

מדור הרגולציה

פיטר בלאו, מנכ"ל בלאו שירותים פרמצבטיים

סקירה רגולטורית של נוגדי קרישה חדשים

בכתבה הזו מתואר הסטטוס הרגולטורי העדכני של מספר תרופות נוגדות קרישה ונוגדות טסיות שנכנסו לאחרונה לשימוש קליני בארץ. תהליך הרישום של מרבית תרופות אלה היה מהיר מהרגיל, מה שמצביע על החסרונות של התרופות הוותיקות יותר ועל התקווה שתרופות חדשות יהיו בטוחות יותר, תוך שמירה על יעילות גבוהה

prasugrel (EFFIENT) שפותחה ומשווקת על ידי חברת אלי-לילי ו-ticagrelor (BRILINTA) שפותחה ומשווקת על ידי אסטרה-זניקה. תרופות אלה נרשמו בפנקס התרופות בישראל בפברואר 2010 ובאוקטובר 2011, בהתאמה.

EFFIENT ו-BRILINTA מותוות בשילוב עם aspirin להפחתת הסיכון לאירועי לב וכלי דם (שבץ, אוטם שריר הלב, מוות) בחולים לאחר אוטם שריר הלב או לאחר תעוקת חזה בלתי יציבה.

מחקר ה-CURE שפורסם בשנת 2001, הראה לראשונה בצורה מובהקת את הירידה בשכיחות אירועים קרדיווסקולריים לאחר תסמונת כלילית חריפה (ACS), כאשר נעשה שילוב של מעכב טסיות - clopidogrel (PLAVIX) ביחד עם aspirin. השיפור שהושג באמצעות PLAVIX היה משמעותי מבחינה קלינית, וזאת למרות מספר מגבלות יחסיות של התרופה. בין היתר, מטבוליזם ארוך אשר גורם לתחילת פעולה מאוחרת, התארכות במשך הזמן עד לסיום פעילות התרופה (off-set) ושוני גדול בתגובה בין מטופלים שונים (response variability). שתי התרופות החדשות, EFFIENT ו-BRILINTA עוברות מטבוליזם פשוט יותר ולכן עיכוב הטסיות נעשה בצורה מהירה ופוטנטית יותר, עם עקביות טובה יותר בקרב המטופלים.

על פי מחקרים עדכניים, ביניהם ה-PLATO (בשנת 2009) וה-TRITON (בשנת 2007), נמצאה הטבה מובהקת באירועים איסכמיים, וירידה בהיארעות ובסיבוכים הקשורים לסתימה מחדש של תומכנים עורקיים (stent thrombosis). מעבר לכל אלה, מחקר ה-PLATO הראה לראשונה, כי בניגוד לטיפול המשולב של aspirin עם clopidogrel, טיפול נוגד טסיות מצליח להביא לירידה בתמותה הכוללת. עם זאת, יתרון זה נמצא כאשר התחזוקה עם aspirin הייתה במינון aspirin של 75-100 מ"ג/יום. מינון aspirin גבוה מ-100 מ"ג/יום פגע ביעילותה של BRILINTA. כמו בכל טיפול נוגד קרישה, גם תרופות חדשות אלו מעלות את הסיכון לסיבוכי דמם, ויש הטוענים כי אף יותר מ-PLAVIX. למרות זאת, בהתחשב בתועלת המושגת על ידי הפעילות של תרופות אלה בהשגת היעדים

הטסיות. תרופות אנטיקואגולנטיות פועלות למניעת מנגנון זה בדרכים שונות. הן משמשות למניעה ולטיפול בפקקי דם הנוצרים בעיקר במערכת כלי הדם הוורידיים, העשירים בחלבון פיברין.

- **תרופות פיברינוליטיות:** כגון: streptokinase, urokinase, reteplase.

פעולתן מיוחסת להמסת קריש דם שכבר נוצר באמצעות פירוק הפיברין, ולכן הן יעילות בפירוק פקקי דם הנוצרים בעיקר במערכת הוורידית (לדוגמה במצב של תסחיף ריאתי).

בשנים האחרונות הייתה התקדמות מרשימה בפיתוח תרופות נוגדות קרישה ונוגדות טסיות, ולרשות הצוות הרפואי עומדים כיום כלים טיפוליים פוטנטיים, נוחים לשימוש ולרוב אף בטוחים יותר.

לפני הסקירה המורחבת על נוגדי קרישה מהדור החדש, חשוב לציין בתמציתיות את נוגדי הטסיות החדשים:

בשנים האחרונות הייתה התקדמות מרשימה בפיתוח תרופות נוגדות קרישה ונוגדות טסיות, ולרשות הצוות הרפואי עומדים כיום כלים טיפוליים פוטנטיים, נוחים לשימוש ולרוב אף בטוחים יותר

הסכנה הגדולה ביותר בהיווצרות של קריש דם, היא שחלק ממנו יתנתק, יזרום במערכת הדם וייצור תסחיף (Embolus) אשר עלול לחסום את



זרימת הדם ללב, למוח או לריאות. אירוע כזה עלול לגרום לשבץ מוחי, לנכות, או אף למוות. תרופות נוגדות קרישה (Anti-thrombotic agents) מהוות קבוצה רחבה של תרופות, שמטרתן למנוע היווצרות של קרישי דם ובמידת הצורך לטפל בקרישי דם על ידי פירוקם והמסתם. אנשים שלקו בקרישי דם יותר מפעם אחת עשויים להזדקק לטיפול נוגד קרישה לכל חייהם. נוהגים לסווג תרופות נוגדות קרישה ל-3 קבוצות עיקריות:

- **תרופות נוגדות טסיות:** כגון: aspirin, clopidogrel, ticlopidine ועוד. תרופות אלו פועלות במגוון דרכים, על ידי חסימת רצפטורים הקיימים על פני טסיות (לדוגמה - GPIIb, GPIIb/III) ומניעת הצטברותן באזור הקריש (למשל באמצעות השפעה על הרצפטור P2Y12, עיכוב האנזים COX-1). תרופות אלו משמשות למניעה של פקקי דם הנוצרים בעיקר בכלי הדם העורקיים, אשר מאופיינים בפקקים שעשירים בטסיות דם.
- **תרופות אנטיקואגולנטיות:** כגון heparin, enoxaparin, warfarin (COUMADIN). תרופות אלו פועלות על מנגנון הקרישה הכולל את פקטורי הקרישה השונים. כידוע, פקטורי הקרישה מעוררים תהליך שבו נוצר פיברין, אשר מייצב את קריש הדם הנוצר על ידי

הטיפוליים, יש להאמין כי במקרה זה, התועלת עולה על הנזק האפשרי.

dagibatran (PRADAXA) - התרופה הראשונה (אושרה באיחוד האירופאי במרץ 2008) מבין תרופות נוגדות קרישה מהדור החדש (novel oral anticoagulants) המעכבות את האנזים תרומבין באופן ישיר. התרופה פותחה על ידי חברת בורינגר אינגלהיים ומשווקת בישראל על ידי מעבדות רפא. היא הוגשה לרישום באוגוסט 2009 ונרשמה בפנקס התרופות של מדינת ישראל במרץ 2010 להתוויה של מניעה ראשונית של פקקת ורידים תסחיפית (venous thromboembolism) לאחר ניתוחים אלקטיביים להחלפת מפרק ירך או ברך (עבור כמוסות שמכילות 75 מ"ג ו-110 מ"ג), ולהתוויה של מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי (systemic embolism) בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרוזדורים (עבור כמוסות שמכילות 110 מ"ג). בנייתוחים להחלפת ירך וברך קיים שיעור גבוה של פקקת ורידים, ולכן מניעתה חשובה מאוד במיוחד בנייתוחים אלו. עד להשקתם של PRADAXA ו-rivaroxaban (XARELTO) הטיפול המקובל שניתן למטופלים היה באמצעות זריקות לבטן של תרופה נוגדת קרישה; על החולה היה להזריק לעצמו פעם עד פעמיים ביום למשך 28-14 ימים, כתלות במצבו. האפשרות אותה מציעים נוגדי הקרישה מהדור החדש, מתן התרופה בטבלייה/כמוסה במקום בזריקה, היותה פריצת דרך והקלה על הטיפול במניעת פקקת ורידים תסחיפית על הרופא המטפל ובמיוחד על המטופל. במרץ 2011, 5 חודשים בלבד לאחר שהוגשה לרישום, אושרה פרזנטציה נוספת של PRADAXA, 150 מ"ג, להתוויה של מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרוזדורים. יעילותה ובטיחותה הוכחו במספר מחקרים קליניים גדולים: במחקר ה-RE-LY head to head בו השתתפו מעל 18,000 מטופלים עם CHADS2 score ממוצע של 2.1, הוכחו יעילות ובטיחות גבוהות של התרופה ונמצא כי אינה נחותה מ-warfarin, ואף נצפתה ירידה באירועי שבץ בהשוואה ל-warfarin. יחד עם זאת, במחקר ה-RE-LY הודגם כי PRADAXA בהשוואה ל-

warfarin היה קשור לסיכון דומה ואף מוגבר לדמם מגזרי במטופלים מעל גיל 75 שנים. PRADAXA היא התרופה היחידה מבין נוגדי הקרישה הפומיים החדשים שלגביה הצטבר ניסיון קליני של כ-7 שנים בחולים עם פרפור פרוזדורים. פרופיל היעילות והבטיחות בטיפול בתרופה בשני המינונים (110 מ"ג ו-150 מ"ג) נשאר עקבי. זאת על פי ממצאי מחקר ה-RE-LY ומחקר ההמשך שלו RE-ABLE, כפי שהוצג בכנס AHA (American Heart Association) בנובמבר 2013 בארה"ב. מחקרי RE-MOVATE ו-RE-MODEL בהם השתתפו 5,539 מטופלים שעברו ניתוח להחלפת מפרק ירך או ברך הדגימו חוסר נחיתות של PRADAXA בהשוואה ל-CLEXANE במדדי יעילות של פקקת ורידים תסחיפית ומוות מכל סיבה שהיא. PRADAXA נוחה לשימוש, אינה מחייבת דיאטה מיוחדת ואינה דורשת התאמת מינון או בדיקות דם תכופות לניטור רמות התרופה בדם. באפריל 2014 אישר ה-FDA את PRADAXA להתוויה של טיפול והפחתת הסיכון להישנות פקקת ורידים עמוקה (deep vein thrombosis) ותסחיף ריאתי (pulmonary embolism), וצפוי כי משרד הבריאות יאשר התוויה זו במהלך שנת 2014.

rivaroxaban (XARELTO) - נוגד קרישה חדש אשר מעכב ישירות את פקטור Xa, פותח על ידי חברת באייר וחברת ג'ונסון את ג'ונסון ומשווק על ידי חברת באייר. הפרזנטציה של טבליות 10 מ"ג הוגשה לרישום בישראל באוקטובר 2008 (כחודש לאחר שאושרה לשיווק בקנדה ובאיחוד האירופאי) ונרשמה בפנקס התרופות בפברואר 2010 להתוויה של מניעת פקקת ורידים תסחיפית בחולים מבוגרים לאחר ניתוחים אלקטיביים להחלפת מפרק ירך או ברך. באוקטובר 2011 הוגשה לרישום בקשה למינונים נוספים, טבליות 15 מ"ג ו-20 מ"ג, אשר נרשמו זמן קצר לאחר מכן, בפברואר 2012 (4 חודשים בלבד!), בפנקס

התכשירים של מדינת ישראל. חשוב לציין כי ההתוויות המאושרות למינונים אלו שונות מאשר ההתוויה שאושרה לטבליות 10 מ"ג: מינונים אלו מותווים למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרוזדורים. כמו כן מותווים לטיפול בפקקת ורידים עמוקה, תסחיף ריאתי ומניעת הישנות של אירועים אלו. יש לציין כי הוועדה הציבורית שדנה בהכללת תרופות וטכנולוגיות רפואיות חדשות בסל שירותי הבריאות של מדינת ישראל המליצה לכלול את התרופה במינון 10 מ"ג בסל כבר בשנת 2010 (יחד עם PRADAXA). בשנת 2012 אושרה גם ההתוויה של מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרוזדורים, דבר אשר הוביל לקיצור משמעותי בלוחות הזמנים לרישום המינונים 15 מ"ג ו-20 מ"ג בישראל.

יעילות XARELTO במניעת פקקת ורידים תסחיפית לאחר ניתוחים אלקטיביים להחלפת מפרק ירך או ברך הוכחה head to head מול CLEXANE בסדרת המחקרים RECORD, בהם השתתפו קרוב ל-10,000 חולים. ל-XARELTO ול-CLEXANE הודגם בכל שלושת המחקרים (RECORD 1, 2, 3) פרופיל בטיחות דומה ושיעורים נמוכים של דימומים. יעילותה של XARELTO לטיפול בפקקת ורידים עמוקה ותסחיף ריאתי ומניעת הישנותם הוכחה בסדרת מחקרי EINSTEIN. XARELTO למניעת שבץ בחולים הסובלים מפרפור עליות ניטלת פעם אחת ביום, בעלת

התחלת פעולה מהירה לצד פרופיל מנהיגובה הניתן לחיזוי, בעלת זמינות ביולוגית גבוהה, הניתלת ללא צורך בבדיקות דם וניטור מעבדתי שגרתי של תפקודי הקרישה, השימוש בתרופה פשוט ונוח, והסבילות טובה. יתרונות אלו התבררו גם במחקר ROCKET AF שבו השתתפו 14,264 חולים שסבלו מפרפור פרוזדורים שאינו על רקע מסתמי, 189 חולים מתוכם ישראלים, ב-19 מרכזים שונים. במחקר ה-ROCKET AF



עם פרפור עליות המטופלים ב־warfarin ושחוו CVA או TIA עם ביטוי קליני (שטופל או אובחן בבית חולים) במהלך השנה האחרונה [סכום של 9.9 מיליון ש"ח עובר 2,300 חולים בשנת 2011].

3. מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור עליות המטופלים ב־warfarin ושתועד אצלם INR גבוה מ־5 לפחות פעמיים במהלך השנה האחרונה באירועים נפרדים.

4. מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים עם פרפור עליות ללא מחלה מסתמית ו־CHADS₂ score בעל ערך 3 ומעלה [סכום ראשון של 33 מיליון ש"ח עבור 10,870 חולים עם CHADS₂ score בעל ערך 4 ומעלה בשנת 2012; סכום נוסף של 17.5 מיליון ש"ח כהרחבת התוויה עבור 4,330 חולים עם CHADS₂ score בעל ערך 3 ומעלה בשנת 2014].



כיום קיימים טיפולים חדשים למניעת היווצרות קרישי דם שאופן פעולתם שונה מזה של התרופות הוותיקות. הטיפולים החדשים ניתנים דרך הפה, אינם מחייבים בדיקות ניטור, ויעילותם ובטיחותם הוכחו במחקרים קליניים מבוקרים

בהשוואה ל־CLEXANE במדדים של פקקת ורידים תסחיפית.

ואם בסל שירותי הבריאות עסקינן, המחוקק קבע כי 3 התרופות, ELIQUIS, PRADAXA ו־XARELTO יכללו בסל למקרים הבאים:

1. מניעת תרומבואמבולוזם לאחר ניתוח להחלפת מפרק הירך או הברך [סכום של 1.4 מיליון ש"ח עובר 5,550 חולים בשנת 2010].
2. מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים

שחקר את יעילות XARELTO הודגמה ירידה בשיעור הדמם המוחי בהשוואה ל־warfarin.

apixaban (ELIQUIS) - נוגד קרישה חדש אשר מעכב ישירות את פקטור Xa, פותח בשיתוף פעולה של החברות BMS ופייזר, ומשווק בישראל על ידי האחרונה. הוגש לרישום ביוני 2011 ונרשם בפנקס התרופות של מדינת ישראל ביוני 2012 להתוויה של מניעת פקקת ורידים תסחיפית בחולים מבוגרים לאחר ניתוחים אלקטיביים להחלפת מפרק ירך או ברך וגם למניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרודורים (עבור טבליות במינון 2.5 מ"ג). בנובמבר 2012 הוגשה לרישום בקשה למינון נוסף, טבליות 5 מ"ג, אשר נרשם זמן קצר לאחר מכן, בפברואר 2013 (3 חודשים!) בפנקס התכשירים של מדינת ישראל. טבליות 5 מ"ג מאושרות להתוויה של מניעת שבץ ותסחיף סיסטמי בחולים מבוגרים הסובלים מפרפור פרודורים.

גם במקרה זה, הרישום המהיר של טבליות 5 מ"ג הושלם הודות להכללת התרופה בסל שירותי הבריאות של מדינת ישראל. ELIQUIS נחקרה head-to-head מול warfarin וגם מול aspirin (מחקרי AVERROES ו־ARISTOTLE), והוכיחה עליונות במניעת שבץ מוחי ותסחיפים סיסטמיים, עם ירידה של 55% במקרי שבץ בהשוואה ל־aspirin וירידה של 21% במקרי שבץ ותסחיפים סיסטמיים בהשוואה ל־warfarin. בנוסף, הראתה התרופה גם פרופיל בטיחות גבוה יותר: שיעור דימומים מגורים נמוך יותר ב־31% מ־warfarin ודומה לזה של aspirin (הנחשב בטוח יותר מ־warfarin מבחינה זאת). כמו כן ELIQUIS היא התרופה היחידה שהוכיחה הורדה של תמותה כוללת (11%) מול warfarin. נתוני בטיחות אלו מאפשרים שימוש לאורך זמן בניגוד לטיפול הרווח, שימוש בתרופה זאת אינו מצריך ניטור (ולכן מייתר את הצורך בביקורים חוזרים במרפאה), נוח וקל לשימוש, הפינוי מהגוף הוא רב מערכת, כאשר רק כ־27% מתפנה דרך הכליות, ומכאן יתרון חשוב עבור החולים המבוגרים. בסדרת מחקרי ADVANCE בהם השתתפו 8,464 מטופלים שעברו ניתוח להחלפת מפרק ירך או ברך, הדגימה ELIQUIS ירידה בעלת משמעות סטטיסטית

המספרים לעיל מצביעים על החשיבות העצומה שמערכת הבריאות מייחסת לטיפול מציל חיים באמצעות הדור החדש של נוגדי קרישה, דהיינו סכום אדיר של 62 מיליון ש"ח מתוך תקציב של 1.2 מיליארד ש"ח (5%) שהוקצה לעדכון סל הבריאות בארבע מתוך חמש השנים האחרונות! ובמצטבר סכום עתק של 164 מיליון ש"ח (!) משנת 2010 ועד סוף שנת 2014.

לסיכום, סקר האיגוד הנירולוגי לשנת 2010 (NASIS 2010) מצא, כי הגיל הממוצע שבו נפגעים ישראלים משבץ מוחי ירד מ־71 שנים ל־69 שנים. כ־8% מתוכם הם נפגעים מתחת לגיל 50. הסיבות לכך אינן ברורות, אך ככל הנראה קשורות לאורח חיים ולחוסר מודעות לגורמי סיכון כגון השמנת יתר ועישון. כיום קיימים טיפולים חדשים למניעת היווצרות קרישי דם שאופן פעולתם שונה מזה של התרופות הוותיקות. הטיפולים החדשים ניתנים דרך הפה, אינם מחייבים בדיקות ניטור, ויעילותם ובטיחותם הוכחו במחקרים קליניים מבוקרים. חשוב כי הצוות הרפואי המטפל יודיע למטופל בנוגדי קרישה כי בהופיע דימום או סימן העלול להעיד על כך, על המטופל לפנות מיידית לרופא. ■

הערה: התכנים במאמר זה אינם מהווים עצה רפואית, חוות דעת מקצועית, או תחליף להתייעצות עם מומחה.