

הסדרה וחדשנות ברישום ואישור תרופות - "היגור זאב עם כבש?"

כיצד נערכות הרשויות הרגולטוריות, ביניהן הרשות הישראלית ומערך הרוקחות והאכיפה, לכניסתן בקצב מסחרר של תרופות העתיד המותאמות אישית ולאישורן של "תרפיות מתקדמות"?

ובורדאי לא אחראי. הרי תפקידה העיקרי של רשות רגולטורית הוא להסדיר את תהליך הרישום, תוך שהיא שומרת על משולש הזהב של איכות, בטיחות ויעילות. כיצד, אם כן, נערכות הרשויות הרגולטוריות, ביניהן הרשות הישראלית ומערך הרוקחות והאכיפה, לכניסתן של טכנולוגיות חדשות בקצב מסחרר?

זה זמן מה נמצאות הרשויות הרגולטוריות בעיצומה של מהפכה שקטה אך משמעותית - תהליך המאופיין בגילויים מדעיים חדשים ומהפכניים ובכניסה מהירה של טכנולוגיות חדשות לטיפול, אבחון ומניעה של מחלות, אשר היו ללא מזור לפני כעשור. בין היתר ניתן למנות את כניסתם של טיפולים גנטיים, תרפיות תאים מתקדמות ותכשירים ורקמות מהונדסים גנטית. יתרה מזאת, ההתקדמות בתחום הגנום והיכולת למפות מוטציות בפרק זמן קצר מעמידות אף הן אתגרים בפני הרשויות ומדגישות את הצורך בשינוי האופן שבו מאושרים טיפולים. במאמר זה נסקור את הפרדיגמה הקיימת באישור תכשירים בארץ ובעולם ונפתח צוהר לחשיבה מחודשת בהקשר לאופן שבו מאושרות טכנולוגיות חדשות לשימוש, כל זאת מבלי לפגוע באקסיומה של איכות, בטיחות ויעילות.

הסדרה בארץ ובעולם

פרק הזמן הנדרש לאישור תכשיר מקור חדש בארץ עומד על כ־270 יום. פרק זמן זה מוגדר

"אתה סובל ממחלה ממאירה אך החדשות הטובות הן כי יש בידינו את היכולת להתאים עבורך טיפול מותאם אישית שיאפשר להפוך את המחלה לכרונית. אני מפנה אותך להמשך מעקב וטיפול אצל אונקולוג שייתן לך יותר פרטים ויתאים עבורך טיפול פרטני". מר מאיר הגיע לפגישה עם הרופא האונקולוג שביצע סדרת בדיקות אשר בחנו בין היתר את המרכיב הגנטי של הגידול, כמו גם את תגובתו לטיפול התרופתי הקיים ומולקולות של טיפולים חדשניים Ex-vivo. באמצעות טכנולוגיית ריצוף, נבחן הגנום של מר מאיר ונמצאו מספר מוטציות ייחודיות המקודדות לחלבונים ומתווכים נוספים המעורבים בתהליך השאתי ומתוכם נבחרה המולקולה המתאימה ביותר לסוג הגידול של מר מאיר. בהליך קצר, אם כי מורכב, מצליחים המדענים בבית החולים "לתפור" טיפול מותאם אישית לסוג הגידול והמוטציה שאותם מציג מר מאיר. כל התהליך כולו, מזמן האבחון ועד למתן הטיפול הראשון, אורך כחודשיים והמחלה שבעבר הוגדרה כסופנית ואשר לא היו עבורה פתרונות, או היו רק כאלה שדחו את הקץ, הופכת לכרונית. הגידול מצטמצם וכעת ניתן להסירו באמצעות ניתוח, או להמשיך בטיפול מותאם אישית תוך ביצוע ביקורת מדי מספר חודשים.

נשמע מדע בדינוני? איך אפשר, אתם בוודאי תוהים, לרשום ולתת טיפול שלא עבר בדיקות מקיפות של בטיחות ויעילות? זה הרי לא ישים

ד"ר איל שורצברג¹, מג'ר אילנה וייס ירושלים², ד"ר עידו בצלח³

¹ סמנכ"ל מו"פ וחדשנות, המרכז הרפואי סוראסקי, ת"א, איכילוב. לשעבר ראש מערך הרוקחות והאכיפה במשרד הבריאות, מרצה בכיר, בית הספר לרוקחות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

² סגנית מנהלת המחלקה לרישום תכשירים, מערך הרוקחות והאכיפה, משרד הבריאות

³ חברת Augmanity

ישום תכשירים חדשים והנגשתם למטופלים מהר ככל האפשר הם מטרה חשובה עבור כלל רשויות הבריאות בעולם. בד בבד,

רשויות רגולטוריות ותיקות וחדשות אימצו כללים ברורים שמטרתם להבטיח כי תהליך זה יהיה סדור ושקול ויבטיח את איכות, בטיחות ויעילות התכשירים. אך מה קורה כשהאינובציה מקדימה את הרגולציה? הנה סיפור מקרה שעדיין לא התרחש, אך אינו משולל כל הגיון:

מר מ. מאיר החל להרגיש לאחרונה חולשה. הוא פנה לרופא המטפל שלו אשר ביקש ממנו לעשות סדרת בדיקות. לאחר כשבועיים חזר אליו הרופא עם אבחנה ובשורה שאינה משמחת:





במטרה לעודד את המדע והרפואה, יש לשנות את החקיקה כך שתגן על הרגולטור ותיצור מסגרת משפטית שתאפשר קבלת החלטות בחוסר הוודאות שבה פועלים כיום בעולם הרגולטורי



בפקודת הרוקחים ומחייב את הרגולטור לסקור את תיק הרישום (CTD) שהוגש לו בפרמטרים של איכות, בטיחות ויעילות. לשם כך נברקים תהליכי הייצור של התכשיר, חומרי המוצא, חומרי הגלם, אי נקינות המופיעים במהלך התהליך, חומרי האריזה ועוד. בנוסף, נברקת יעילות התכשיר באמצעות נתוני מחקרים קליניים במספר פאזות. נתוני הבטיחות מוגשים לאורך כל חי התכשיר, מהשלבים הפרה קליניים (in vitro/vivo), פרמקוקינטיקה, פרמקודינמיקה וטוקסיקולוגיה). במסגרת זו נערכת ניסויים בתרבות תאים, חיות קטנות וגדולות ולאחר מכן בבני אדם וגם לאחר שאושר התכשיר לשימוש. גם בעולם, משך התהליך דומה ועומד על טווח של כ-300 יום לתכשיר ברשויות השונות.

חשוב לזכור כי פרק הזמן שבו תכשיר נמצא בבחינת הרשות הרגולטורית מהווה רק אחוז קטן מזמן הפיתוח של אותו תכשיר. מסגרת הזמן להבאת תכשיר חדש לשוק, מרגע התחלת הפיתוח (Concept) עומדת על כ-15 שנה בממוצע, עם

הנגבות עבור הרישום. עם השנים, פותחו ב-FDA מספר מסלולים שנועדו לקדם רישום תכשירים חדשים, על פי קריטריונים מתאימים:

מסלול "סקירה בעדיפות" - Priority Review
- נועד עבור תכשירים המהווים שיפור משמעותי הן מבחינת יעילות והן מבחינת בטיחות עבור "Serious Conditions". המסלול מאפשר סיום בדיקת הבקשה לרישום בתוך שישה חודשים, בהשוואה לעשרה חודשים במסלול הרגיל.

מסלול "מהיר", Fast Track Designation
- נועד עבור תכשירים המציגים פוטנציאל לתת מענה למצבים המוגדרים "Unmet medical need", עבור מחלות או מצבים חמורים/מסכני חיים. המסלול מאפשר מפגשי ייעוץ תכופים עם ה-FDA וכן אפשרות ל-"Rolling Review" (הגשת נתונים בשלבים ולא כל תיק ההגשה מלכתחילה) וכן Priority Review.

עלויות גבוהות מאוד, שמוערכות בכ-1.5 מיליארד דולר לתכשיר חדש. למרות התקדמות טכנולוגית גדולה, שהביאה לתהליכים מהירים יותר של זיהוי מטרות לפיתוח תכשירים חדשים ועלייה במספר ה-"new therapy concepts", עדיין קיימות מחלות קשות ללא מענה מספק.

על מנת לקדם ולאפשר הגעתן של טכנולוגיות חדשות לשוק, התפתחו מספר מנגנונים ברשויות מובילות, כגון מינהל התרופות והמזון האמריקאי (FDA) ורשות התרופות האירופאית (EMA), שמטרתם לקצר את זמן הסקירה הנדרש כדי לאשר תכשיר חדש. כבר בשנות ה-80 של המאה הקודמת פעלו ב-FDA על מנת לקדם ולעודד רישום של תכשירים עבור מחלות יתום (מסלול Orphan Designation), תוך הצעת תמריצים, כגון הבטחת מספר שנים של בלעדיות בשוק, עזרה ותמיכה בתהליכי פיתוח התכשיר וכן הקלות בעמלות

נדרשים כלל מסמכי האיכות, בטיחות ויעילות לשם רישום התכשיר.

נשאלת השאלה כיצד נערך הרגולטור ל"תרופות העתיד" המותאמות אישית, אלו אשר יהיה קושי לערוך עבורן ניסויים קליניים ושניסויים פרה-קליניים בתרבויות ובבעלי חיים אינם מספקים די מידע כדי לקבוע את יעילותן, במיוחד במקרים שבהם תוחלת החיים של המטופל קצרה, אך גם במחלות שערך כה לא ניתן להן מענה או שהמענה עבורן היה מוגבל? לשם כך חשוב שנכיר קטגוריה חדשה הקרויה "תרופות מתקדמות".

Advanced therapy medicinal products (ATMPs), תרפיות מתקדמות

ה"Advanced therapy medicinal products" (ATMPs) היא קטגוריה חדשה של תכשירים – "תרפיות מתקדמות". אלה הם תכשירים המכילים תאי אדם חיים (כגון תאי גזע), גנים או רקמות בעלות השפעה ביולוגית על גוף האדם, לצורך טיפול רפואי.

קיימות שלוש קטגוריות עיקריות של תרפיות מתקדמות:

תרפיות על בסיס גני – תכשירים ביולוגיים שבהם החומר הפעיל מכיל או מורכב מחומצה גרעינית רקומביננטית (מהונדסת) שמשמשת לצורך בקרה, החלפה, תיקון, הוספה או גריעה ברצף הגנטי ואשר פעילותו הרפואית היא תוצאה ישירה של החומצה הגרעינית הרקומביננטית, או של התוצר של חומצה זו.

תרפיות המבוססות על תאים סומטיים, כלומר **תאים שאינם תאי רבייה** – תכשיר ביולוגי שבו החומר הפעיל מכיל או מורכב מתאים או מרקמות, כולל תאים אשר עברו מניפולציות חיצוניות משמעותיות, שהביאו לשינוי של המאפיינים הביולוגיים של התא או הרקמה ולשינוי של הפעילות הפיזיולוגית של התא או הרקמה, או מאפיין מבני של התא, או שהרקמה או התכשיר הביולוגי שבו החומר הפעיל מכיל או מורכב מתאים או רקמות, שפעולתם במטופל שונה מפעולתם המקורית בגוף. תכשיר שמתן התאים או הרקמות גורם או ניתן לצורך פעילות רפואית באמצעות הפעילות הפרמקולוגית, אימונולוגית או מטבולית של התא או הרקמה.

תרפיות המבוססות על רקמות מהונדסת – תכשיר ביולוגי המכיל תאים או רקמות

פרטים מתוך 10,000. מסלול הרישום לתכשירי יתום מאפשר בלעדיות בשוק של עשר שנים, הנחה באגרות עבור התייעצות עם הרשות בכלל שלבי פיתוח התכשיר וכן מימון חלקי באמצעות מענקים (Grants) בפיתוח התכשיר.

גם בישראל קיימים מספר מנגנונים מואצים שמטרתם קיצור זמן הרישום ל-180 יום במקום 270 יום. מסלול זה מיועד לתכשירים שנרשמו בארה"ב או באירופה ואשר יש להם תיק רישום מלא עם כלל הערות הסוקרים מרשויות אלו. באופן זה, הבוחן הישראלי של התיק יכול להתרשם מהיקף התשובות שניתנו על ידי חברת התרופות ולדלג על שאלות שכבר נשאלו. כך נוצרת בעצם "שכבת בטיחות" המאפשר סקירה מהירה יותר. עם זאת, בישראל לא קיימים מסלולים מהירים להערכת תרופות חדשות אשר לא קיבלו אישור מוקדם ברשות בריאות מוכרת אחרת, ואין מנגנון ל"קידום תורים בתשלום" כפי שנהוג למשל בארה"ב. כמו כן, בישראל לא קיים מסלול מקוצר או מתערף עבור "תרופות יתום". בכל המקרים האחרים, שאינם נופלים בתכשיר שנרשם ברשות אחרת ומוגשים עם תיק רישום מלא (כולל התכתבויות), הזמן יעמוד על 270 ימי בדיקה. בדומה לאירופה וכפי שיתואר להלן, גם בישראל יש מסלול לתרפיות מתקדמות שאינן רשומות, במסלול לטיפול המאושר על ידי משרד הבריאות בבית החולים, הידוע בכינוי Hospital exemption. טיפול זה יכול להינתן בבית החולים והוא מוגדר בהודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ז 1986, אשר פורסמה בילקוט הפרסומים בשנת 2016. מדובר בתהליך חדשני אשר מאפשר לקצר את זמן הגעת התכשיר למטופל הנזקק לו, אך לא מדובר ברישום התכשיר כי אם באישור מותנה למטופלים שאין אפשרות לקיים ניסוי קליני עבורם. סוג זה של טיפול נמצא במעמד שבין טיפול חמלה למטופל ובין תכשיר אשר אושר לשימוש לאחר שנבדק במבחנים קליניים. חשוב להדגיש כי למעט hospital exemption

מסלול "פריצת הדרך", Breakthrough Designation – נועד עבור תכשירים המיועדים לטיפול במחלות או מצבים חמורים, או מסכני חיים, כאשר הנתונים הקליניים המוקדמים מצביעים על שיפור משמעותי, בהשוואה לטיפולים הקיימים. המסלול מאפשר הנחיה אינטנסיבית מטעם הרשות לגבי תכנון המחקרים הקליניים ומפגשי ייעוץ תכופים עם ה-FDA וכן אפשרות ל"Rolling Review" ול"Priority Review".

מסלול "מואץ לאישור", Accelerated Approval – נועד עבור תכשירים המיועדים לטיפול במחלות או מצבים חמורים, או מסכני חיים, לגביהם קיים "Surrogate Endpoint" שצפוי להראות תועלת קלינית. המסלול מאפשר אישור מוקדם, המבוסס על השפעת הטיפול על Surrogate Endpoint או intermediate clinical endpoint, שצפוי לבוא את התועלת הקלינית של התכשיר. יש גם המסלול שהוזכר לעיל, "תרופות יתום", **Orphan Designation** – המיועד לתכשירים לטיפול במחלות או במצבים נדירים (פחות מ-200,000 אנשים בארה"ב). המסלול מאפשר הנחיה צמודה של ה-FDA לגבי פרוטוקול המחקר הקליני, מימון חלקי, מאפשר מחקרים על מספר קטן של מטופלים, בקשה למסלול accelerated approval or priority review, קבלת פטור מאגרות מסוימות, שבע שנות בלעדיות בשוק ועוד.

ברשות התרופות האירופאית (EMA), מסלול ההערכה הרגיל אורך 210 ימים, עד לקבלת המלצה של ה-CHMP. ניתן לבקש "הערכה מזורזת", Accelerated Assessment, לקיצור התהליך ל-150 יום, אם ניתן להוכיח הצרקה למסלול זה, כגון מתן מענה למצב המוגדר כצורך רפואי שאין לו מענה, unmet medical need, וכן טיעון מבוסס כי התכשיר מביא יתרון וחדשנות טיפולית משמעותיים לחולים.

גם באירופה קיים מסלול ייחודי לרישום תרופות למחלות יתום. ההגדרה באירופה היא: מחלה או מצב רפואי המופיע בלא יותר מחמישה

בטיפול גנטי מותאם אישית, לא ניתן לבדוק את הטיפול במסגרת הפאזות המקובלות בניסויים קליניים. יתרה מכך, גם בהנחה שלמטופלים אותן מוטציות גנטיות, הרי מחלות הרקע שלהם, גורמים אפיגנטיים ונתונים נוספים הופכים את הפרדיגמה הקיימת כיום של ניסויים קליניים, $N+1$ ל- N , כך שהמטופל מהווה ביקורת של עצמו





כניסתן של טכנולוגיות חדשות בפרק זמן קצר, אשר אינו דורש ניסויים ארוכי טווח בבני אדם ושלבים מקדימים פרה-קליניים ארוכים, תוזיל ללא ספק את עלויות ייצור התכשירים החדשים. בד בבד, יש לקבוע מודלים כלכליים שיבטיחו את המשך ביתוח תכשירי העתיד

מהונדסים, ממקור אנושי או מבעל חי, אשר השימוש בהם בפעילות רפואית נועד להתחדשות, תיקון או החלפה של הרקמה בגוף. תכשיר כזה יכול להכיל תאים או רקמות חיים או בלתי חיים, ויכול להכיל גם מרכיבים נוספים כגון רכיבים תאיים, מולקולות ביולוגיות, חומרים ביולוגיים, חומרים כימיים ובין היתר פיגומים.

קיימת גם קטגוריה של תרפיה משולבת - תכשיר המכיל אביזר רפואי אחד או יותר, כחלק ממנו (Combination product).

התרפיות המתקדמות מוגדרות כתכשירים רפואיים מורכבים, הדורשים מחקר ופיתוח מסוג אחר וכתוצאה מכך גם אסטרטגיית תמחור ורגולציה חדשה ושונה מהמקובל עד כה. נכון לשנת 2017, ארבע מתוך שמונה תרפיות רשומות ב-EMA קיבלו orphan designation ונהנו מהתמריצים שמציע המסלול הזה. מעצם הגדרתן של התרפיות המתקדמות, הן מתאימות מאוד למסלולים הנחשבים early access: רובן נועדו למתן חד פעמי ואמורות לספק ריפוי תמידי.

מעבר למגבלה הכלכלית מבחינת היקף השוק, אוכלוסיית יעד קטנה מגבילה את היכולת להעריך את יעילות ובטיחות התכשיר הנבדק, לאור העובדה כי במחקר קליני מספר המטופלים צריך להיות משמעותי על מנת להוכיח הברלים מובהקים סטטיסטית בין הטיפולים השונים. הדרישות הקלאסיות ממחקר קליני והדרישות לגבי מספר המטופלים בכל פאזה של המחקר אינן מתאימות בתכשירים למחלות יתום וכן כחלק מהתרפיות המתקדמות.

קושי נוסף בתחום התרפיות הוא תמחור טכנולוגיות אלו. בניגוד לטיפולים מקובלים כיום, בין אם מולקולות כימיות או טיפולים ביולוגיים, הרי שמדובר בעלות גבוהה פר אצווה ומספר נמוך (או חד פעמי) של אצוות לייצור ופרוצדורות סבוכות כחלק ממתן הטיפול, ליד מיטת החולה.

ה-EMA מאפשר לבעלי רישום של תכשירים מסוג זה להגיש את הנתונים הקליניים על פני טווח זמן רחב יותר. כאשר לא ניתן לספק נתונים קליניים כלל, יש אפשרות לרישום תחת Conditional או Exceptional circumstances authorizations. ככל שהתרפיה חשובה מבחינת צורך לבריאות האוכלוסייה וכן מהווה חידוש טיפולי, ניתן גם לקבל מסלול של הערכה מהירה Accelerated Assessment - מנגד, עומד החשש כי אישור המתבסס על פחות נתונים מהנדרש בדרך כלל יוביל לאי

ודאות ויוריד את רמת האמון במערכת הרגולציה ובהחלטותיה. הגעתן המוקדמת של תרופות אלו לשוק עלולה גם להעלות את הסיכון בהקשר להחזורים של ארגוני בריאות וכספי משלם המסים. על מנת להתגבר על סיכונים אלה, יש חשיבות גבוהה ליכולת ולאמצעים של ניטור ומעקב אחרי תופעות לוואי (Pharmacovigilance) שיאפשרו ניטור מתמשך וכן הערכה מחודשת, בשלבים מאוחרים יותר, של פרופיל "תועלת מול סיכון" של התכשיר.

ב-EMA פותחה גישה Adaptive pathway approach, המיועדת לאפשר הנגשה מהירה יותר של תכשירים למטופלים, העונים להגדרת High medical need. בגישה זו ניתן אישור הדרגתי פרוספקטיבי, שמאפשר בחינה בשיטת Stepwise של מאזן התועלת מול סיכון של התכשיר, כגון נתונים התחלתיים על אוכלוסייה מצומצמת אך מוגדרת היטב, התבססות על מידע קיים והרחבת בסיס הנתונים בהמשך. המסלול משלב נתונים קיימים מטיפולי חמלה ומנגנונים של Conditional approval, עם כלים של Pharmacovigilance לאחר שיווק, כגון Patient Registries, על מנת לאסוף נתוני "עולם אמיתי (Real life).

מאז מרץ 2016, ה-EMA בשיתוף ה-CHMP הקימו מסלול הנקרא PRIME - Priority medicines, שמטרתו לקדם ולזרז פיתוח תכשירים המיועדים לתת מענה למצבים של unmet medical need. המסלול מציע מספר הטבות לתכשירים המתקבלים אליו כגון: התייעצות מוקדמת ותיאום עם הרשות לגבי תכנית הפיתוח של התכשיר, מה שיכול לאפשר בהמשך קבלת "הערכה מזורזת" לכשיגוש התכשיר לרישום.

עד יולי 2017, 25 תכשירים קיבלו אישור לכניסה למסלול ה-PRIME, מתוכם 11 היו ATMPs. לאור העובדה כי תכשירים אלה נועדו בדרך כלל לטיפול במצבים חמורים או מסכני חיים וכן מבוססים בדרך כלל על מנגנונים חדשניים, נראה כי התרפיות המתקדמות מתאימות במיוחד למסלולים מעין זה. הדרישה כי תרפיות יירשמו אך ורק באופן

מרכזי ב-EMA, הדרישות הרגולטוריות הגבוהות והצפייה שתהיה אספקה של התכשיר לכלל אירופה לאחר הרישום - כל אלה מקשים על בעלי הרישום של התרפיות המתקדמות. על כן, יש צורך לתת מענה וחלופות אפשריות על מנת שמטופלים יוכלו ליהנות מטיפולים מסוג ATMPs, אשר אינם יכולים להירשם מרכזית ב-EMA, בעיקר אלה המיועדים למצבים מסכני חיים.

מסלול טיפולי החמלה, Compassionate use program, מאפשר, למשל, למדינה אירופאית לתת למטופל ATMP נסיוני, שטרם נרשם מרכזית, כל עוד מדובר במצב מסכן חיים ו"unmet medical need".

מסלול ה-Hospital exemption מאפשר למדינה להתיר שימוש ב-Non routine ATMPs במוסד מקומי, תחת הגבלות מוגדרות, כגון אחריות ישירה של הרופא המטפל וכן חתימת המטופל כי הוא מוכן לטיפול, למרות הסיכון הכרוך בו. תכשירים מסוג זה הם בדרך כלל בעלי תוקף קצר מאוד מרגע ייצורם, דורשים הכנה או מתן בתנאים ייחודיים או מתנים תכופים מאוד. גרמניה מובילה מבחינת שוק ה-ATMPs עם שתי תרפיות מסוג somatic cell ושבע מסוג tissue engineered, בעלות אישור זמני של Hospital exemption. יש להרגיש כי לא ניתן להשתמש במסלולים אלה עבור פיתוח פרוספקטיבי של תכשירים, כתחליף למחקרים קליניים מבוססים.

למרות קיומם של המסלולים המתוארים לעיל, עדיין יש טענות רבות מצד אקדמאים וחברות קטנות המפתחות ATMPs, על כך שמסלולי הרישום אינם מותאמים מספיק ומהווים חסם לפיתוח תכשירים מסוג זה.

שאלות מהותיות העולות בהקשר להיקף הנתונים ומהות הנתונים הנדרשים עבור תכשירים מסוג ATMPs:

- האם ניסויים בחיות יועילו להסקת מסקנות עבור טיפול בבני אדם? ניסויים כאלה אינם רלוונטיים בהכרח, כאשר מדובר בטיפול הכולל מודיפיקציה גנטית ספציפית למטופל.



לייצר רצפים על פי דרישה, וניתן להדפיסם בפרק זמן קצר ולעשות בהם שימוש מיידי.

דין וסיכום

קיימת חשיבות רבה לכך שרשויות הבריאות בעולם יפתחו מסלולים "מותאמים אישית" ייעודיים עבור תכשירים מסוג ATMPs ואחרים, לפעמים ברמת Case by Case, על מנת לשרת את המטרה המשותפת של הנגשת ATMPs יעילים, איכותיים ובטוחים למטופלים ובלוחות זמנים קצרים ככל האפשר.

כגישה כללית ובראיה של ניהול סיכונים, ניתן לבחור בתחילה בתכשירים המיועדים לטיפול במחלות קשות ומצבים העונים על הגדרת unmet medical need – בגישת Risk sharing – כגון מתן רק לאחר מספר קווי טיפול. בשלב מאוחר יותר ורק לאחר שיצטבר מספיק ניסיון, ניתן יהיה להרחיב את המעגל לתכשירים מקטגוריות נוספות או למצבים חמורים פחות.

מבחינת תהליך הרישום, ניתן לאמץ את גישת ה"Rolling Review" ולעבות את הדרישות Post Marketing, כגון Patient Registries וכדומה. הקמת Registries היא בעלת משמעות גבוהה על מנת שיהיה תיעוד מדויק של הטיפולים

מתקדמות ומתפתח בשנים האחרונות, הוא טיפולים המבוססים על חישוב באמצעות מולקולות, בעיקר מולקולות DNA. מדובר בחישוב המבוצע על ידי ספריה בת טריליוני מולקולות DNA קצרות, שתוצאתו היא מולקולות בודדות מתוך הספריה, המסוגלות לקטול תאי מטרה בסלקטיביות חסרת תקדים. מולקולות אלו מיוצרות בתהליך המקביל להדפסה כימית, וניתן "להדפיסן" בזמן אמת, כך שתהליך החישוב כולו הוא קצר, זול יחסית ומבוצע עבור כל מטופל מחדש. יתרה מזאת, המולקולות נבדקות Ex-vivo כנגד המטרה עצמה (לדוגמה, גידול סרטני מהמטופל עצמו) ובמקביל על תאים אוטולוגים של המטופל, כגון תאי דם, כך שהמולקולות נבחרות בהתאם ליכולתן לפגוע במטרה אך לא בתאים נורמליים של אותו המטופל. תהליך זה אנלוגי ללמידת מכונה המבוצעת במחשבים, אך הוא מבוצע בחישוב "רטוב" באמצעות מולקולות, ולא במחשב. התוצאה היא סלקטיביות שהיתה חסרת תקדים בפרמקולוגיה עד עתה. אמנם מדובר על תחילת הדרך ונדרשת הבנה מעמיקה יותר של מנגנוני הפעולה בהם טכנולוגיה זו פועלת, אך ללא ספק מדובר בפריצת דרך מדעית חשובה אשר עשויה לשנות את האופן שבו אנו מטפלים במחלות. כמו כן, תרפיה זו מאפשרת

- בטיפול גנטי מותאם אישית, לא ניתן לברוק את הטיפול במסגרת הפאות המקובלות בניסויים קליניים. יתרה מכך, גם בהנחה שלמטופלים אותן מוטציות גנטיות, הרי מחלות הרקע שלהם, גורמים אפיגנטיים ונתונים נוספים הופכים את הפרדיגמה הקיימת כיום של ניסויים קליניים, $N=1$ ל- $N+1$, כך שהמטופל מהווה ביקורת של עצמו.
- מהי משמעות מחלות הרקע על יעילות הטיפול ובטיחותו?
- האם ניתן להסתפק רק בבדיקה טוקסיקולוגית בחלק הפרה-קליני? חשוב לפתח שיטות לבחינת נושא הרעילות בתחום התרפיות.
- על התכשיר לעמוד בסטנדרטים גבוהים של איכות. זהו פרמטר משמעותי מאוד בתכשירים מסוג זה.
- כיצד מודדים בטיחות ויעילות ארוכות טווח? ניתן לשקול שימוש במודלים ממוחשבים על מנת לנבא הן את פרופיל היעילות והן את פרופיל הבטיחות של התכשיר.

טיפולים מבוססי חישוב מולקולרי

תחום חדש ונסייני של טיפולים, הקשור לתרפיות

שניתנו וכן גישה לבעלי העניין הרלוונטיים. ניתן לייצר מאגרי נתוני עתק (Big Data), שיאפשרו שיתוף מידע, הפקת לקחים, Pharmacovigilance יעיל, הימנעות מחזרה על טעויות שנעשו, שיפור בטיחות המטופל, שיפור בשיטות הייצור, הפחתת עלויות ועוד. נדרשים מנגנוני Pharmacovigilance ייחודיים, כגון רשמים שיכילו מידע ויתעדכנו על כל שימוש, ואפשרות לאסוף מידע בזמן אמת על ידי לבישים (Wearables), סנסורים, בדיקות אחרות, שימוש בכינה מלאכותית ונתוני עתק כדי לייצר נתוני אמת מ"העולם האמיתי" אשר יאפשרו את המשך המעקב אחרי בטיחות ויעילות התכשיר. ניתן לבנות תוואי רגולטורי ייחודי אשר מפריד בין רישום תהליך הייצור עבור כל תכשיר ואשר במסגרתו ייבדקו היבטים של איכות שניתן לכמתם כמו גם לקבוע עבורם תנאי ייצור נאותים ובין אישור לטיפול והשימוש בתכשיר עצמו, המותאם אישית למטופל. במסגרת האישור לשימוש, יובאו בחשבון נתוני הבטיחות והיעילות הקיימים ויתבצע מעקב על ידי הייצור והמשתמש בפיקוח הרשות הרגולטורית עבור פרמטרים אלה. לשם כך יש לקבוע תכנית מעקב "מתגלגלת" ארוכת טווח, אשר תעשה שימוש בסוג מחקרים של "העולם האמיתי" ותנטר את המטופל במהלך הטיפול ובפרק הזמן שתקבע הרשות הרגולטורית. כמו כן, ועל מנת להפיק את המידע המקסימלי מהטיפולים הניתנים במסגרת Hospital exemption ובטיחותם, נדרש שיתוף פעולה הדוק יותר בין הרגולטור לבין בתי החולים ויצרני התכשיר.

היבט נוסף שיכול לקדם את הנושא הוא שיתוף יעיל של המידע הקיים בעולם בתחום התרפיות, בין רשויות הבריאות השונות – יש חשיבות להקמת מאגר מידע ריכוזי עולמי שיוכל לשמש את כלל רשויות הבריאות (בהתאם להסכמים מוגדרים מראש), לאור הקושי בצבירת מידע ונתונים בתכשירים מסוג זה. על הרגולטור להמשיך ולהתעדכן באופן שוטף ולעקוב אחרי החידושים במדע אשר משפיעים על עבודתו. הנ"ל מחייב יצירת מנגנוני עדכון ידע אקדמיים, שיתופי פעולה למול רשויות, כמו גם סמינרים משותפים וימי למידה משותפים עם התעשייה, הגברת השקיפות בתהליכי קבלת ההחלטות וחיווק הדיאלוג בין כל הצדדים המעורבים בקבלת החלטות, מכל צידי המתנס.

נקודה נוספת שיש להביא בחשבון היא אחריות הרגולטור במועד אישור התכשיר ולאחריה. יש לזכור כי הרגולטור נתון לא אחת במלכוד. מצד

אחד הוא נדרש לאשר במינימום זמן טיפולים חרשים שלא תמיד יש לגביהם את כל המידע הנדרש, כדי לקבוע את בטיחותם ויעילותם, ומצד שני הוא נושא באחריות הכמעט בלעדית לבעיות, תקלות וחלילה אסונות הנובעים מהשימוש בתכשיר. כיצד, אם כן, ניתן ליצור "סביבה תומכת" לקידום של טכנולוגיות מהסוג שנסקר במאמר וכאלו שעדיין בפיתוח ואשר יגיעו אל השוק בעתיד הקרוב? סביבה שתאפשר לרגולטור לקדם שימוש ואישור בטכנולוגיות חדשות, תוך שהוא בטוח בהחלטותיו, פועל באופן שקוף ומוכן לקחת סיכון מושכל ומחושב בעת האישור למול החשש מהחלטות שגויות ומביקורת ציבורית ומשפטית (ההיסטוריה הרגולטורית מלאה בהחלטות שגויות ובתקלות שהן מחוץ לתחום מאמר זה ואשר גרמו לרגולטור להיות שמרן ואיטי בהחלטותיו), תוך הקטנת השמרנות המסורתית שבה מאופיינת הרשות.

לשם כך נדרשות שתי פעולות: הראשונה, ההכרה כי תרופה באשר היא, גם אם היא בטוחה, אינה חפה מתופעות לוואי וכי הסיכון להתפתחותן כמו גם לבעיות הקשורות בטיפול התרופתי קיים. על הרגולטור, משרד הבריאות כמו גם המדינה, לדוור מסר זה בתקשורת באופן שיהפוך את המטופלים ואת הקהל לשותפים בתהליך קבלת ההחלטה ובחשיבות קידום המדע והרפואה. שנית, במטרה לעודד את המדע והרפואה, יש לשנות את החקיקה, כך שתגן על הרגולטור ותיצור מסגרת משפטית שתאפשר קבלת החלטות בחוסר הוודאות שבה אנו פועלים כיום בעולם הרגולטורי. אין משמעות הרבר כי נפרצו כל הסכרים. על הרגולטור עדיין לייצר כלים אשר יבטיחו את מירב ההגנה לשלום המטופל, אך שינוי החקיקה באופן כזה יאפשר גם נטילת סיכון מושכל וגם מסגרת רגולטורית מאפשרת לאישור ולרישום מהיר של טכנולוגיות חדשות. רגולטור אשר יפעל במסגרת זו יתעד ויוכיח כי אכן עשה את כל שנדרש על פי החוק, יהיה פטור מסנקציות שאחרת היו ננקטות כלפיו. גם בישראל הנושא עלה לא אחת, אך נכון לעת זאת אינו מתקדם מסיבות שונות.

לבסוף, יש לתת את הדעת גם על נושא העלויות. מצד אחד כניסתן של טכנולוגיות חדשות בפרק זמן קצר, אשר אינו דורש ניסויים ארוכי טווח בבני אדם ושלבים מקדימים פרה-קליניים ארוכים, תזויל ללא ספק את עלויות ייצור התכשירים החדשים. בד בבד, יש לקבוע מודלים כלכליים אשר יבטיחו את המשך פיתוח תכשירי

העתיד, כמו גם קביעת מנגנונים שבהם ניתן לפעול במהירות לשם אישורם של התכשירים, תוך מתן משקל לקביעת עלות הטיפול. מנגנונים אלה ייתנו את התמריצים הנדרשים לשם פיתוח תכשירים חדשים, במהירים והגנים, אך גם ברווח הנדרש ליצורן כדי להמשיך ולקדם את המדע ואת הרפואה.

אנו נמצאים בעידן בו הטכנולוגיה מקדימה את הרגולציה, אך אין הדבר אומר כי השתיים עומדות משני צידי המתנס. האחת אינה זאב והשנייה אינה כבש. היכולת להבין כי נדרשת רגולציה אדפטיבית, שתביא בחשבון את קצב ההתקדמות, היא מטרה נעלה שיש לקדמה. הטכנולוגיה מעמידה בפני הרשות הרגולטורית כלים לקבלת החלטות, ניטור ומעקב שלא היו קיימים לפני מספר שנים והאחריות צריכה להתחלק בין כל הצדדים: הייצור, הרגולטור המטופל והאזרח. יש לקבל את העובדה כי החלטות שנלקחות על ידי גופי הפיקוח נכונות לידע הקיים ביום קבלתן ועל הרגולטור לקבל החלטה כי הוא הרועה אשר יוביל את התעשייה וגם את המטופל למקום מבטחים ויעשה כל אשר נדרש במסגרת רגולטורית וחוקית, כדי לאפשר את השימוש בטכנולוגיות מתקדמות בגישה מתירה, באופן שיגן ויבטיח את השימוש המושכל והנאות בטכנולוגיות הקיימות. ●

הרעות המוצגות במאמר זה הן של הכותבים ואין לראות בהן את דעתו של משרד הבריאות בישראל. דוא"ל להתכתבות: eyalsch@tlvmc.gov.il, eyal.schwartzberg@liu.edu

ספרות

1. New drug approvals in six major authorities 2008 -2017: Focus on the availability of medicines and company size. http://www.cirsoci.org/wp-content/uploads/2018/05/CIRS-RD-Briefing-67-04052018_FINAL.pdf
2. EVERAGING FDA'S ACCELERATED PATHWAYS FOR MARKET ADVANTAGE, White Paper, Parexel, 2016. Based on FDA Guidance on Expedited Programs for Serious Conditions May 2014.
3. Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU Ahmed Elanhoury et Al., Molecular Therapy: Methods & Clinical Development Vol. 7 December 2017.
4. הודעה בדבר הסכמת המנהל לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986, <https://www.health.gov.il/LegislationLibrary/Rokhut31.pdf>
5. Development of non-substantially manipulated cell-based ATMPs: flexibility introduced via the application of the risk-based approach 3 July 2017 EMA/CAT/216556/2017
6. Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products 11 February 2013 EMA/CAT/CPWP/686637/2011
7. Pharmacy on demand: New technologies to enable miniaturized and mobile drug manufacturing. Lewin J J., Choi E.J., Ling G Am J Health-Syst Pharm. 2016; 73:45-54