגש לנקודות עיקריות כלהלן:

- על פי החוזר, למשרד הבריאות סמכות מלאה לאשר לקופ"ח משטרי מינון תרופתיים שאינם רשומים בעלון התרופה, על בסיס פניה של הקופה.
- אין במסמך הגדרה לתהליך בדיקה והתייעצות (עם כל הקופות, מועצות לאומיות, איגודים רפואיים, ארגוני חולים וכיו"ב).
- חסר פרוט מי הגורמים במשה"ב המעורבים בתהליך ומוסמכים לתת את האישור לקופה המבקשת, איך מעדכנים את הקופות האחרות, את הרופאים המטפלים וחברות התרופות.

1.3. חשוב כי בקבלת החלטה מורכבת בנושא זה, המשרד יקבל החלטה, ללא תהליך עבודה סדור המפורט במסמך כתוב, כולל הקמת וועדה מייעצת, כמקובל במצבים בהם מתקבלות החלטות מסוג זה כגון נוהל 127 הדן ברישום והחלפת תרופות ביולוגיות בתרופות ביוסימילריות – ראו פניית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים לבעלי עניין ביום 24/10/2021 המצורפת למסמך זה.

1.4. לעמדתנו, על המשרד להקים וועדה מייעצת לקבלת החלטות לקביעת החלטות לשינויי מינון ולהוציא נוהל המפרט את תהליכי בקשה ואישור פניות של קופ"ח (או גורמים אחרים), המבקשים לקבוע מדיניות טיפולית שונה מהמינון הרשום בעלון הרופא.

בשולי הדברים נעיר כי על וועדה זו לדון ולהמליץ על מדיניות טיפול בכל התרופות בהן ניתן קיימת אפשרות לתת טיפול תרופתי במינון מופחת, גם במצבים בהם שמדיניות זו לא תביא לכל חסכון כספי.

### 2. שמירה על האוטונומיה של הרופא בקביעת טיפול רפואי, כולל מינון תרופתי

2.1. על פי סעיף 3.8 בחוזר הנדון, רופא מטפל יוכל לקבל אישור להחרגה ממדיניות הקופה, רק במצבים בהם הוא יכול להציג עדיפות רפואית מוכחת לטיפול במינון אחר, תוך הסתמכות על מאמרים מדעיים המתייחסים למצב פרטני של המטופל, נשוא פנייתו.

2.2. משמעות קביעה כזו היא שאין כל חשיבות לניסיונו האישי של הרופא, היכרותו את המטופל, משך הטיפול, פרמקוקינטיקה (השפעת הגוף על התרופה), מחלות רקע (במיוחד, תפקוד כליות וכבד), וגורמים נוספים.

2.3. עמדת נציבות קבילות הציבור במשרד הבריאות בסוגיה זו מפורטים במספר ניירות עמדה כגון:

- נייר עמדה מיום 27/5/2019 – ס' 13 במסמך קובע כלהלן: "קביעת המינון של התכשיר עבור מטופל ספציפי היא פעולה קלינית, הנתונה לשיקול הדעת של הרופא המטפל, וצריכה להיעשות על סמך המאפיינים הייחודיים של המטופל והידע הרפואי של הרופא ביחס לתרופה" (לחצו לקישור)

- נייר עמדה מיום 25/6/202 – סעיף 22 במסמך קובע כלהלן: "נכון הוא כי להמלצות המינון הקבועות בעלון לרופא חשיבות רבה עבור הרופא המטפל, והן משקפות את "הטיפול המקובל" המגובה על ידי הנתונים הקליניים. עם זאת, לרופא תמיד יהיה מרחב של שיקול דעת רפואי לבצע התאמות נדרשות במטופל ספציפי, ולא ניתן לכבול שיקול דעת זה בצורה נוקשה. עם הרישום של תכשיר והתחלת השימוש בו, נצבר ידע וניסיון קליני רב, החורג לפעמים מהיקפי הניסויים הקליניים שבוצעו טרם רישומו, וידע וניסיון זה משמשים את הקלינאים בשטח במתן הטיפול התרופתי. רופא החורג מהמינון המומלץ בעלון לרופא צריך לעשות זאת על בסיס



נימוקים רפואיים מקצועיים, תוך הפעלת שיקול דעת ותוך מודעות לכך שאין המדובר במינון המומלץ הקבוע בעלון לרופא" ([לחצו לקישור](#)).

2.4. לעמדתנו, יש לאפשר לרופא המטפל, לתת טיפול במינון שלעמדתו המקצועית מתאים לחולה פרטני, ודי בהסבר של הרופא לנימוקים שהביאו אותו בקבלת החלטה זו, ללא כל צורך לצרף מאמרים מדעים, כמפורט בניירות העמדה של נציבות קבילות הציבור.

3. הליך מתן הרשאה לקבוע מדיניות טיפול ב- Nivolumab Pembrolizumab, בשונה מהרשום בעלון התרופה

3.1. תת-סעיפים 3.5, 3.6 קובעים כי לקופות יש הרשאה לקביעת משטר מינון תלוי משקל בטיפול ב- Pembrolizumab Nivolumab לכל המצבים הרפואיים הנדרשים כלהלן:

- מדיניות טיפול ב- Pembrolizumab - קביעה כי קופ"ח רשאית להכתיב משטר מינון תלוי משקל, בכלל ההתוויות שבהן אושר הטיפול בתכשיר.
- מדיניות טיפול ב- Nivolumab - קביעה כי קופת החולים רשאית להכתיב במינון תלוי משקל בכלל ההתוויות לגביהן מינון זה רשום בעלון לרופא.

3.2. בעוד שהמסמך הקודם (המתייחס בעיקר לטיפול בסרטן ריאות) נכתב לאחר קבלת עמדות האיגודים הרפואיים (וגורמים נוספים), המסמך הנוכחי כולל הסבר מעורפל איך הגיעו להחלטות לשינוי מדיניות הטיפול בכל ההתוויות הרשומות לתרופות אלו ולא צורף לחוזר המלצות הוועדות שדנו בסוגיה ו/או פרטי הגורמים שאישרו זאת.

3.3. לעמדתנו יש להעביר את טיוטת החוזר לכל האיגודים והחוגים המקצועיים, הרלבנטיים למחלות להן יש התוויות לשתי תרופות אלו, לקבלת התייחסותם ולהוציא הנחיה לשינוי מינון לתרופות אלו על בסיס התייחסויותיהם. ככל שעמדת הגורמים המקצועיים במשרד ו/או בקופ"ח, היא בניגוד להמלצות האיגודים/החוגים המקצועיים, יש לצרף אסמכתאות רפואיות ונימוקים לקבלת ההחלטות במשרד.

4. אחידות בטיפול ועדכון ההחלטה על שינוי המינון בעלוני התרופה לרופא

4.1. נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחדוש תכשירים רפואיים (לחצו לקישור), מפרט בעמוד 19-20 מה נדרש לעשות במצבים של "בקשה לשינוי התוויה/שינוי גיל המטופלים/תוספת או שינוי משטר מינון".

4.2. סעיף 5 (עמוד 20) מתייחס לעלון הצרכן וקובע כלהלן:

5. עלון לצרכן:

ככלל, יש להגיש הצעת עלון (נספח 8) בעברית, הכוללת את השינוי המבוקש כולל לתכשירים בהזרקה עצמית ולתכשירים בהזרקה לשימוש ממושך (depot). לתכשירים המיועדים לשימוש על ידי צוות רפואי או במכונים, יש לצרף עלון לצרכן במתכונת עלון לרופא.

4.3. לעמדתנו, על מנת להבטיח שהמידע יעמוד לרשות כל הרופאים המטפלים בישראל, ותהיה אחידות בטיפול הרפואי בין כל הגורמים המטפלים הן בבתי"ח והן בקופות, באחריות המשרד לפעול על מנת שהמידע על מדיניות המינון החדשה (ככל שתקבע) יעודכן בעלון התרופה לרופא, כנדרש על פי הנוהל, כולל התייחסות לשינוי המינון.

5. עדכון המטופל וקבלת הסכמה מדעת

5.1. החוזר עלול להביא למצבים בהם הרופא המטפל לא יקבל את אישור הקופה לעמדתו המקצועית ויבצע את הטיפול על פי מדיניות הקופה ובניגוד לעמדתו המקצועית.



5.2. במקרים אלו, חובה על הרופא המטפל לעדכן את המטופל כי הטיפול ניתן במינון שונה מזה של עמדתו המקצועית, על בסיס החלטת הגורמים המקצועיים במשרד הבריאות וקופות החולים.

5.3. נדגיש את עמדת [ארגון CDC המעלה חשש מזיהומים בפעילות בשיטה המוצעת](#):

The Centers for Disease Control and Prevention's guidelines call for medications labeled as "single-dose" or "single-use" to be used for only one patient. This practice protects patients from life-threatening infections that occur when medications get contaminated from unsafe use.

5.4. חוק זכויות החולה מונה את הטיפול ב- "כימותרפיה לטיפול בתהליכים ממאירים" כאחד המצבים המחייבים שהסכמה מדעת תינתן במסמך בכתב שעליו חותם המטופל.

5.5. לעמדתנו, מכיוון שמדובר על טיפול בתהליכים ממאירים, על הר"י והגורמים המטפלים בתרופות אלו, להכין נוסח כתב "הסכמה מדעת" לשתי תרופות אלו, הכולל התייחסות למתן המינון בשונה מהמינון הרשום בעלון הרופא, ותוך התייחסות למסמך של האיגוד הישראלי לאונקולוגיה מיום 21/12/2023 שאליו צורפו עמדות החוגים לגידולי מערכת העיכול, הריאה, המין והשתן, השד, העור ולעמדת CDC כמפורט לעיל.

## 6. מעקב אחר המטופלים

6.1. החלטת המשרד לאשר מתן תרופה במינון שונה מזה הרשום בעלון הרופא, משמעותה שינוי במינון המתווה על ידי חברת התרופות.

6.2. כשם שהמשרד מחייב את חברות התרופות לנהל מעקב אחר תרופות שחברת התרופות רושמת בישראל, כך נדרש גם במצבים בהם המשרד משנה את המינון לתרופה רשומה.

6.3. לעמדתנו, יש להוסיף בחוזר, דרישה מהקופות לדווח בחלוף שנה / שנתיים על מספר המטופלים שהשתמשו בתרופה במינון השונה מזה הרשום בעלון הרופא והאם יש או אין השלכות על התוצאה הטיפולית ולפרסם זאת לציבור.

## 7. חשש לפגיעה באנשים ובמיוחד בנשים בעלות ערכי BMI נמוכים מ- 25

7.1. הובא לידיעתנו מחקר שממנו עולה כי מינון לפי משקל לא מתאים לאנשים בעלי ערכי BMI מתחת ל- 25 (להלן "אנשים רזים") ([לחצו לקישור Association between body mass index, dosing strategy, and efficacy of immune checkpoint inhibitors \(bmj.com\)](#))

7.2. % הנשים בעלות ערכי BMI בנשים גבוה באופן משמעותי מאשר אצל הגברים - ראו נתונים ממאמר שפורסם באתר משרד הבריאות לגבי מדד מסת הגוף (BMI), הרגלי אכילה, פעילות גופנית ותפיסות בריאות בקרב סטודנטים באוניברסיטת אריאל - [לחצו לקישור](#), כלהלן:

טבלה 2: התפלגות קטגוריות BMI לפי מגדר ושנים 2009 ו-2015 (%)

P	P (למגדר) ולקטגוריות (BMI)	2015 N=768				P (למגדר) ולקטגוריות (BMI)	2009 N=980				מגדר / קטגוריות BMI
		השגנת יתר	עודף נושקל	נושקל תקין	תת נושקל		השגנת יתר	עודף נושקל	נושקל תקין	תת נושקל	
P<0.01	P<0.01	5.7%	13.4%	70.0%	10.9%	P<0.01	6.4%	12.9%	68.8%	11.8%	נשים
P<0.01		4.8%	29.1%	63.0%	3.2%		8.9%	29.5%	59.9%	1.7%	גברים
P<0.01		5.5%	17.3%	68.2%	9.0%		7.0%	16.9%	66.5%	9.6%	סה"כ

7.3. אימוץ מדיניות נוקשה של מינון לפי משקל, כמוצע במסמך, עלולה לגרום (על פי המאמר) פגיעה מובהקת ב"אנשים רזים", בדגש על נשים שכן, אצלן יש שכיחות גבוהה יותר של ערכי BMI נמוכים מ- 25.

7.4. בשולי הדברים נעיר אין לנו ספק כי העברת טיטת החוזר לאיגודים והחוגים המקצועיים **בכל התחומים** היתה מעלה למודעת עובדה זו ומסייע בהתאמות הנדרשות בחוזר.

www.health.gov.il

קדש | כדי לצאת מחסך מלא



המנהל לטכנולוגיות רפואיות ותשתיות

אגף הרוקחות | המחלקה לרישום תכשירים רפואיים  
Drug Registration Department

משרד  
הבריאות  
כחיים בריאים יותר

י"ח בחשון, התשפ"ב  
24 אוקטובר 2021  
סימוכין: 1003288321

לכבוד בעלי עניין

הנדון: ועדה מייעצת לנושא החלפת תכשירי ביו-סימילאר - דצמבר 2021

בהתאם לנוהל PRA-127/03 עדכון 10/2021, בחינת מדיניות החלפה בין תכשיר ייחוס לתכשיר ביו-סימילאר ולהיפך עבור מטופל במסגרת טיפול קיים, תבצע במסגרת וועדה מייעצת. בחינה זאת, תיעשה באופן פרטני עבור כל תכשיר.

הוועדה תתכנס פעמיים בשנה. בנוסף, במידה ויידרש ע"י אגף הרוקחות, הוועדה תתכנס גם "אד הוק". מועדי התכנסות הוועדה יפורסמו מראש באתר משרד הבריאות. תינתן אפשרות להגיש התייחסויות מצד כלל בעלי העניין עד חודש לפני מועד כינוס הוועדה.

הוועדה המייעצת בנושא החלפה בין תכשיר הייחוס לבין תכשיר ביו-סימילאר ולהיפך תתקיים בתאריך 21/12/2021 בשעה 10:30.

נושאים לדיון בוועדה:

1. החלפה עבור מטופל במסגרת טיפול קיים בין התכשיר Enbrel לבין תכשיר הביו-סימילאר Erelzi.
2. החלפה עבור מטופל במסגרת טיפול קיים בין התכשיר Humira לבין התכשירים Amgevita, Hyrimoz, Hulo, Amsparity, Idacio, Hadlima.

ניתן להגיש התייחסות לנושא ההחלפה, לעיון הוועדה, בהתאם לנוהל 127, באמצעות תיבת דוא"ל בשם ביו-סימילאר בכתובת [biosimilar@moh.gov.il](mailto:biosimilar@moh.gov.il) עד לתאריך 21/11/2021.

בברכה,

ד"ר דני אינבינדר

מנהלת המחלקה לרישום תכשירים

Drug Registration Department  
Ministry of Health  
P.O.B 1176 Jerusalem 91010  
call.habriut@moh.health.gov.il  
Tel: -025080254 Fax: 02-6474866  
02-5080261  
02-5080253



המחלקה לרישום תכשירים רפואיים  
משרד הבריאות  
ת.ד. 1176 ירושלים 91010  
call.habriut@moh.health.gov.il  
טל: 02-5080254 פקס: 02-6474866  
02-5080261  
02-5080253