



מדור הרגולציה

רגולציה של תרופות יתומות

תרופה יתומה (orphan drug) הוא מסלול מיוחד לאישור ושיווק של תכשירים רפואיים על ידי מנהל התרופות האמריקאי, (ה־FDA), ורשות התרופות האירופאית, (ה־EMA). המסלול נועד לעודד פיתוח של תרופות עבור אוכלוסיות ייחודיות הסובלות ממצבים רפואיים נדירים כגון: סיסטיק פיברוזיס, ניימן פיק־C, תסמונת טורט, מחלת האנטר, טיי זקס, גושה, פברי, פומפיי ועוד ממנים שונים, מחלת האנטר, טיי זקס, גושה, פברי, פומפיי ועוד



פיטר בלאו, מנכ"ל בלאו שירותים פרמצבטיים

הגישה במדינות מפותחות

הממשל האמריקאי היה הראשון שהתמודד עם האתגר של מחלות יתומות עוד בתחילת שנות השמונים. כבר בשנת 1983 נחקק בארה"ב חוק התרופות היתומות (Orphan Drug Act). זהו חוק מיוחד שיזם ה־FDA, אשר העניק לחברות הפארמה שמפתחות, מייצרות ומשווקות תרופות למחלות נדירות תמריצים כלכליים, החל משלב המחקרים הקליניים וכלה בפאזת השיווק. יש לציין כי חוק זה עוסק הן בתרופות כימיות וביוטכנולוגיות והן במכשור רפואי ובתוספי תזונה.

על פי חוק התרופות היתומות משנת 1983, תרופה יתומה מוגדרת כתרופה כימית או ביולוגית המיועדת למחלה נדירה ממנה סובלת אוכלוסיית חולים של עד 200,000 איש בארצות הברית (שכיחות של עד 7.5 חולים לכל 10,000 איש באוכלוסייה). בנוסף, מגדיר החוק כמחלה יתומה גם מחלות בשכיחות גבוהה יותר, בתנאי שההכנסות משיווק התרופה עבורן בתחומי ארצות הברית במהלך 7 השנים הראשונות לאחר השקתה אינו מכסה את עלויות המחקר, הפיתוח והייצור שלה. ההטבות שמציע מנהל המזון והתרופות האמריקאי לחברה המפתחת את התרופה כפיצוי על מספר החולים הקטן הן:

- שבע שנות בלעדיות בשיווק. אם החברה המפתחת רשמה פטנט, ההגנה מפני תחרות תהיה מקיפה יותר.
- הנחות מס, החל בזיכוי של 50 אחוזים במיסוי הפדרלי לביצוע מחקר קליני.
- מענקים וסובסידיות ממשלתיות למוסדות מחקר ולאוניברסיטאות המפתחות תרופות אלו, כגון: מתן מענקי מחקר, עזרה בהכנת ואישור פרטוקול המחקר והשתתפות בעלויות הפיתוח.

סיווג של חומר רפואי כתרופה יתומה (orphan drug) הוא מסלול מיוחד לאישור ושיווק של תכשירים רפואיים על ידי מנהל התרופות האמריקאי, (ה־FDA), ורשות התרופות האירופאית, (ה־EMA). המסלול נועד לעודד פיתוח של תרופות עבור אוכלוסיות ייחודיות הסובלות ממצבים רפואיים נדירים כגון: סיסטיק פיברוזיס, ניימן פיק־C, תסמונת טורט, מחלת הנטינגטון, מלנומה גרורתית שאינה נתיחה, ארס נחשים ממניים שונים, מחלת האנטר, טיי זקס, גושה, פברי, פומפיי ועוד. על פי הערכות ארגון הבריאות העולמי, קיימות היום כ־6,000 מחלות ותסמונות נדירות (!), והן פוגעות בכ־6 אחוזים מאוכלוסיית העולם (כ־25 מיליון אנשים בארה"ב בלבד!). מרבית המחלות הנדירות הן מחלות תורשתיות, שעלולות לגרום לנכות קשה ואף למוות בגיל צעיר. לחלק גדול מהן אין כיום פתרון רפואי. רובן המכריע של המחלות הנדירות אינן מוכרות כלל לציבור הרחב ורק חלקן המזערי מתפרסם במדיה ומאפשר העלאה של המודעות למחלות כגון המופיליה, תסמונת טורט וסיסטיק פיברוזיס. שוק הצרכנים הקטן לתכשירים אלו גורם לכך שאין לחברות הפארמה האינדוסטריאליות (innovative) עניין כלכלי לפתח אותם, היות שההוצאות הכרוכות בפיתוחם עולות על הרווחים הצפויים משיווקם. פיתוח תכשירים כאלה מחייב לפיכך סטייה מעקרונות השוק החופשי באמצעות התערבות ממשלתית.

עם השנים התרחבה החקיקה בנושא התרופות היתומות במדינות רבות. בשנת 1993 נחקק חוק דומה ביפן וארבע שנים מאוחר יותר גם באוסטרליה. בדצמבר 1999 הלכה גם סוכנות התרופות האירופאית, ה־EMA בעקבות מקבילתה האמריקאית וקבעה תקנות דומות. בתקנות המחלות היתומות של האיחוד האירופאי (Orphan Medicines Regulations) מספר החולים הקובע להגדרת התרופה כתרופה יתומה הוא 190,000.

התמריצים שמציעה סוכנות התרופות האירופאית לחברות המפתחות כוללים בין היתר:

- עשר שנות בלעדיות בשיווק.
 - מענקי מחקר ומלגות.
- כיום קיימת חקיקה ייחודית לנושא תרופות יתומות במדינות רבות, כמו קנדה, ארגנטינה, ברזיל, קוריאה, טייוואן, ועוד. על התרומה העצומה של חוק התרופות היתומות לעידוד המחקר והפיתוח בתחום המחלות הנדירות אפשר ללמוד מהנתונים הבאים:
- בעשור שקדם לחקיקת החוק האמריקאי פותחו בארצות הברית כ־10 תרופות יתומות בלבד. לעומת זאת, בשני העשורים הראשונים לאחר אישור החוק הוגשו כ־1,130 בקשות לקבלת מעמד של תרופה יתומה, ועד שנת 2011 אושרו לשיווק בארצות הברית כ־360 תרופות יתומות, שבהן טופלו כ־16 מיליון חולים. באירופה אושרו לשיווק מאז קבלת החוק בשנת 1999 מעל 300 תרופות יתומות. נתון מעניין נוסף שפורסם לפני מספר שנים מלמד, כי לצד הסיוע הרפואי לחולים במחלות נדירות, ניתן גם להרוויח, אפילו הרבה, מפיתוח תרופות יתומות. בשנת 2003 הניבו תשע

תרופות יתומות רווחים של יותר ממיליארד דולר כל אחת. הראשונה בהן היא Epogen (epoetin alfa) - תרופה רקומביננטית לטיפול באנמיה בחולי דיאליזה, שמחזור מכירותיה הסתכם באותה שנה בכ־2.4 מיליארד דולר.

דרישות רישום בעולם

קיימים מספר הבדלים בין דרישות הרישום של התרופות היתומות לדרישות הרישום של תרופות "רגילות" בארה"ב, אירופה, יפן ואוסטרליה. **הוא בתחילת התהליך:** החברה המפתחת תרופה יתומה נדרשת להגיש בקשה מיוחדת לקבלת מעמד (סטטוס) של תרופה יתומה (orphan designation procedure).

באירופה (תהליך דומה קיים בארה"ב), בשלב הראשון על מגיש הבקשה להודיע ל-EMA על כוונתו לבקש לקבל מעמד של תרופה יתומה לפחות חודשיים טרם הגשת הבקשה הרשמית. הודעה זו מוגשת באופן אלקטרוני וכוללת מידע בנוגע ל: שם החומר הפעיל, ההתוויה המוצעת (כגון לטיפול, למניעה או לאבחון של מחלה נדירה), שם וכתובת מגיש הבקשה/היזום, תאריך מתוכנן להגשת הבקשה הרשמית ותאריך מוצע לפגישת טרום-הגשה, וקוד מזהה ייחודי לתכשיר.

ה-EMA מעודד את היזמים לקיים דיון לפני הגשת בקשה רשמית לקבלת סטטוס תרופה יתומה. בדרך כלל דיון זו נערך כשיחת ועידה אך ליזם ניתנת גם האפשרות לפגישה פנים אל פנים. היזם אינו נדרש לתשלום אגרה בגין פגישה זו. הניסיון מלמד כי לפגישות אלו ערך רב משום שיש להן השפעה ישירה על שיעור הצלחת הבקשה. תהליך הערכת הבקשה לקבלת מעמד של

תרופה יתומה נמשך 90 ימים ואין אפשרות לקבלת ארכה בשל חוסר בנתונים מדעיים או השמטת מידע אדמיניסטרטיבי. הבקשה צריכה לכלול בין היתר את הנתונים הבאים: תיאור המחלה או המצב הרפואי תוך הדגשת חומרתה, סכנת החיים הכרוכה בה או איכות החיים ההולכת ומדרדרת עם הזמן; שיעור הימצאות/שכיחות המצב הרפואי או המחלה באירופה, פוטנציאל להחזר ההשקעה (תמריצי מס, מענקי

המתשל האמריקאי היה הראשון שהתמודד עם האתגר של מחלות יתומות עוד בתחילת שנות השמונים. כבר בשנת 1983 נחקק בארה"ב חוק התרופות היתומות (Orphan Drug Act). זהו חוק מיוחד שיזם ה־FDA, אשר העניק לחברות הפארמה שמפתחות, מייצרות ומשווקות תרופות למחלות נדירות תמריצים כלכליים, החל משלב המחקרים הקליניים וכלה בפאזת השייוק

טבלה מספר 1: דוגמאות לתרופות/התוויות במעמד תרופה יתומה אשר אושרו על ידי ה־FDA בשנת 2014

שם התרופה	מחלה יתומה
Cyramza (ramucirumab)	Gastric Cancer
Myozyme/Lumizyme (alglucosidase alfa)	Pompe Disease
Impavido (miltefosine)	Leishmaniasis
Avastin (bevacizumab)	Primary Peritoneal Carcinoma
Jakafi (ruxolitinib)	Polycythemia Vera
Signifor (pesireotide)	Acromegaly
Obizur (recombinant antihemophilic factor)	Hemophilia A

מחקר, עלויות ייצור ושיווק, הכנסות צפויות); פירוט שיטות אחרות לאבחון, מניעה או טיפול במצב הרפואי או המחלה תוך הדגשת המגבלות של הטיפולים הקיימים והיתרונות של התרופה החדשה ביחס לאלטרנטיבות הקיימות; תיאור של הפיתוח בו נמצאת התרופה כולל היבטים של איכות, פרמקולוגיה, פרמקוקינטיקה, טוקסיקולוגיה, נתונים פרה-קליניים וקליניים (יעילות, בטיחות); הסטטוס הרגולטורי של התרופה באירופה ומחוצה לה; רשימת ספרות.

ה־EMA מעודדת יזמים להגיש בקשות למעמד של תרופה יתומה במקביל אף בארה"ב ויפן לאור שיתוף הפעולה והקשר ההדוק הקיים בין רשויות הבריאות של מדינות אלו בכל הנוגע לטיפול בתרופות יתומות ובמחלות נדירות.

הערכת הבקשה מבוצעת על ידי שני אנשי מקצוע מטעם ה־EMA. בסיום ההערכה נכתב דו"ח מסכם, אשר מופץ בין חברי הוועדה לתרופות יתומות, ה־COMP. הבקשה נדונה בפגישת הוועדה הקרובה, ובה מתקבלת ההחלטה אם לאשר את הבקשה, לדחותה או לפנות אל היזם בשאלות. בכל מקרה תהליך זה נמשך עד 90 ימים מהגשת הבקשה הרשמית. במקרה של דחיה, ליזם ניתנת הזכות לערער.

ההחלטה הסופית מתקבלת על ידי הנציבות האירופאית, ה־European Commission תוך 30 ימים מקבלת ההמלצה של הוועדה לתרופות יתומות, והאישור מתפרסם באתר הרשמי של הנציבות.

ברבעון הראשון של 2015 זכו 61 בקשות למעמד של תרופות יתומות!

תהליך שתואר לעיל מתקיים אף עבור רישום של תרופות וטרינריות, רישום של מכשור או ציוד רפואי ורישום של תוספי מזון, במיוחד דיאטטיים, אשר מיועדים לטיפול, מניעה או אבחון של מחלות נדירות.

הבדלים בולטים אחרים הקשורים לתהליך הרישום של תרופות יתומות בהשוואה לתרופות רגילות באירופה:

בשנת 2004, עם הקמת ה־EMA, קבע הפרלמנט האירופאי שהגשת בקשות לרישום תרופות יתומות עבור מחלות נדירות יטופל באופן מרכזי



בעשור שקדם לחקיקת החוק האמריקאי פותחו בארצות הברית כ־10 תרופות יתומות בלבד. לעומת זאת, בשני העשורים הראשונים לאחר אישור החוק הוגשו כ־1,130 בקשות לקבלת מעמד של תרופה יתומה, ועד שנת 2011 אושרו לשיווק בארצות הברית כ־360 תרופות יתומות, שבהן טופלו כ־16 מיליון חולים

לעיתים, אך לא באופן גורף, יקבעו מסלולי אישור מהירים עבור תרופות יתומות באירופה ובארה"ב, אשר יובילו לזמני הערכה של הבקשות לרישום שהם קצרים יותר מאשר תרופות "רגילות".

הבדל נוסף הוא הפטור המוענק לחברות המפתחות תרופות יתומות מאגרת רישום: פטור מלא בארה"ב, ופטור חלקי באירופה לחברות בסדר גודל בינוני-קטן. תמריץ זה עשוי להגיע למיליוני \$ בארה"ב ולמאות אלפי \$ באירופה.

יחד עם זאת יש לציין כי רשויות הבריאות באירופה, ארה"ב, יפן ואוסטרליה דורשות מהחברות המפתחות תרופות יתומות (quality נתונים זהה ברמת תיק האיכות quality

יחידה (national procedure). עצם יעודן של תרופות יתומות לאוכלוסיות חולים מצומצמות מאפשר לחברות המפתחות לגייס פחות חולים למחקרים מבוקרים, ולעיתים אף לבצע מספר נמוך יותר של מחקרים קליניים בפאזות II ו-III בהשוואה להיקף המחקרים הקליניים שעל חברות אינוטיביות המפתחות תרופות "רגילות" לבצע. זהו פרמטר מהותי לאור ההשלכות הכספיות הטמונות בחובו, והאפשרות להגיש את הבקשה לשיווק תרופה יתומה בפרק זמן קצר יותר מזה הנדרש לתרופה "רגילה". מדיניות זו אומצה באופן מעשי על ידי ה-FDA וזכתה לכינוי "גמישות".

(centralized procedure). להחלטה הזאת משמעות דרמטית ביותר, כי אם התרופה תאושר לשיווק, אזי היא תירשם באופן אוטומטי בכל מדינות האיחוד האירופאי וניתן יהיה לשווקה באופן מיידי. מצד שני, אם הבקשה תידחה, לא ניתן יהיה לשווק את התרופה באף לא אחת ממדינות אלו. מסלול ההגשה המרכזי באירופה הוא נחלתם של סוגי תרופות נוספים כגון תרופות לטיפול בסרטן, איידס, סכרת ומחלות אוטואימוניות, אך יש לזכור שלחברות אינוטיביות המפתחות תרופות "רגילות" אחרות ניתנת האפשרות לבחור במסלולי רישום נוספים, כגון הגשה לא מרכזית (decentralized procedure) והגשה במדינה

dossier) לזה של תרופות "רגילות". ייצור של תרופת יתומות חייב לעמוד בסטנדרטים של תנאי יצור נאותים (GMP), ולידציה נדרשת לתהליך הייצור ולשיטות האנליטיות המשמשות לבדיקת התרופה היתומה, ונתוני היציבות נדרשים לעמוד בהנחיות המעודכנות של ה-ICH. מיותר לציין כי תהליך הפיתוח של תרופה יתומה, בדומה לתרופה רגילה, נדרש לעמוד בתנאים קליניים נאותים (GCP) וכל הנתונים הפרה-קליניים והקליניים, אשר מוכיחים את יעילותה ובטיחותה של התרופה היתומה צריכים להיכלל בבקשה לקבלת היתר שיווק, המוגשת לרשויות הבריאות במדינות אלו. הדרישות הרגולטוריות שלאחר השיווק (post-marketing) אינן מבדילות בין תרופה יתומה לתרופה "רגילה".

דרישות הרישום בישראל זהות עבור תרופה יתומה ותרופה שאינה מיועדת למחלות נדירות.

היות שמשרד הבריאות נשען על אישור השיווק שניתן במדינה מוכרת כתנאי סף לרישום תרופה חדשה או תרופה קיימת להתוויה חדשה, כל הנתונים שהוגשו במדינה מוכרת חייבים להיות מוגשים גם בישראל. עם זאת, משרד הבריאות יאפשר את רישומה ושיווקה של תרופה יתומה חדשה או מתן התוויה חדשה של תרופה מאושרת עבור מחלה נדירה, גם אם היקף המחקרים הקליניים יהיה מצומצם ביחס לתרופה "רגילה", והכל בכפוף להצהרת בעל הרישום כי הנתונים המוגשים בעת הרישום דומים לנתונים שהובילו לאישור התרופה היתומה במדינה מוכרת. בהתאם להנחיות משרד הבריאות יש להגיש בקשה לרישום תרופה חדשה או התוויה חדשה, כולל תרופה יתומה, אשר מורכבת מחמישה תיקים:

- **תיק א':** טפסים אדמיניסטרטיביים, הצהרות ומסמכים אודות המפעל והתכשיר, הצעות עלונים ותוויות.
- **תיק ב':** נתונים פרה-קליניים וקליניים.
- **תיק ג':** מכתב סיכום קליני, תקציר הנתונים המופיעים בתיק ב', פרסומים מדעיים ורשימת ספרות ממוחשבת.
- **תיק איכות:** נתונים אודות איכות החומר הפעיל, החומרים הבלתי פעילים והתכשיר המוגמר בפורמט CTD.

• **תיק מעבדה,** כולל דוגמאות של התכשיר המוגמר וסטנדרטים.

סטטוס החקיקה בישראל

בישראל אין תמימות דעים בנוגע לנתונים מדויקים על מספרן של המחלות היתומות. ההערכה הרווחת היא שבארץ יש כאלף מחלות נדירות, וכי מספר הסובלים מהן הוא 60,000-70,000 איש. נציבת הקבילות לחוק ביטוח בריאות ממלכתי קבעה כבר בסוף שנות התשעים כי "מצוקתם של חולים, אשר סובלים ממחלות נדירות, היא אחת הבעיות הקשות אשר טרם נמצא להן פתרון בחוק". הנציבה הצביעה על הצורך ב"פתרון אנושי הולם לחולים אלו, אשר מצוקתם קשה ומתמשכת".

בדו"ח לשנת 2003 העלתה הנציבה את סוגיית הקושי בהכללת תרופות יתומות בסל התרופות "בהינתן תקציב מוגבל, אין דרך אחרת אלא לקבוע סל שירותים מוגדר, אי לכך במקרים של תסמונות נדירות אשר התרופות עבורן לעולם לא תוכנסנה לסל, ראוי שתהא ערכאה דוגמת ועדת חריגים". חשוב להדגיש כי בניגוד לדעה הרווחת לגבי העלות הלאומית הגבוהה, הכרוכה בסבסוד הטיפול במחלה נדירה לאור המומחיות הנדרשת מהרופא, המכשור המיוחד ועלות התרופה, הרי בסופו של דבר מדובר על תמיכה באוכלוסיית חולים מצומצמת ביותר, אשר בהכרח מובילה להוצאה לאומית זניחה.

למרות דברי הנציבה, אין עדיין חוק המסדיר את נושא המחלות היתומות בישראל. בשנים האחרונות נעשו מספר ניסיונות לעגן את הנושא בחקיקה. בשנת 2005 גיבשו חברי הכנסת נסים דהן ולאח נס הצעת חוק פרטית, הדומה במהותה למקובל בנושא זה בארצות הברית ובאיחוד האירופאי. הצעת החוק הגדירה מחלה יתומה כ"מחלה פיזיולוגית או נפשית ששיעור החולים בה בארץ נמוך מחולה אחד לכל 10,000 אזרחים". המימון לטיפול במחלות יתומות יגיע מתקציב חיצוני לסל התרופות, בדומה למקובל ביחס למחלות קשות. בנוסף, תינתן לתרופה יתומה בלעדיות בשוק הישראלי לתקופה של שבע שנים. הצעה זו לא הועלתה לדיון עקב

התפזרות הכנסת. בשנים 2006-2007 ניסו חברי הכנסת זבולון אורלב ואחמד טיבי לקדם את הצעת החוק המקורית ללא הצלחה, והיא נותרה "על הנייר". בשנת 2008 הונחה על שולחן הכנסת הצעת חוק פרטית נוספת, עליה עמלו חברי הכנסת דב חנין ואריה אלדד. הצעה זו ניסתה לתקוף את בעיית התרופות היתומות מזווית מעט שונה, דהיינו באמצעות הרחבת ההגדרה של המחלות הקשות בחוק ביטוח בריאות ממלכתי, כך שהיא תכלול גם מחלות יתומות. אישור ההצעה היה מאפשר להקצות לקופות החולים תקציבים נפרדים, לפי מספרם המדויק של החולים במחלות יתומות בכל אחת מארבע קופות החולים. גורלה של הצעת חוק זה לא שפר עליה, בדומה להצעות הקודמות.

לסיכום, ההסדר והפתרונות החקיקתיים עבור תרופות יתומות, המשמשות לטיפול במחלות נדירות קיימים מזה זמן רב במדינות מפותחות רבות בעולם, מדינות אשר חלקן מוגדר על פי תקנות הרוקחים כ"מדינות מוכרות". יתרה מזאת, הממשל האמריקאי מעודד כיום באופן אקטיבי הקמה של חברות ממשלתיות למחקר ופיתוח תרופות, שאחת ממטרותיהן היא פיתוח תרופות יתומות. חשוב כי מדיניות זו תאומץ גם על ידי ממשלת ישראל בכלל ומערכת הבריאות בפרט על מנת לעגן באמצעות חקיקה את זכויותיהם של החולים במחלות נדירות לקבלת טיפול הולם; מוסדות המחקר והחוקרים הישראליים הם מהמובילים בעולם, ועל המדינה למנף זאת לטובת קבוצות חולים הסובלים ממחלות נדירות, אשר משיקולים כלכליים נמצאים בתחתית התעדוף של חברות פארמה אינוטיביבות. ■

מקורות

1. US Orphan Drug Act (ODA) and FDA's implementing regulations at 21 CFR part 316
2. Regulation (EC) No. 141/2000
3. Regulation (EC) No. 847/2000
4. Regulation (EC) No. 762/2004
5. Regulation (EC) No. 507/2006
6. Regulation (EC) No. 1901/2006
7. נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחינוש תכשירים רפואיים, משרד הבריאות, 2015