

## טכנולוגיות רפואיות.

תחום דעת. גם מחשוב, גם מערכות מידע.

קודם כל צריכה להיות בעיה, אחר כך איך לפתור אותה.

מחקרים, מוצר ראשון, מחקרים קליניים, אחרי כמה שנים-הערכה בשימוש לטווח ארוך.

ניסויים-randomized control trials

נחל הקישון, אצל צוללנים שכיחות גדולה של מחלות אונקולוגיות

המילה אחרונה עוד לא נאמרה. US-עם מתמר, אפליקציה בטלפון.

האם מסוכן בהריון? הוא מחמם וגורם לרעידת רקמות ויוצר בועת גז. יש תועלת גדולה. תלוי מי עושה אותו.

### יש 3 סוגי מחקרי מעבדה-in vivo, in vitro, in silicon

סיליקון-סימולציה במחשב, במיוחד PCR

פעולות סטראוטקטיות-פרקינסון, גרורות במוח

שיטה חדשה לזימון תורים נחשבת כטכנולוגיה רפואית

שיטות מעבר חולים

**מה צריך להיות בשל מחקר יהפוך לטוב?** התערבות, עושים על מדגם מייצג, תמיד יש 2 קבוצות, פרוטוקול, מהלך וכלי מחקר תקין, ניתוח תוצאות אובייקטיבי, משמעות סטטיסטית, תוצאות מחקר אפשר להחיל לקבוצות אחרות.

מחקר קליני היה מאז ותמיד.

רופאים עתיקים שעשו מחקר-גלנוס, צפדינה (scurvy)-פרי הדר

## שיעור 2.

ד"ר זילבר.

היסטוריה של ניסויים קליניים

1937-דילול תרופה בחומר מדלל ללא ניסוי-תמותה של 107 ילדים

1930-FDA, מי 1936 דרישת אישור FDA.

1945-1948- בנירנברג, משפטים, גרמנים. 23 רופאים נאצים נשפתו. בעקבות זה יצאה קוד נירנברג שהוא אוסר ניסויים בכפיה לחסרי ישע.

### קוד נירנברג הביא להצהרת הלסינקי

1957-נתנו טלידומיד והמשכו עד ל 1962

1963-בית חולים למחלות נפשיות, הזריקו תאי סרטן, 1963-מלגרם-פסיכולוג

הצהרת הלסינקי-164,

ניסויי אגבת 1932 ב USA, 400 חולי אגבת שחורים וקבוצת ביקורת 200 והקפדו בלי לתת טיפול. שרדו 74 מי 400. 40 הדביקו נשים ונולדו 19 ילדים. המחקר הופסק ב 1972.

### **1981 בארצות הברית נחקק חוק שמסדיר נושא של ניסויים קליניים.**

וילוברוק-1958 עד 1973-בילדים מפגרים-איך עוברת מחלה צהבת.

1971-השפעת גלולה למניעת הריון, לקחו נשים עניות. פלסיבו וגלולה. לא נמסר לנשים. בקבוצת ביקורת נשים נכנסו להריונות לא רצויות

הוקמו ועדות הלסינקי.

### **בארץ עבור ב 1980. כל המוסדות חויבו להקים ועדת הלסינקי**

**ועדת הלסינקי של בית חולים לא כפופה לאף אחד, מנהל בי"ח ממנה ועדת הלסינקי**

1. תנאים לקבלת אישור-מנגנון מולקולרי של תרופה ידוע
2. הוכחה בבעלי חיים יעילות
3. קיים פרוטוקול מפורט
4. משתתפים מתאימים
5. טופס הסכמה מדעת
6. חולה יכול לעזוב מתי שהוא רוצה
7. החוקר חייב להפסיק מיד אם קורה משהו חמור
8. חברה מתחייבת לספק תרופה כל החיים

### **שיעור 3.**

פרופ. הרט

יש תרופה חדשה procure, להגדלה שפירה של ערמונית. ב 1996-שאלה האם לאשר בכללית.

### **העקרונות:**

1. האם התרופה אפקטיבית
2. האם בעלי מקצוע ממליצים
3. כמה חולים הזדקקו
4. מה עלות הצפויה
5. כמה יעלה עם אנחנו נחסוך.

## שיעור 4.

### טכנולוגיה חדשה בתרופות ביולוגיות וביוסימילר.

**איזה תרופות.** תרופות ביולוגיות, הן תרופות שמתבססות על מולקולות של חלבון גדולות שמיוצרות בתוך תא חי. בגלל שיש להן דמיון לחלבונים בגוף האדם שי להם יכולת מאוד גבוהה להשפיע על מחלות בבן אדם. הם משפיעים על מנגנונים בתוך התא. הן גדולות ומסובכות והייצור שלהן הוא עוד יותר מסובך ומחייב הקפדה. אינסולינים חדשים, הורמונים, מוצרי פלסמה, תרופות לסרטן ומחלות אוטואימוניות.

**איזה תהליך.** מבוססות על הנדסה גנטית, מאוד מתוחכמת. החלבון נאסף במעבדה, מטוהר, מזוקק, באמצעות מולקולות נוספות הופכים אותו לתרופה יציבה. התרופות מיוצרות בתוך תא חי. התא הזה צריך שיהיו לו תנאים מיוחדים כ pH, T, לחות, מליחות, אור. כל שינוי הכי קטן משנה את התוצאה. יכול להיות שאצא חלבון לא פעיל, לא דומה. חשוב להקפיד.

השוק נמצא בהתרחבות. יש יותר מי 900 תרופות בפיתוח ליותר מי 100 מחלות שונות. זה 20% משוק התרופות הכללי.

**בעיות לאחר תום פטנט.** הפטנט ל 10-15 שנים. בתרופות כימיות אפשר להבטיח שהתרופה שמייצרים תהיה זהה. תרופות גנריות. התרופות הביולוגיות אחרי שפג הפטנט גם הן מותרות לייצור. אף חברה לא יכולה לייצר בדיוק כמו חברה מקורית. כי הם לא יודעים את כל הפרטים של התהליך. מיצרים את אותו החלבון, אבל לא בדיוק אותה התרופה.

**תרופות ביוסימולריות.** התרופות הן מאוד יקרות. ביוסימולר-דומה. לא בדיוק. לא יודעים פרטים קטנים. בתרופת כימית יש דרכים לבדוק אם זה זהה. **בביוסימולר-אי-אפשר לבדוק זהות.**

מה הקריטריונים לאשר תרופה ביולוגית דומה. איזה ניסויים דורשים לביוסימילר? מה ניתן לאשר מבחינת קלינית?

עושים ניסוי על בני אדם. ולא להזיק לבני אדם. לקבוע מינון. היתרון היחידי של תרופה ביולסימולרית זה המחיר. אנחנו מאוד מעוניינים להוזיל עלויות. בביוסימולר לא אותם התנאים של עיצור. ביוסימולר לא נערכים את כל הניסיונות שהיו במקור.

### משדר הבריאות בשיתוף עם איגודי הרופאים קבעה נהל מיוחד לתרופות ביוסימולריות.

1. חייבים לעשות ניסיונות משווים בין התרופות.
2. כאשר מתחילים טיפול חדש בחולה חדש הרופא יכול להחליט אם הוא נותן תרופה ביולוגית או ביוסימולר.
3. אם כבר חולה מקבל אסור לחולה לעשות החלפה גם מי ביולוגי לביוסימולרי וגם מי ביוסימולרי לביולוגי.

זה הכל אם יש השפעה.

במרשם צריך לרשום השם המלא ושם של החומר הפעיל.

### **לרוקח אסור לתת החלפה.**

רופא צריך לעשות מעקב קפדני של תופעות לוואי.

אם ירצו שילוב תרופות, רק לאחר הוכחה רפואית.

תרופות **ביוסימולריות** מאשרים בארץ לתת רק למחלות ספציפיות **שהוכח במחקרים** קליניים מבוקרים. החלטה רק ע"י רופא המטפל ורק ע"י התמונה הקלינית.

### **לא עושים טיפולים ביוסימולריים בילדים עד שמחקרים הוכיחו.**

הסיבה היחידה זה להוזיל את העלויות.

יש לקבוע כללים ברורים ומחויבים.

**ביוסימולר שוקלים לתת רק לאותן מחלות שהתרופות הביולוגיות המקוריות עוזרות.**

## **שיעור 5.**

### **מגמות בשוק התרופות בארץ ובעולם.**

עליה בתוחלת החיים.

עליה בכמות המחלות וכמות התרופות.

צריכים טיפולים כרוניים.

יש סל תרופות. ועדת סל לשנה. בדרך כלל תרופות וטכנולוגיות שמצילות חיים.

אותן תרופות שיכניסו לסל, הן התרופות שניתן לקבל במסגרת ביטוח בריאות הממלכתי וניתן לקבל אותן בקופת חולים או ב"ח.

בארץ סל תרופות לא רע.

בזמן הקרוב הממשלה לא תגדיל יותר סל התרופות.

יש עליה גדולה בלפיתול תרופות החדשות – בין מיליארד עד 2 מיליארד \$.

טיפולים בהפטיטיס C – עלות הטיפול – 1000\$ ליום. וחברות התרופות לא מתנדבות להוריד מחירים.

תרופות ביולוגיות, שוק התרופות הביולוגיות מתפתח בצעדי ענק. **אנחנו לא יודעים אם החולה ייחנה מהתרופה הביולוגית.** אבל כל החולים הם האוכלוסייה הפוטנציאלית לאותה התרופה. המחקרים היום הרבה יותר קפדניים. אבל עם כל זאת החולים האמתיים זה לא החולים שיכנסו לטיפול. לחולים אמתיים יש עוד מחלות.

האוכלוסייה הגדולה זה חולי סרטן. תחום חדש-**אימונותרפיה.** התרופות משכפלות מערכת אימוני של החולה. כמו KETRUDA, יש עוד- opidivo. ב USA יש כבר התארגנות רופאים נגד חברות תרופות.

**תרופות למחלות יתום.** מחלות נדירות, בדרך כלל גנטיות, מספר החולים קטן מאוד. לחברות התרופות אין אינטרס לפתח תרופה. כמות קטנה מאוד של חולים. בארצות הברית נותנים סבסוד לחברות. הגיעו תרופות אך הן יקרות. בין מיליון עד 2 מיליון \$ לשנה.

**Gene Therapy,** אם יש מחלה שהיא תוצאה של גן פגום. אני יכול לקחת גן ולהשתיל. Glibera. שכיחות 1 למיליון.

בגלל שסל התרופות הוא מוגבל, בגלל שיותר ויותר תרופות יקרות לא נכנסות לסל ממליצים לרכוש ביטוח. שבינם **וביטוחים פרטיים. מה הבעיה?**

הבעיה שהוצאה הבריאותית עולה, יוצרת חוסר איזון במערכת, פאר בין בריאים ועשירים, ביטוחים לא אמינים, המדינה מעוניינת שכמה שיותר אזרחים ירכשו ביטוחים. ככל שיותר תרופות לא יהיו בסל וככל שיותר תרופות יקרות לא יהיו בסל, וככל שיותר ביטוחים יממנו את זה, הם ימלאו את המחיר. מבחינה ציבורית זה לא שיטה טובה.

לחברות ביטוח יש תקרה. ככל שתתקרות מתייקרות, החולה מהר מגיע לתקרה.

### **תרופות חדשניות.**

למחלת שרירים גנטית- בדצמבר 2016 FDA אישר spinemza. עולה 2.5 מיליון \$ לשנה לכל חולה. יש היום בין 80 ל 100 ילדים כאלו. אלו המחירים היו סבירים, הרבה חולים היו יכולים לקבל את התרופות.

כל הזמן יוצאות תרופות חדשות והן לא נכנסות לסל. מה שטענות חברות התרופות זה שפיתוח עולה כ מיליארד לשנים. ובסוף הן לא בטוחות שהתרופה תכנס. עד לכניסה לשוק זה לוקח כ 15 שנים. הממשלה צריכה לעשות צדים.

הדוגמאות- הפטיסיס סי, גנטיות, אונקולוגיות, ביולוגיות, אימונותרפיות.

ההוצאה העולמית למחלות אונקולוגיות- 50 מיליארד \$.

בארצות הברית אה תרופה לליקמיה שעלות חצי מיליון \$ לשנה, לעיוורון- מיליון \$ לשנה.

**ב USA 3 רופאים אונקולוגיים החליטו לא להשתמש בתרופה יקרה והחברה הורידה את המחיר.**

## **בישראל מחירים של תרופות יותר זולות ומבוססות על 4 מדינות אירופאיות.**

תרופות יתומים מאוד יקרות. יש 13 חולים בארץ. עלות 1.4 מיליון ₪ לשנה. תרופה סולריס- ל 10 חולים. בארץ מאשרים לפעמים תרופות יקרות במיוחד לחולים, אך שיש לא להרבה חולים.

ב 2015 שליש מי עלות הסל החליטו להגדיש להכנסת 2 תרופות חדשות נגד הפטיטיס סי. לא לכל החולים.

ב 2015 קבעו שיש 122 תרופות שחייבים להיות בסל. אבל העלות היית 1 מיליארד, לא הספיק הכסף, פחות חולים קבלו.

ציסטיק פיברוזיס, יש תרופה חדשה. עלות 70000 לחודש לחולה.

## **אין שום חקיקה שמגבילה את מחיר התרופות. אין מספיק לחץ של הציבור.**

יש ספק שהתרופות החדשות כל כך יעילות. חלק מהם ולחלק מהחולים מעריכים חיים רק ל חודשיים- שלושה.

סיפור. חולת סרטן. שום דבר לא עזר. אייברנס. היא לא בסל. רופא נתן לחולה 5 בקבוקים. זה עזר. היא כתבה בפייסבוק ובקשה לשלוח אליה. היא פנת לבית המשפט והוכיחה שלה ספציפית ההתרופה עזרה. משלא מקבל מה שהוא צריך לקבל מקופת חולים, הוא יכול לפנות לבית הדין לעבודה.

פונים לוועדת החריגים, אחר כך לבית הדין לעבודה. בחוק ביטוח הבריאות הממלכתי כתוב שכל נושא של בירור משפתי בין חולה ובין מערכת הבריאות ידון בבית הדין לעבודה. הסיבה היא שלבתי הדין לעבודה הרבה יותר קל להגיש תביעה והוא עובד הרבה יותר מהר. **יושבים בבית הדין לעבודה נציגי ציבור. ההיבט הוא גם ציבורי, לא רק משפטי.**

מבקשים תרומות. חברות שמעבירות תרופות מחולה לחולה.

## **הפטרונות.**

לעשות רגולציה, כרגע ללא הצלחה.

**להגדיל את סל הבריאות ל מיליארד ₪ לשנה. בשלב זה לא.**

## **תרופות יתום ימומנו מתקציב נפרד.**

יהיה כללי משחק חדשים בהסכם בינלאומי.

כל התרופות שניתן להוציא אותן מהסל העלות שלהן היא זניחה. עבר זמן ועוד. יש לכל תרופה הצלחה באחוז מסוים, גם אם היא לא שווה שום דבר. אפקט פלצבו.

## **שיעור 6.**

ד"ר זילבר.

מחקר קליני זה מחקר התערבותו ופרוספקטיבי, תמיד יש קבוצת ביקורת, הקבוצות צריכות להיות זהות.

**יצאה הנהיה של משרד הבריאות שלרופאים אסור קשר עם חברות תרופות.**

פלסיבו-בא ממילה לרצות

קיימת בעיה אתית קשה במחקר עם חולים בריאים, אבל גם עם חולים יש בעיה במוכן לתת כפלסיבו.

**טיפול במחלה.**

30% מבריא טבעי. אחר כך Hawthorne effect, אחר כך אפקט פלסיבו, אחר כך אפקט תרופה.

**Hawthorne effect-אפקט פסיכולוגי שבן אדם משנה את ההתנהגות שלו כאשר יותר שמים לב אליו**

**איך מונעים כישלונות.**

**כלים למדידה.**

1. אותו צוות במשך כל המחקר

2. צריכה להיות רנדומיזציה

3. תוצאות המחקר בודקת קבוצה אחרת

4. מחקר יכול להיות בלינד ודאובל בלינד

כישלון בשלב שלישי למחקר גם פוסל את התרופה כמו בשלב ראשון ושני

**בארץ.**

אחראי על ניסויים קליניים זה אגף הרוקחות

צריך להגיש בקשה אישור לוועדת הלסינקי

**תרופה אתית ותרופה גנרית**

חומר הפעיל צריך להיות זהה, החומרים שמקשרים את החומר הפעיל הם שונים

שוני בזהות עד 20% במבחן זמינות הביולוגית-bioequivalent

זיפים-3 קבוצות.

קיימת היררכיה של מחקרים, מחקרים הכי חשובים לטווח ארוך-זה מטאנליזה

## שיעור 7.

טיפול בתרופות ביולוגיות: ב Lancet פורסם ש 10% מי MM הפסיקו טיפול.

**כול חולה חמישי** ב USA לא מסוגל לממן את התרופות.

הצעה-pay for performance, רק אם תרופה השפיע

**נוברטיס-הכניסה 3 תרופות לנוסחה הזאת**

לא החלמת לא שלמת

ל CML, תסיגמה

**מה נקרה הצלחה?**

לתורשת נפוצה

אינטרסיה-לאי-ספיקת לב

משרד הבריאות סירב השנה תרופה לסרטן שד

מה הבעיות PFP? קיבל תרופה, **לא שמר על ההוראות**. צריך **כוח אדם לבקרה** ודיווח. איך מוכיחים.

אין שום הוכחה שהשיטה מורידה את ההוצאות. זה על מעט מאוד תרופות.

התפתחות היסטורית.

טכנולוגיה זה הכל-פרוצדורות גם.

USA – 17% מתמ"ג לבריאות.

**מי 1998 – ועדת הסל**. כמות הכסף קובע האוצר.

**5-6 שנים התקציב לא עולה**

יש אינטרסים נוספים

## שיעור 8.

**פרוביוטיקה.**

נחשבת לפופולרית בעולם בין תוספי מזון. שני חוקרים במכון וייצמן ששנים מתעסקים בחדקים במעי הגס. שינוי בחדקים האלו יכול לגרום לסוכרת ועוד.

הפרוביוטיקה מומלצת לחולים שקבלו AB.

מחקר-אחרי טיפול AB. 3 קבוצות.



לא הצליחו להוכיח שפרוביוטיקה עוזרת.

ביולי 2018 התברר שפרוביוטיקה יכולה להזיק. ערפול מוחי, גזים, נפיחות. הפסיקו. קבלו טיפול אנטיביוטי.

14-2013- לא היית יותר יעילה מפלסבו במניעת שלשולים.

כדי שתועיל היא צריכה להישאר במעיים ולהיצמד לדופן המעיים, ולא תמיד הם נשארים.

אצל חלק מאנשים מופרשים החוצה ולא נצמדים.

יש וויכוח בין רופאי פגים. טוענים שטיפול פרוביוטי בפגים יכול לצמצם סיכונים של אנטרוקוליטיס נקרוטי. מפחיתה ב 50% את המחלה או גורם למחלה יותר חלשה.

ב 2018 מת פג שלקח פרוביוטיקה מזיהום פטריותיה. עקב כך משרד הבריאות לא מרשה לפגים.

זה תוסף מזון. לא ברור ייצור שלו. אין אותו פיקוח כמו על ייצור תרופות.

אוגוסט 2018-משרד הבריאות סירב לתת אישור לפרוביוטיקה לפגים.

גם אין מספר מחקרים שמוכיחים. אין הוכחות ליתרונות.

לא יודעים מה החיידקים, מה הכמות, מתי לתת.

זה תוסף מזון.

השיווק של תוספי מזון לא דורש הוכחה קלינית.

האם שם חיידקים שונים.

חברות שונות בתהליכי ייצור שונים.

הפרוביוטיקה בטיחותי לאנשים בריאים.

אין ידע על השפעת ארוכות טווח.

לאנשים בריאים לא מזיק, לחולים יש תופעות לוואי כולל זיהומים.

אנאלס 2018-תופעות לוואי של פרוביוטיקה. כנראה יש הרבה יותר תופעות לוואי.

אי-אפשר להסיק שזה בטוח.

מדובר בשם רחב לקבוצה ענקית של חיידקים. מיעוטם הקטן נבדק.

אנחנו לא יודעים מספיק. יש עליה בשימוש.

## שיעור 9.

טכנולוגיות חדשות.

## שיעור 10.

ד"ר זילבר.

כניסת תועמלנים.

כרגע בג"ץ נגיד משרד הבריאות על חברות התרופות בוטל.

פירמידה דל מחקרים.

Pure review. זה בשל להתקבל לפרסום בעיתון.

סקירה שיטתית.

הוכחות לא מדעיות. הרגשות, סיפורים, ספרות לא מדעית. מזהירים מהם.

פסוריאזיס-ספחת. טיפול PUVA.

טכנולוגיה.

הערכה-בטיחות, יעילות, כלכלי.

צורך מבוסס על היארות והימצאות. כלכלה. המעמסה למערכת.

בעברית אין הבדל בין Effectiveness | Efficiency. בעברית זה רק יעילות.

תועלת זה benefit. עלות-יעילות.

50.000\$ זה הרבה או מעט-תלוי בחברה.

השתלת דומינו.

באירופה יש גופים מסוימים שמתעסקים בהערכה של טכנולוגיות רפואיות, בארץ-כולם.

משרד הבריאות,

מכון גרטנר,

קופות.

חוק ציוד רפואי

הגדילו כמות מכשירי MRI, אבל לא הגדילו כמות מפענחים, השפיע לCT

עדכון סל הבריאות.

מתעדכן ע"י ועדת הסל.

בחוק ביטוח בריאות ממלכתי היה כתוב כל שה 2% מהסל צריכים להיות מיועדים לעדכון טכנולוגי.  
לא עשו את זה. כתוצאה מחסור כרוני.

ועדת סל ב 2018-יו"ר פרופ גמזה.