

# שינוי הפורמולציה של אלטרוקסין בישראל

דוח צוות הבדיקה

8/1/2012 י"ג בטבת התשע"ב

מוגש לפרופ' רוני גמזו, מנכ"ל משרד הבריאות

## **חברי הועדה**

דר' קובי עצמון, יו"ר

דר' ענת יפה, יועצת מקצועית במעמד של חברה

דר' איריס לייטרסדורף

עו"ד יואל ליפשיץ

מגר' טל מורגנשטין

מר יאיר עמיקם

דר' תמר אלרם, מרכזת

יועצת משפט לועדה: עו"ד נילי דיקמן-חיון

## תוכן העניינים

3	תקציר
	1. הקדמה
7	1.1 רקע
7	1.2 ועדת הבדיקה
9	1.3 השתלשלות העניינים באופן כרונולוגי
	2. תופעות הלואי
10	2.1 מקורות המידע אשר שימשו את הועדה
10	2.2 כרונולוגיה של הדיווחים
11	2.3 ניתוח מאפייני תופעות הלואי
12	2.4 מידע על TSH
12	2.5 תופעות לוואי קלות
13	2.6 תופעות לוואי חמורות
15	2.7 אוכלוסיות מיוחדות
16	2.8 מידע ממבטחים רפואיים
17	2.9 מידע מהאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה
	3. דיווחים על תופעות לוואי
18	3.1 הקדמה
18	3.2 כיצד התקבלו , רוכזו והועברו הדיווחים ברמת קופות החולים
20	3.3 כיצד התקבלו , רוכזו והועברו הדיווחים ברמת החברות
23	3.4 כיצד התקבלו , רוכזו והועברו הדיווחים ברמת משרד הבריאות
24	3.5 הליכים ונהלים לקבלה , עיבוד והעברת דיווחים על תופעות לוואי
	4. תקשורת, קבלת החלטות ופעולת שננקטו על ידי משרד הבריאות
29	4.1 תקשורת מול חברת התרופות
30	4.2 תקשורת בין אגף הרוקחות לבין המכון לביקורת

## ותקנים של חומר רפואה

30 4.3 תקשורת בין אגף הרוקחות לבין הנהלת משרד הבריאות

31 4.4 תקשורת מול קופות החולים

31 4.5 הנהלה, דוברות ותקשורת

## 5. תהליך הרישום של הפורמולציה החדשה של האלטרואקסין

33 5.1 שינוי הפורמולציה

33 5.2 בקשה לרישום שינוי הפורמולציה

35 5.3 תכשירים חלופיים

## 6. סיכום ומסקנות

37 6.1 אופי והיקף תופעות הלוואי שדווחו

37 6.2 העברת מידע על דיווחים ותופעות לוואי

39 6.3 תקשורת, קבלת החלטות ופעולות שננקטו על ידי משרד הבריאות

40 6.4 רישום תכשירים חלופיים

## 7. המלצות

41 7.1 דיווח על תופעות לוואי ודיווחי בטיחות

41 7.2 ניהול סיכונים

42 7.3 היערכות האגף לרוקחות ומשרד הבריאות לטיפול במשברים

42 7.4 המלצות כלליות

44 רשימת נספחים

נספחים

## תקציר

תרופת האלטרוקסין משמשת לטיפול במצבים של תת- תריסיות (היפותירוואידיזם). התרופה מכילה את החומר הפעיל Levothyroxine שהוא הורמון סינטטי להורמון המיוצר על ידי בלוטת התריס.

במדינת ישראל משתמשים בתכשירי Levothyroxine כ-250,000 מטופלים. הרוב המוחלט נוטל את התכשיר אלטרוקסין.

התכשיר משווק בארץ החל משנת 1981.

משנת 2001 החלה יצרנית התכשיר, חברת GlaxoSmithKline (להלן "GSK"), לפתח פורמולציה חדשה של התכשיר. החברה שינתה את הרכב החומרים הבלתי פעילים של התכשיר על מנת לשפר את יציבותו. בעקבות הפצת פורמולציה זו בניו- זילנד, בשנת 2007, התקבלו שם מאות דיווחים על תופעות לוואי הקשורות, ברובן, לשינויים באיזון ההורמונאלי ובמיעוטן לתופעות אלרגיות. דיווחים אלה לוו בהד תקשורתי רחב בניו-זילנד.

בתאריך 19.3.2008, החלה GSK בתחילת תהליך רישום הפורמולציה החדשה בארץ. בחומר שהוגש לא צוין האירוע בניו- זילנד מאחר ולהערכת החברה הבעיה הייתה תקשורתית בעיקר, והפחות קשורה לפורמולציה עצמה. עם זאת, החברה ביקשה אישור לשינוי במשטר המינון מאחר ולתכשיר החדש אין שניץ והוא אינו ניתן לחלוקה. הפורמולציה ומשטר המינון אושרו בארץ בתאריך 2.3.2010.

בספטמבר 2009, העבירה החברה את מתקן הייצור של התכשיר לחברת אספן בגרמניה וחברת פריגו ישראל הפכה לבעלת הרישום בארץ.

במקביל להפצת התכשיר החדש בארץ ולהפסקה באספקת התכשיר הישן, החלו להצטבר דיווחים על תופעות לוואי. ניתוח פרופיל תופעות הלוואי (במגבלות המידע הקליני שניתן היה לקבל) הראה כי רוב התופעות הקליניות יכלו להתאים להפרעה באיזון ההורמונאלי (תת-פעילות או פעילות יתר), אך יש להדגיש שברוב הדיווחים לא היו נתונים על בדיקות TSH. כ-41% מהדיווחים היו לא אופייניים להפרעה הורמונלית אך למרבית הפונים מקבוצה זו היו, בנוסף, גם סימפטומים שניתנו לייחס להפרעה בפעילות בלוטת המגן. רק כ-3% מכלל מהדיווחים נבעו מתגובה אלרגית. היו 15 מקרים שהוגדרו ע"י הועדה כחמורים (Serious) על פי הקריטריונים המקובלים בעולם להגדרה זו, אך המידע על פיו נקבע סיווג זה אינו מתוקף ואין מידע על מצבם הנוכחי של החולים. לא דווח על מקרה מוות. מספר התלונות עלה בצורה דרמטית לאחר שהופיעו הדיווחים בתקשורת והגיע לשיא באוקטובר 2011. עד למועד כתיבת הדוח רשומים באגף הרוקחות כ-800 דיווחים.

בעקבות הדיווחים הפיצה חברת פריגו, בשם חברת אספן, ובהמשך גם משרד הבריאות, מכתבים והודעות במטרה להגביר את מודעות הרופאים והמטופלים לצורך בניטור הדוק יותר של האיזון ההורמונאלי. כמו כן הודבקה תווית על האריזה המציינת כי מדובר בפורמולציה חדשה. קופות החולים ובתי מרקחת פרטיים נערכו לקניית תכשירים חליפיים, המצויים כעת בשוק.

החל מנובמבר 2011 חלה ירידה במספר התלונות הרשומות.

### עיקרי המסקנות והלקחים

- א. יש קשר נסיבתי ברור בין הכנסת הפורמולציה החדשה לשוק במדינת ישראל לבין התגברות הדיווחים על תופעות לוואי.
- ב. הפרסומים בתקשורת תרמו להגברת הפניות והדיווחים על תופעות לוואי (בדומה לבניו-זילנד ובדנמרק).
- ג. העובדה שלא היו תכשירים חליפיים כאשר הוחל בהפצת הפורמולציה החדשה תרמה ככל הנראה לעליה החדה בדיווחים. ייתכן גם שהירידה במספר הדיווחים בהמשך נובעת הן מהבאת תכשירים חליפיים (אם כי רוב האוכלוסייה ממשיכה עדיין בטיפול עם הפורמולציה המשוקקת ע"י חברת פריגו) והן מהגברת המודעות לצורך בהתאמה חדשה של המינון בתכשיר החדש.
- ד. חברת GSK לא העבירה מידע **עדכני** למשרד הבריאות על האירועים בניו-זילנד, אף על פי שלמיטב השיקול המקצועי ראוי היה שתדווח. חברת פריגו העבירה עדכון בטיחות תקופתי (PSUR) לשנת 2011 רק לאחר פניית משרד הבריאות בעקבות האירועים. דוח זה הוכן כחודשיים קודם לכן. שתי החברות לא עמדו בהוראות התקנות המחייבות מסירת מלוא המידע בעת חידוש הרישום.
- ה. ההיערכות וקבלת ההחלטות של אגף הרוקחות נפגמה בשל היעדר מידע מוקדם, ברור וחד-משמעי מהחברות (GSK ולאחר מכן פריגו /אספן) על האירועים החריגים הדומים שהתרחשו בניו-זילנד ובדנמרק. האגף לא היה מודע לחומרת האירועים בארץ ולא הכניס את הנהלת משרד הבריאות לתמונה במועד.
- ו. אגף הרוקחות במשרד הבריאות, אינו ערוך במידה מספקת כדי להתמודד עם ריכוז דיווחי תופעות לוואי וניהול סיכונים.
- ז. מתקבל הרושם שמשרד הבריאות התנהל לנוכח האירועים באופן תגובתי ולא באופן פרואקטיבי. לא הייתה תחושה שהאירוע מנוהל ע"י אדם אחד.
- ח. בקופות החולים אין חובה לנהל מערכות מסודרות של pharmacovigilance. לפיכך איכות קבלת הדיווחים וריכוזם איננה אחידה.
- ט. גם לאחר שהגיע המידע על השינוי בפורמולציה ושינוי משטר המינון לידי הרופאים המטפלים, חלק מהרופאים לא ידעו כיצד להתמודד עם תלונות המטופלים.

י. התנהלות משרד הבריאות, חברות התרופות וקופות החולים, לא שיקפה במידה מספקת את מצוקת המטופלים בשטח. יתכן והנטייה לייחס את ריבוי התלונות להד התקשורת, תרמה להתנהלות זו.

## המלצות

- א. לכתוב את "נוהל מעקב תרופתי" (הנמצא כעת בשלבי הכנה) לאחר שלוקחים בחשבון את לקחי האירוע הנכחי, ולאחר דיון ממצה עם כל הגורמים הרלבנטיים גם מחוץ למשרד הבריאות.
- ב. לפעול לקראת חתימה עם רשויות רגולטוריות במדינות אחרות, על מסמך הבנות בנוגע לקבלת דיווח על בטיחות/תופעות לוואי חריגות, בדומה למסמך שנחתם עם ה-FDA.
- ג. להגביר את מודעות הרופאים לצורך בדיווח על תופעות לוואי.
- ד. להקים גוף ייעודי במשרד הבריאות, שירכז דיווחים על תופעות לוואי, ויעסוק בניהול סיכונים מתרופות.
- ה. לכתוב (או לרענן במידה ויש) נהלים של משרד הבריאות לטיפול במשבר מסוג זה על כלל היבטיו.
- ו. על הנהלת משרד הבריאות לבחון דרכים להגברת התאום בין הגורמים השונים במשרד, בקרב ההנהלה, בקרב האגפים וביניהם.
- ז. לשקול הפעלת קמפיין תקשורת, בשילוב עם קופות החולים, על מנת להפחית את תחושת אי-האמון של הציבור בתרופות גנריות.
- ח. לפעול לקראת שיפור דרכי התפוצה של מידע לרופאים (בעיקר במקרי "חירום") מעבר לנהוג היום.
- ט. לשקול העברת המידע לידיעת הציבור דרך אתר אינטרנט ייעודי כפי שנהוג ברשויות של ארצות אחרות.
- י. לדון האם משרד הבריאות צריך לייבא תרופה/תרופות חלופיות באירוע "משברי" באופן מרוכז או להשאיר ההחלטות לקופות החולים.
- יא. לבחון האם יש לקבוע תנאים רגולטוריים הזהים לדרישות הקיימות לצורך רישום תכשירים גנריים, בהליך של שינוי פורמולציות בתרופות בעלות אינדקס תרפויטי צר.
- יב. לעדכן נהלי רישום ושיווק תרופות על מנת שתהיה התיחסות נאותה להשלכה של שינוי בתרופה על כלל האוכלוסיות הנוטלות אותה. בעיקר נכון הדבר כאשר מדובר בתרופה יחידה מסוגה המשווקת בשוק.

## 1. הקדמה

### 1.1 רקע

במהלך שנת 2008 הוגשה בארץ בקשה לשינוי רישום תרופת האלטרוקסין בשל שינוי בפורמולצית התכשיר. שינוי הפורמולציה שבצעה חברת התרופות GlaxoSmithKline (להלן "GSK") בוצעה במרכיבים הבלתי פעילים של התכשיר על מנת לשפר את יציבות הטבליה. כל המרכיבים הבלתי פעילים הינם חומרים הנפוצים בשימוש בתכשירים רפואיים אחרים ובעלי פרופיל בטיחותי גבוה.

השינוי אושר במרץ 2010 ובפברואר 2011 החל בשיווק הפורמולציה החדשה בארץ.

במהלך החודשים שלאחר מכן חלה עליה הדרגתית במספר הדיווחים על יציאה מאיזון הורמונלי ותופעות אחרות בקרב המטופלים בתרופה.

בד בבד החלו להופיע דיווחים בתקשורת על חולים שיצאו מאיזון תחת הטיפול

שיח ער בעניין התפתח בפורומים באינטרנט החל ממרץ 2011. בחודשים שלאחר מכן פורסמו ידיעות באתרי החדשות באינטרנט, בטלוויזיה ובעיתונות, העוסקים בתחושות הבלבול והתסכול של הציבור לנוכח מחסור במידע זמין לגבי התכשיר.

בעקבות ריבוי הדיווחים על תופעות לוואי ויציאה מאיזון תחת הפורמולציה החדשה, החליט פרופ' רוני גמזו, מנכ"ל משרד הבריאות (להלן "משה"ב") לבדוק את הליך רישום התרופה בארץ, ואת התנהלות כל הנוגעים בדבר לנוכח שינוי הפורמולציה.

### 1.2 ועדת הבדיקה

ב-27.10.11 מינה דר' בעז לב, המשנה למנכ"ל משרד הבריאות, ועדת בדיקה לעניין החלפת הפורמולציה של אלטרוקסין. (נספח 1: כתב מינוי לוועדה)

#### 1.2.1 חברי הועדה

##### 1.2.1.1 חברי הועדה המקורית:

פרופ' מתי ברקוביץ' – מנהל היחידה לפרמקולוגיה קלינית אסף הרופא- יו"ר הועדה.

דר' תמר אלרם – עוזרת רפואית למנכ"ל משה"ב – מרכזת הועדה.  
עו"ד יואל ליפשיץ – סמנכ"ל משה"ב לפיקוח על קופות החולים ושרותי בריאות נוספים.  
דר' איריס לייטרסדורף – מ"מ ראש אגף רפואה קהילתית במשה"ב.  
מגר' טל מורגנשטין – ראש המחלקה לפרמקואפידימילוגיה וכלכלת תרופות במשה"ב.

#### **1.2.1.2** ב-3.11.11 צורפו לועדה לבקשת המנכ"ל:

מר יאיר עמיקם – סמנכ"ל משה"ב להסברה ויחסים בינלאומיים - כחבר ועדה.  
עו"ד נילי דיקמן-חיון – הלשכה המשפטית, משה"ב – כיועצת משפטית לועדה.

#### **1.2.1.3** ב-13.11.11 מונתה לבקשת המנכ"ל:

דר' ענת יפה – מנהלת היחידה לאנדוקרינולוגיה וסכרת, מרכז רפואי הלל יפה - כיועצת מקצועית במעמד של חברה בועדה.

**1.2.1.4** ב-20.11.11 פרש פרופ' מתי ברקוביץ מראשות הועדה (לאחר התייעצות עם הלשכה המשפטית של משה"ב), מטעמי שקיפות מלאה בשל קרבת משפחה לעובדת בכירה בחברת פריגו.

במקומו מונה דר' קובי עצמון – מנהל היחידה לפרמקולוגיה קלינית ומנהל המרכז למחקר קליני, המרכז הרפואי תל אביב – כיו"ר הועדה (נספח 2: כתב מינוי מעודכן).

### **1.2.2 תפקיד הועדה**

תפקיד הועדה (מתוך כתב המינוי) לבחון את אופן הרישום של הפורמולציה החדשה של אלטרוקסין במסגרת אגף הרוקחות, וכן לבחון את הדרישות הרגולטוריות הנדרשות במסגרת שינוי פורמולציה מסוג זה. הצוות התבקש לבחון גם את הטיפול בדיווחים על תופעות הלוואי, ואי, האמצעים שננקטו בהמשך לדיווחים אלו, וכן את נהלי משרד הבריאות בתחום זה.

הועדה התבססה בעבודתה על דיונים עם נציגי אגף הרוקחות, המכון לבקורת ותקנים של חומרי רפואה, GSK, פריגו, קופות החולים ומטופלים. (נספח 20: סיכום דיון עם מטופלים שנפגשו עם הועדה) כן נבדקו מסמכי תיק הרישום, נהלים ומסמכים של משה"ב ושל החברות ונתונים שהתקבלו מכל הגופים לבקשת חברי הועדה.

### 1.3 השתלשלות העניינים באופן כרונולוגי מתוארת בטבלה 1

תאריך	אירוע
23.5.1981	אלטרוקסין נרשם לראשונה במדינת ישראל
26.2.2008	GSK מעבירה את תקציר דוח הבטיחות 2008 (PSUR) למשרד הבריאות
19.3.2008	GSK ישראל מגישה בקשה לתעודת איכות לפורמולציה החדשה
7.9.2008	GSK ישראל מגישה בקשה לשינוי הרישום למחלקת הרישום באגף הרוקחות
12.10.2008	מונפקת תעודת איכות
24.2.2009	אישור שינוי משטר המימון בועדה המייעצת
11.9.2009	חברת ASPEN רוכשת מחברת GSK את הזכויות בתכשיר
2.3.2010	מונפק אישור סופי של אגף הרוקחות לשינוי הפורמולציה
16.2.2011	התחלת שיווק הפורמולציה החדשה בארץ (אישור אצווה ראשונה)
23.2.2011	נחתם דוח הבטיחות 2011 (PSUR) ע"י חברת GSK
6.3.2011	מכתב מפריגו לרוקחים ולמנהלי בתי מרקחת שמעדכן בדבר השינוי בתכשיר
23.3.2011	מכתב מפריגו לצוותים המטפלים המעדכן בדבר השינוי בתכשיר
27.3.2011	דיווח ראשון על תופעת לואי
13.4.2011	שני דיווחים נוספים, אחד מהם serious
4.5.2011	פריגו מעבירה את דוח הבטיחות 2011 (PSUR) לידי משה"ב לאחר בקשת המשרד
12.6.2011	מכתב עדכון נוסף מפריגו לרופאים
8.8.2011	מודבקת תווית על האריזות המיידעת בדבר שינוי הפורמולציה וחשיבות המעקב הרפואי
7.9.2011	מפורסמת בשם פריגו מודעה בעיתונות בדבר השינוי בתכשיר
9.10.2011	משרד הבריאות מפרסם הודעה בעיתונות מטעמו
23.10.2011	מופץ חוזר מנהל רפואה
27.10.2011	מינוי ועדת הבדיקה

טבלה 1: תיאור כרונולוגי של השתלשלות האירועים בהחלפת פורמולצית האלטרוקסין בישראל

## 2. תופעות הלוואי

### 2.1 המקורות לאיסוף נתונים על תופעות הלוואי

דוח תופעות לוואי של חברת פריגו שהועבר גם למשרד הבריאות.

דוח שהועבר ממכבי שירותי בריאות.

דיווחים שנמסרו בישיבת "שולחן עגול" מתאריך 3.11.11 עם נציגי קופות החולים.

סיכום תגובות רופאים אנדוקרינולוגים כפי שהובא במכתב של האגודה לאנדוקרינולוגיה מתאריך 15/9/2011 ומה 2/12/2011.

הועדה מציינת כי תופעות הלוואי שדווחו, תועדו על ידי רוקח / איש בקרת איכות של בעל ת הרישום – חברת פריגו (להלן "פריגו"), על בסיס המידע שהועבר אליהם מהמתלוננים (רופאים, חולים או בני משפחותיהם), ללא בקרה קלינית. הועדה לא בדקה את תיקוף הנתונים או את שיטות איסוף הנתונים של החברה ואופן תיעודם.

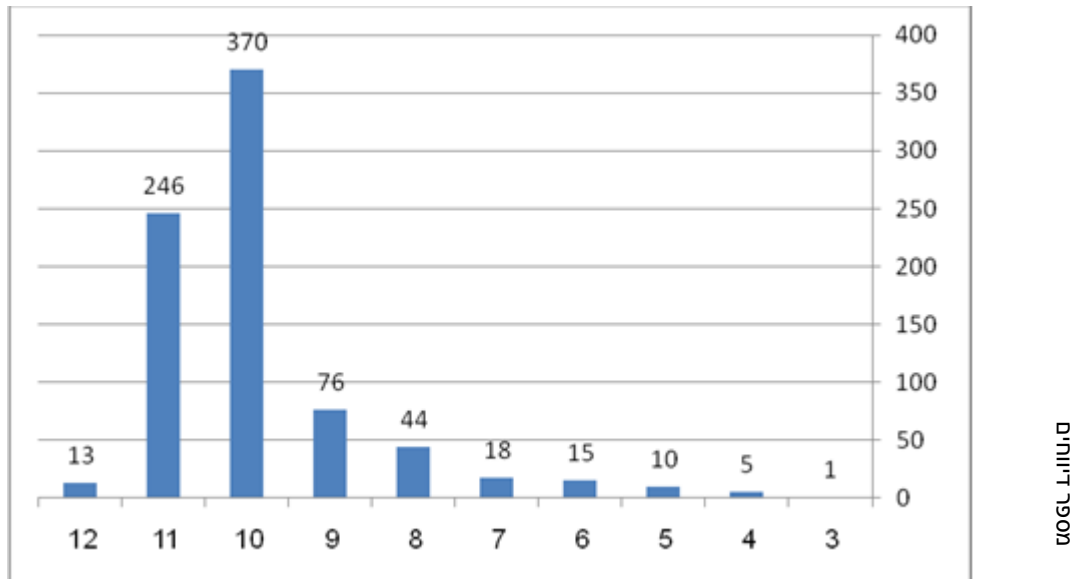
הועדה מציינת שלא ניתן לקבל מידע באם יש חפיפה בין המקרים המדווחים על ידי קופות החולים לבין הדוח של פריגו. בנוסף, ישנם מקרים לא מעטים של תופעות לוואי שמדווחים לקופות החולים, כאשר מגיעה בקשה של מטופל לאישור שימוש בתרופה חליפית, שאינם מועברות כלל למשה"ב או לפריגו.

### 2.2 כרונולוגיה של הדיווחים: ניתוח היארעות על פני הזמן

הנתונים המובאים כאן, הינם נתונים שנאספו החל משיווק הפורמולציה החדשה בפברואר 2011 עד 21.12.2011.

תופעת לוואי ראשונה התקבלה במשרדי בעלת הרישום פריגו בתאריך 27.3.2011.

התפלגות מספר הדיווחים על-פי פילוח חודשי, כפי שנרשמו במשה"ב בהתבסס על בסיס הנתונים של חברת פריגו, מוצגת בגרף 1.



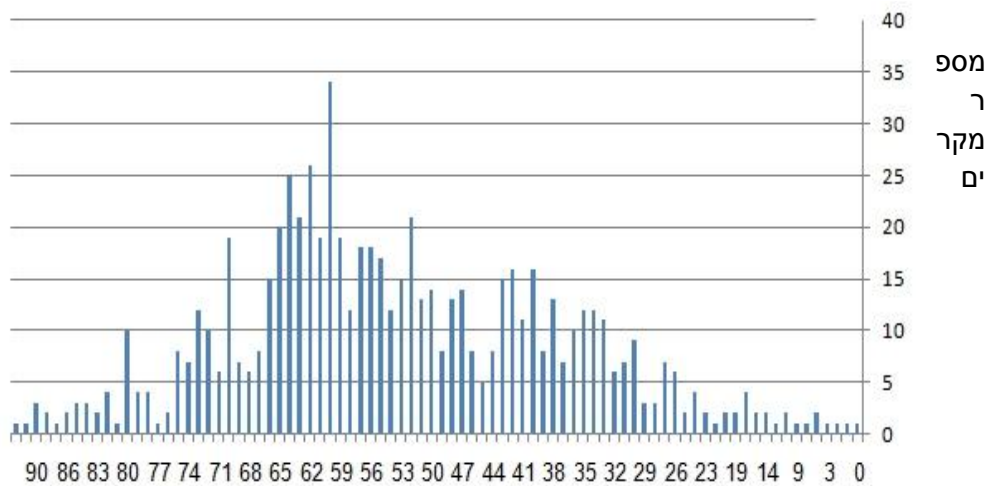
חודש בשנת 2011

גרף 1: מספר הדיווחים על תופעות לוואי כפי שנרשמו במשה"ב על פי פילוח חודשי בשנת 2011

### 2.3 ניתוח מאפייני תופעות הלוואי על פי נתוני פריגו

מספר המטופלים עליהם דווח הוא 798, מתוכם 86% נשים.

נתוני גיל מצויים לגבי 88.5% מהמתלוננים. הגיל הממוצע הוא  $53 \pm 16$  שנים (טווח מ-4 חודשים עד 98 שנים). פילוח הגילאים מוצג בגרף 2.



### גיל (שנים)

גרף 2: מספר המתלוננים על תופעות לוואי בחלוקה על פי גיל בזמן התלונה (בשנים)

## 2.4 מידע על TSH

ב- 105 מהדיווחים יש התייחסות לערכי TSH (13.15%). מתוכם 85 (10.6%) ציינו עלייה בערכי TSH, שישה ציינו ירידה ב-TSH וב-14 צוין רק "שינוי". דוח מעבדתי לאימות הדיווח התקבל ב- 35 מקרים בלבד.

## 2.5 תופעות לוואי קלות

תלונה פרטנית כוללת בד רך כלל מספר תסמינים. מספרם נע בין 1 עד 9. לעיתים מופיעה תלונה מסכמת כגון "סימני היפותירואידיזם" (זו לשון התלונה מפי מוסרה). לצורך הקלה על ניתוח התופעות הן סיווגו בפרוט להלן.

### 2.5.1 תלונות שניתן לייחס לתת תריסיות

72% מהתלונות מתארות תסמינים של תת-תריסיות. תסמינים אופייניים:

עייפות, חולשה, סחרור, שינוי במצב רוח, דיכאון, ירידה בזיכרון, קשיי תפקוד, עלייה במשקל, נשירת שיער, שבירות ציפורניים, נפיחות בכפות ידיים ורגליים, מלאות הבטן, עצירות, גודש בחזה, הגדלה של בלוטת התריס, עלייה בלחץ דם.

### 2.5.2 תלונות שניתן לייחס ליתר תריסיות

57% מהתלונות מתארות תסמינים של יתר- תריסיות. 18.5% מהדיווחים כוללים תסמינים המתאימים ליתר- תריסיות בלבד. מתוכם רק בחמישה יש מידע על TSH, בארבעה ירידה בערך TSH ובאחד עלייה. תסמינים אופייניים:

רעד, עצבנות, דפיקות לב חזקות, שלשול, הפרעה בקצב לב, החמרה באי ספיקת לב, הפרעות שינה.

### 2.5.3 תופעות אלרגיה

24 (3%) מהתלונות מדווחות על תסמינים המתאימים לתגובה אלרגית. לגבי כולם למעט אחת (בה צוין רק "שינוי ב-TSH") אין מידע על ערך TSH. תסמינים אופייניים:

פריחה בחלקי גוף שונים, אודם ונפיחות בפנים, אורטיקריה, אאוזינופיליה עם פריחה סיסטמית, גרד בעור, צריבה בעיניים, צפצופים בנשימה, תסמינים של אסטמה.

### 2.5.4 אחרות (שלא ניתן לייחס לחוסר איזון הורמונלי או לאלרגיה)

41% מהתלונות משתייכות לקבוצת "האחרות". מתוכן 50 ללא תלונה נוספת. בכולן למעט 2 אין מידע על TSH. פרוט התסמינים:

צריבה בלשון, צרבת, בחילה, הקאה, כאבים; בידיים, ברגליים, בגב, בשרירים, בראש, בכל הגוף. החמרה של מיגרנה, קשיים בבליעה, הפלה.

### **2.5.5 תלונות משולבות**

בחלק ניכר מהדיווחים הפרטניים ישנן תלונות משולבות משתיים או יותר מתת-הקבוצות הנ"ל. מתוך הדיווחים שעיקרן תסמינים אופייניים של תת תריסיות, ב-39% יש תלונות משולבות של תת ויתר-תריסיות.

### **2.6 תופעות לוואי חמורות (Serious)**

מספר תופעות הלוואי שהוגדרו כחמורות הוא 15. בדוח המקורי שהתקבל, לא מצויין מהו הקריטריון על פיו הוגדרה תופעת לוואי כחמורה. לכן, הסיווג המפורט להלן מתבסס על אופי התלונה המתוארת בטבלה 2 על פי הקריטריונים המקובלים של serious adverse effects.

הערות	TSH	מדוח	תלונה	מין	גיל	תאריך דיווח	
לא מופיע כ"serious" בדוח של פריגו	אין מידע	מטופלת	אשפוז – פצעים בכל הגוף	נקבה	35	4.2011	1
נמצא בהמשך כלא קשור לתרופה	אין מידע	רופא	אשפוז -פריחה בכל הגוף, אאוזינופילייה, בחילה הקאה	זכר	57	8.2011	2
	אין מידע	רוקח	עצבנות , הזעה, הפרעת שינה, הפרעת קצב	נקבה	-	8.2011	3
	המידע לא הועבר לועדה	רופא	אשפוז- פריחה בכל הגוף, גרד, בצקת של כפות ידיים ורגלים	נקבה	42	9.2011	4
	אין מידע	מטופל- רופא	הפרעת קצב, ראייה מטושטשת, כאב בגרון, בצקת בפנים וברגליים	זכר	46	9.2011	5
אין ערכים של TSH	ירד	מטופלת	הפלה, בחילה, בעיות בבטן, בצקת רגליים, כאבי שרירים	נקבה	40	9.2011	6
	המידע לא הועבר לועדה	רוקח	אורטיקריה חמורה וגרד, נפיחות בפנים. כאבים בפרקים, ידיים ורגלים	נקבה	35	9.2011	7
	המידע לא הועבר לועדה	מטופלת	תגובת אלרגיה מסיבית, נפיחות הפנים והפה	נקבה	38	10.2011	8
	אין מידע	מטופלת	הפלה, חוסר התפתחות עובר	נקבה	31	10.2011	9
	אין מידע	מטופל	אי ספיקת לב	גבר	-	10.2011	10
חולשה בפנים נמשכה	אין מידע	מטופלת	ורטיגו, עייפות לא יוצאת מהמיטה, שיתוק מחצית פנים	נקבה	73	10.2011	11
	אין מידע	מטופלת	הפלה, ואי סדירות במחזור	נקבה	40	11.2011	12
	אין מידע	בת	תשישות, ירידה קריטית בתפקוד	נקבה	75	11.2011	13
	אין מידע	מטופלת	דופק מהיר, עצבנות, חולשה ברגליים, חנק (asphyxiation), עייפות, רעד ברגליים	נקבה	45	11.2011	14
	אין מידע	מטופלת	פרפור, סחרור, כמעט עלפון	נקבה	73	11.2011	15

טבלה 2 : תאור תופעות לוואי שהוגדרו כחמורות. אין לסייג זה אימות ממקור נוסף

## 2.7 אוכלוסיות מיוחדות: הריון, תינוקות, ילדים, קשישים

### 2.7.1 הריון

מספר הנשים שדווחו על היותן בהריון הוא - 21 (2.6%). שלוש נשים דיווחו שעברו הפלה (מדווח בפרק תופעות לוואי חמורות). פרוט הדיווחים בטבלה 3.

אופי התלונת ודיווח על TSH	גיל	גורם מדווח	תאריך	
חוסר יעילות של TSH	36	מטופלת	7.2011	1
עלייה במשקל, עייפות, TSH עלה מ-1.8 ל-6.5	34	מטופלת	8.2011	2
ירידה ב-TSH מ-2.67 ל-1.6	42	מטופלת- רוקחת	8.2011	3
הרגשה כללית לא טובה, עלייה במשקל, TSH עלה ל-8	29	מטופלת	9/2011	4
סוכרת סוג 1, 89TSH (79TSH באלטרוקסין הישן)	29	רופא	9.2011	5
עלייה במשקל, חולשה קיצונית, נשירת שיער, יציאה מאיזון	-	מטופלת	10.2011	6
עייפות קיצונית, נשירת שיער, עצירות	-	מטופלת	10.2011	7
גלי חום, הפרעות בשינה, עקצוץ ושריפה בעור, סוכרת	33	מטופלת	10.2011	8
נשירת שיער מסיבית, בחילה, עלייה ב-TSH ל-31	35	מטופלת	10.2011	9
קושי ניכר בשינה, דפיקות לב	42	מטופלת	10.2011	10
הריון	31	מטופלת	11.2011	11
הקאה בכל משך ההריון, בחילה, חולשה, סחרור, חולשת שרירים, אקנה, נשירת שיער, עלייה במשקל	26	מטופלת	11.2011	12
הריון, אונקולוגית	-	מטופלת	11.2011	13
גלי חום, חולשה קיצונית, דפיקות לב, קושי וקוצר בנשימה	35	מטופלת	11.2011	14
לא ישנה בלילה, חלומות בעתה	-	מטופלת	11.2011	15
הריון	-	בן-זוג	11.2011	16
שבוע 18, כאבי שרירים ידיים ורגליים, עייפות, בחילה, דפיקות לב מהירות	30	מטופלת	11.2011	17
נשירת שיער, בחילה	30	חמות	11.2011	18

טבלה 3 : תיאור דיווחים על נשים בהריון

## 2.7.2 תינקות

המידע אודות דיווחים על תינקות מפורט בטבלה 4.

TSH	תלונות	מדווח	גיל בחודשים
-	שינה במשך שעות רבות יותר	אם	4
100mIU/L	עלייה ברמת TSH	רופא	14
עליה	חוסר שינה, עצבנות	אם	22

טבלה 4: דיווחים על תופעות לוואי בתינקות

## 2.7.3 ילדים (גיל 2-6 שנים)

3 דיווחים כולם קלים. בדיווח אחד יש מידע על TSH.

## 2.7.4 מבוגרים (גיל מ-65 עד 80)

109 דיווחים, מתוכם 2- מסווגות כחמורות, ב-9 יש מידע על TSH.

## 2.7.5 קשישים (גיל מעל 80 שנה)

33 דיווחים, 26 נשים, 7 גברים. כולם בתחום הקל, אין מידע על TSH.

## 2.8 מידע ממבטחים רפואיים

**2.8.1 שירותי בריאות כללית :** 181,600 מטופלים באלטרוקסין (נתוני 2010) שאר המידע לא הועבר לידי הועדה.

**2.8.2 מכבי שרותי בריאות :** כ-50,000 מטופלים באלטרוקסין. על פי הדיווח של הקופה בדיון "שולחן עגול" ב-3.11.2011, דווח עד אז על 239 פניות על תופעות לוואי.

**2.8.3 קופת חולים מאוחדת:** כ-17,000 מטופלים באלטרוקסין, 112 פניות, ידועים חמישה מקרים שהייתה בהם עדות מעבדתית ליציאה מאיזון.

**2.8.4 לאומית שרותי בריאות:** כ-8000 מטופלים באלטרקסין, נמסר שלא היו דיווחים על תופעות לוואי.

### **2.9 מידע מהאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה**

תלונות על תופעות לוואי נשלחו לוועד האגודה מתחילת ספטמבר 2011. עקב כך נשלחה פניה בדיוור אישי לכל חברי האגודה עם בקשה לתגובה בנידון. התקבלו דיווחים מ-17 רופאים אנדוקרינולוגים.

רוב הדיווחים הם על יעילות שונה, בעיקר נמוכה יותר של אלטרקסין חדש יחסית לתכשיר הישן, התופעה בולטת יותר במטופלים שנטלו את התכשיר שלא בצום.

רופאים אנדו-פדיאטרים דיווחו על קושי בטיפול בתינוקות שזקוקים למינון נמוך של 25 מיקרוגרם.

דווח על קושי במתן כדור אלטרקסין חדש לאנשים המתקשים בבליעה.

שלושה רופאים דיווחו על תופעות לוואי קשות בשלושה מטופלים: אלרגיה עד אנפלקסיס, קושי בנשימה (תחושת חנק עד צורך לפנות למיון), ותגובת אלרגיה קשה. כל הדיווחים הנ"ל נשלחו גם לחברת פריגו ומשה"ב כלומר כלולים בניתוח לעיל.

בנוסף, היו דיווחים מרופאים שונים, על מגוון תופעות לוואי באנשים אשר אינם חשופים לתקשורת, בהם שילוב של תלונות המתאימות לתת ויתר- תריסיות. היו תלונות על תופעות לוואי גם בנוכחות ערך TSH תקין.

### 3. דיווחים על תופעות לוואי

#### 3.1 הקדמה

מה-16.2.2011 הוחל בשיווק והפצת הפורמולציה החדשה לתושבי מדינת ישראל, במקביל להמשך שיווק מלאי הפורמולציה הישנה.

דיווח ראשון על תופעת לוואי התקבל באגף הרוקחות במשה"ב ב-27.3.11.

**הקוד של התרופה לא השתנה עם שינוי הפורמולציה (אין צורך בכך על פי נהלי המשרד) ולכן המידע על הקשר הנסיבתי של תופעות הלוואי לפורמולציה החדשה מתבסס על סמיכות הזמנים בין תחילת ההפצה של הפורמולציה ותחילת הדיווחים על תופעות הלוואי:**

מחודש אפריל 2011 חלה עליה במספר הדיווחים על תופעות לוואי. שיא הדיווחים ניר שם בחודש אוקטובר 2011.

מנובמבר 2011 חלה ירידה במספר הדיווחים שהועברו למשה"ב.

סך דיווחי תופעות הלוואי שנרשמו באגף הרוקחות במשה"ב לתקופה הנדונה עד-21.12.2011 הינו 798 (מתוכם 13 בדצמבר).

#### 3.2 כיצד התקבלו, רוכזו והועברו הלאה הדיווחים ברמת קופות החולים

הועדה הזמינה את נציגי כלל קופות החולים להופיע בפניה על מנת להציג את אופן קבלת הדיווחים והעברתם ו/או לשלוח כל חומר כתוב רלוונטי. נציגי קופות החולים מכבי, מאוחדת ולאומית הציגו בפני הועדה את עמדתם והעבירו חומר כתוב. שירותי בריאות כללית הסתפקה בהעברת מידע כתוב.

##### 3.2.1 שרותי בריאות כללית (נספח 3: המידע שהועבר לועדה משרותי בריאות כללית)

בקופה מתקבלים דיווחים על תופעות לוואי מרופאים רוקחים וחולים

**רופאים:** הקופה לא פירטה איך מתקבלים הדיווחים מהרופאים.

**דיווח ישיר מחולים:** באתר הכללית התקבלו פניות של חולים עם שאלות אשר העידו על יציאה מאיזון ותיאורים של תופעות לוואי ללא פרוט.

**העברת דיווחים למשרד הבריאות:** הקופה לא פירטה איך מועבר המידע למשרד הבריאות

**קבלת מידע ממשרד הבריאות אודות תופעות לוואי:** הקופה לא פירטה איך מתקבל מידע ממשרד הבריאות, ואם התקבל מידע.

**קבלת מידע מפריגו אודות תופעות לוואי בארצות אחרות:** הקופה לא פרטה עניין זה.

### **3.2.2 מכבי שרותי בריאות**

בקופה מתקבלים דיווחים על תופעות לוואי מרופאים רוקחים וחולים.

**רופאים:** במחלקת הרוקחות של הקופה התקבלו מספר מעט של דיווחים מהרופאים.

**דיווח ישיר מחולים:** עד להופעת הכתבות בתקשורת לא התקבלו פניות או דיווחים אודות תופעות לוואי. לאחר פרסום בכלי התקשורת התחילו להתקבל תלונות בקצב מוגבר.

**העברת דיווחים למשרד הבריאות:** הקופה לא העבירה למש"ב באופן יזום מידע על תופעות הלוואי שהצטברו אצלה. לפי בקשת מש"ב דר' יוסי לומניצקי, רוקח ראשי, שלח ב- 21.11.11 לאגף הרוקחות טבלת אקסל של כל תופעות הלוואי שבגינן אושר שימוש בתכשיר חלופי (נספח 4: טבלת תופעות הלוואי של מכבי).

**קבלת מידע ממשרד הבריאות אודות תופעות לוואי:** הקופה לא קיבלה באופן יזום דיווחים ממש"ב אודות תופעות לוואי או הצורך בניטורם. לאחר פניות חוזרות של סגן מנהל מערך הרוקחות של הקופה מגר' חנוך זימסקי, התקבל מידע מהמשרד בתאריך 30.8.11 (נספח 5: התכתבות באי-מייל בין מגר' חנוך זימסקי לאגף הרוקחות במש"ב).

**קבלת מידע מפריגו אודות תופעות לוואי בארצות אחרות:** במידע שהתקבל מ פריגו שהועבר לרופאים באמצעות האינטרנט (אתר מדיקל-מדיה) לא צוינה העובדה כי בעת החלפת הפורמולצי ה במדינות אחרות נצפתה עליה בדיווחים אודות תופעות לוואי. לדעת הקופה ראוי היה כי בעלת הרישום תיידע את הרופאים והמטופלים לגבי מידע זה.

### **3.2.3 קופת חולים מאוחדת**

בקופה מתקבלים דיווחים על תופעות לוואי מרופאים רוקחים וחולים.

**רופאים:** לפני הפרסום באמצעי התקשורת התקבלו דיווחים בודדים (שניים-שלושה). בעיני הקופה נתפסו דיווחים אילו כמבוססים עקב העובדה שהתקבלו מרופאים ולו בתיאור קליני של המטופלים. מרבית התלונות (כ-90%) התקבלו לאחר הפרסום באמצעי התקשורת. בשלב זה, הקופה מציינת שהיה להם הרושם שהתלונות מושפעות בין השאר מההד התקשורת ומלחץ של חולים לקבל אישור לתרופה החלופית.

במיעוט החולים נעשו בדיקות רמות TSH כדי להוכיח שהתלונות נובעות מיציאה מאיזון, לא בכל הבדיקות נמצאה עדות לחריגה מהרמות המקובלות של TSH. הקופה מציינת כי גם כיום עדיין ממשיכים להתקבל פניות אודות תופעות לוואי, שמטרתם העיקרית לאפשר מעבר לתכשיר החלופי.

**דיווח ישיר מחולים:** לא הועבר מידע לידי הועדה לגבי דיווחים ישירות מחולים לקופה.

**העברת דיווחים למשרד הבריאות:** הדיווחים הראשונים שהתקבלו הועברו אישית ע"י דר' אבי סוויד, מנהל המחלקה לרוקחות קלינית, באמצעות פקס לאגף הרוקחות במשה"ב. פניות נוספות, שממשיכות להגיע אינן מועברות למשה"ב.

**קבלת מידע ממשרד הבריאות אודות תופעות לוואי:** האינטראקציה עם המשרד כללה מפגש "שולחן עגול", שיחות ועידה ומכתבים שהועברו על ידי משה"ב לכל הקופות.

**קבלת דיווחים מהחברה על תופעות לוואי בארצות אחרות:** ד"ר סוויד העביר דיווח גם לחברה על חולה שלא הגיב לטיפול. דיבר עם הרוקחת האחראית בחברה. עם זאת לא זכורה להם אינטראקציה ישירה עם החברה בנושא הדיווחים.

### 3.2.4 לאומית שרותי בריאות

בקופה מתקבלים דיווחים על תופעות לוואי מרופאים רוקחים וחולים

הקופה מציינת כי לא התקבלו דיווחים כלל. גם בתום ההד התקשורת באוקטובר 2011 הקופה חיפשה דיווחים שאולי "פוספסו" אך לא מצאה. הקופה מציינת כי גם במקרים שנשלחו בדיקות רמות TSH בדם על מנת לעקוב אחרי המטופלים בפורמולציה החדשה, לא נצפו סטיות מהערכים המקובלים. למרות כל האמור כרבע עד שליש מהמטופלים עברו לתכשירים חלופיים ובעיקר ליוטירוקס.

כיוון שאין לקופה מערכת מוטמעת של pharmacovigilance הקופה אינה יכולה לקבוע האם אי-קבלת דיווחים, משקפת מציאות של אי-קיומן של תופעות לוואי בשטח.

**קבלת מידע ממשרד הבריאות אודות תופעות לוואי:** הקופה מציינת שמרגע הפרסום בתקשורת, קיבלו פחות או יותר מידע במקביל ממש"ב ומהחברה. המכתב שהועבר לרופאים במרץ ע"י פריגו, לא הגיע לידיעת הקופה.

### 3.3 כיצד התקבלו, רוכזו והועברו הדיווחים ברמת החברות (GSK, פריגו, אספן)

#### GSK 3.3.1

דוח בטיחות המסכם את כל תופעות הלוואי בעולם שדווחו לגבי התכשיר, יוצא לאור בתדירות התלויה בשלב הרישום של התכשיר. בתרופה חדשה, יוצא דוח בטיחות כל שישה חודשים. בתכשיר מוכר, מופק דוח בטיחות אחת לשנתיים-שלוש.

החברה מציינת כי בפברואר 2008 הועבר למגר' דינה חמו, אחראית על מידע תרופתי, אגף הרוקחות, משה"ב, PSUR (Periodic Safety Update Report). התקציר שהועבר ציין רק שיש תדירות-יתר של דיווחים מניו-זילנד. לא הובהר שמדובר בפורמולציה חדשה. יש לציין שה-PSUR

הוגש טרם הפנייה לאישור שינוי הפורמולציה ובמנותק מבקשת השינוי בתיק הרישום (נספח 6: תקציר ה-PSUR ואישור קבלתו במשה"ב).

הבקשה לשינוי הפורמולציה ב ספטמבר 2008 לא כללה מידע על תופעות לוואי שהיו ידועות בחו"ל במדינות בהן שונתה הפורמולציה, לרבות תדירות חריגה של דיווחים בניו-זילנד במהלך 2008.

נציג חברת GSK ציין שמעיבוד הנתונים מ ניו-זילנד כפי שהובאו ב- PSUR של 2008, מסקנתם העיקרית היתה שהגורם העיקרי לאירועים הוא ההד תקשורתי, אם כי יתכן ושינוי הפורמולציה גרם גם לשינוי קל בספיגת התרופה אצל מטופלים מסוימים. לאור זאת, החליטו כי אין כל בעיה בטיחותית אמיתית בתכשיר. גם בעקבות ניתוח הנתונים הנוספים שהתקבלו בדיעבד מניו- זילנד, לא נמצא לדבריהם כל מידע בטיחותי חדש שיש בו כדי לשנות את מסקנותיהם. לאור כל האמור החברה טוענת כי לא מצאה לנכון להביא את כלל המידע לידיעת בעלת הרישום בארץ.

אישור השינוי בועדה המייעצת לרישום ותרופות (24.2.09) מתבסס על כלל המידע שהוגש בתיק הרישום ואשר לא כלל כל ידיעה אודות אירועים שקרו במדינות אחרות בכלל, ובניו-זילנד בפרט.

PSUR 2011: GSK לא היתה בעלת הרישום לפורמולציה החדשה כאשר היא אושרה להפצה בארץ. אך על סמך סיכום בינה לבין חברת אספן, GSK אחראית על ניטור תופעות הלוואי ברמה בינלאומית והפקת דוח ה-PSUR. המסמך ראה אור ב-23.2.2011.

קיימת סתירה לכאורה לגבי מספר הדיווחים על תופעות לוואי בעולם, כפי שדווחו על ידי GSK, לבין דוחות אחרים המצויים בידינו. במסמך שנכתב על ידי GSK והועבר על ידי חברת אספן לאגף הרוקחות על פי בקשתם (3.11.11 עמ' 44) דווחו סך הכל 324 מקרים בניו-זילנד מ-10.2007 עד 8.2008. לעומת זאת, בדוח NZ Pharmacovigilance Centre (4.9.08 עמ' 2), נרשמו באותה התקופה לפחות 576 מקרים. באותו מסמך תגובה של GSK, מס' המקרים שדווחו מ 6.08 עד 10.08 הוא 311. בדוח MHRA (6.10.2009, עמ' 18) נרשמו בתקופה זו 1309 מקרים. הסתירה בין מספרים אלה אינה ברורה.

יש לציין כי אין כל התייחסות לדוח MHRA במידע שמסרה החברה בכתב ובע"פ. דוח זה נכתב על פי בקשת הרשויות ב ניו-זילנד על ידי הרשות הרגולטורית הבריטית, ומנתח באופן אובייקטיבי את האירועים שקרו בניו-זילנד.

### 3.3.2 פריגו

החברה מציינת כי כאשר קיבלו את זכויות ההפצה בארץ דרך חברת אספן לא קיבלו מידע קודם על האירועים בניו-זילנד ובדנמרק.

החברה מציינת כי:

"ההסכמים שלנו הם מול אספן בלבד, הם מחוייבים להעביר לנו כל מה שרלוונטי למשה"ב הישראלי (לפי החקיקה הישראלית), וכן כל מידע נוסף שיכול להיות רלוונטי. מהיום שתתיק הרישום הועבר

אלינו, לא קיבלנו שום PSUR ולא שום הודעה על תופעות לוואי חריגות, כולל עד יום ההשקה. לא קיבלנו חלקים מה-PSUR, לא קיבלנו דיווחים מחו"ל שמוגדרים כמידע שצריך להעביר למשה"ב... לא קיבלנו שום דיווח, לא על ניו-זילנד ולא על דנמרק ולא PSUR, למרות שיש מחוייבות ברורה להעביר לנו אם יש משהו כזה". (מתוך פרוטוקול דיון הועדה 28.11.2011)

ב-6.3.11, יוצא בשם פריגו מכתב (נספח 7) לרוקחים ולמנהלי בתי מרקחת שמעדכן בדבר השינוי בתכשיר. המכתב מועבר לרוקחים, לרבות רוקחים ראשיים בקופות, ובתי מרקחת פרטיים עם כל אספקה של אצווה חדשה. המכתב מציין את השינויים בתכשיר, שינוי בכדור, העדר קו חציה (שנץ), וחוסר יכולת להמיס. המכתב לא מפרט את הצורך במעקב אחר איזון המטופלים, (מקובל שמכתב מהסוג הזה יועבר תוך שישה שבועות מתחילת השיווק של תרופה בארץ).

23.3.11 (עדיין אין דיווחים על תופעות לוואי) פריגו שולחת, בשם אספן, מכתב לרופאים המעדכן בדבר השינויים בתכשיר החדש (נספח 8). המכתב יוצא בעקבות פניה של אגף הרוקחות לפריגו לאור שאלות שעולות מהשטח על שינוי משטר המינון, מסיסות ויכולת חציית הכדור. המכתב נשלח דרך האינטרנט (אתר מדיקל-מדיה) בהנחה של החברה שזו הדרך הטובה ביותר להעביר את המידע לכלל הרופאים. נוסח המכתב מאושר על ידי משה"ב אך אין התייעצות עם המשרד לגבי אופן העברת המידע לרופאים ולרוקחים. במכתב צויין שלתכשיר יש טווח תרפויטי צר שעלול לגרום ליציאה מאיזון, ושיש לשים לב ולעקוב קלינית ומעבדתית. המכתב הזה הוא תבנית של מכתב שהיה מצורף ל-PSUR ונכתב על ידי אספן לאחר האירועים במדינות האחרות. פריגו לא הייתה מודעת באותו השלב לתופעות הלוואי במדינות האחרות.

27.3.11 מתקבל הדיווח הראשון על תופעת לוואי (כאב ראש) שלא מוגדר כ-serious. הדיווח מתקבל בטלפון ממטופלת, לרוקחת של פריגו (במוקד לטיפול בדיווחים). במקרה כזה, ע"פ הנהלים, החברה לא מחוייבת לדווח למשה"ב כי תופעת הלוואי אינה עונה לקריטריונים של "serious". על פי הנהלים הפנימיים של החברה, דווח על תופעת הלוואי לאספן.

13.4.11 מתקבלים שני דיווחים נוספים שאחד מהם serious, שמדברים על יציאה מאיזון. המטופל הראשון אושפז עקב פצעים בכל הגוף. הדיווחים הועברו לאספן וכן למשה"ב, למגר' דינה חמו. בשלב הזה הוחלט בין מגר' בתיה הרן (מנהלת אגף הרוקחות) למגר' דינה חמו, כי מעתה והלאה פריגו תעביר את כל הדיווחים ישירות לאגף הרוקחות במשה"ב.

פריגו קיבלה מאספן את ה-PSUR 2011 ב-27.4.2011, והעבירה אותו למשה"ב ב-4.5.2011. ה-PSUR הועבר מאספן לפריגו לבקשתם, לאור פניה של אגף הרוקחות במשה"ב. יש לציין שהמסמך נחתם על ידי GSK 23.2.2011.

פריגו מנהלים רישום של כל הדיווחים על תופעות הלוואי שהועברו אליהם, כולל אלו שהגיעו מאספן הרופא (היחידה לפרמקולוגיה קלינית של בית החולים) וממשה"ב. על פי ההתנהלות המקובלת, משה"ב ואספן הרופא לא לוקחים את כל הפרטים מהמטופל אלא מתקבלת תלונה כללית שמועברת לחברה. החברה יוצרת קשר עם המטופל ומקבלת את כל הפרטים על התלונה. כל החומר מועבר למשה"ב ולאספן לאחר שעובר עיבוד.

ב-2011.5.24 אגף הרוקחות במשה"ב פונה לפריגו ואומר שהמכתבים לרופאים אינם מופצים כראוי.

ב-2011.6.12 בתאום עם אספן ו אגף הרוקחות ב משה"ב, נשלח לרוקחים הראשיים של קופות החולים מכתב עדכון (נספח 9) (החברה מסרה כי הניחה שהרוקחים הראשיים של הקופות יעבירו את המידע למנהלים הרפואיים). במכתב זה לא מוזכרים תופעות הלוואי שדווחו, רק מצויין ש: "עקב ההבדלים הדקים בין פורמולציות האלטרוקסין והשונות הפרמקוקינטית בין המטופלים השונים, חלק עשויים להרגיש שינוי באפקט הקליני במעבר לפורמולציה אחרת". בתקופה זו כבר היו לפחות 14 דיווחים רשומים במשה"ב (שהועברו ע"י פריגו).

הדוח שהוזמן עי Medsafe והוכן ע"י ה-MHRA: לא הועבר לפריגו ע"י אספן. החברה ידעה על קיומו בעקבות חיפוש בגוגל בספטמבר 2011.

### 3.3.3 אספן

הועדה לא יצרה קשר ישיר עם החברה מאחר והם מיוצגים בארץ ע"י חברת פריגו.

### 3.4 כיצד התקבלו, רוכזו והועברו הלאה הדיווחים ברמת משרד הבריאות

כאשר אגף הרוקחות קיבל ב-4.5.11 את ה- PSUR 2011 מפריגו, כבר היו בידי המשרד 10 דיווחים על תופעות לוואי. לדברי מגר' בתיה הרן, מאחר שמדובר בתרופה הנמצאת בשימוש נרחב, לא ייחס האגף לדיווחים אלה חשיבות רבה. עם זאת, מאחר ולא היו דיווחים קודם לכן, בכל זאת פנה אגף הרוקחות מיוזמתו לפריגו, כבר אחרי קבלת ארבעה דיווחים על תופעות לוואי, על מנת לקבל מידע.

משה"ב לא הפיק דוחות עיתיים המסכמים את כלל תופעות הלוואי שהתקבלו. דוח המסכם את תופעות הלוואי, הופק על ידי פריגו בלבד, על פי הנוהל המקובל.

לדברי מנהלת אגף רוקחות, האחריות החוקית ליידע את מש"ה"ב אודות קיומם של תופעות לוואי מתרופה במדינות אחרות, חלה בראש ובראשונה על בעלי הרישום, (קודם GSK ישראל ואחר כך פריגו). חובת היידוע חשובה על מנת לאפשר למשה"ב להתארגן ולקבל החלטות בהתאם.

תקציר ה- PSUR 2008 שהועבר לאגף הרוקחות: מחלקת המידע התרופתי טוענת שהמסמך לא הגיע אליהם ולא נמצא ברשותם. (נספח 6: עותק של המכתב הממוען למגר' דינה חמו ובו חותמת של אישור קבלתו במשה"ב, הועבר לידי הועדה ע"י חברת פריגו).

ה-PSUR של 2011 התקבל מפריגו רק לאחר פנייה של האגף ולא ביוזמת החברה. לבקשת אגף הרוקחות, נשלח ה-PSUR במלואו (לא רק תקציר).

ב-2011.4.27 אגף הרוקחות פנה לפריגו בבקשה לברר מה ארע במדינות אחרות. לא היתה פניה ישירה של אגף הרוקחות לקבלת מידע מרשויות של מדינות אחרות, מאחר והפנייה המקובלת היא דרך החברה.

### 3.5 הליכים ונהלים לקבלה, עיבוד והעברת דיווחים על תופעות לוואי

#### 3.5.1 קופות החולים

##### 3.5.1.1 שרותי בריאות כללית

לא התקבל מידע בעניין זה.

##### 3.5.1.2 מכבי שרותי בריאות

מתקבלים מעט מאד אי-מיילים ודיווחים מהרופאים על תופעות לוואי. בעקרון, הרופאים לא ממלאים טפסים על תופעות לוואי. אין מוטיבציה לרופאים לדווח. אין להם זמן ואין על כך כל תמריץ חיובי או שלילי.

פרופ' אבי פורת, ראש חטיבת הבריאות במכבי: "איך יודעים כשיש תופעות לוואי אם הרופאים לא מדווחים? בכל מקרה של הפסקת תרופה קבועה, הרופא מתבקש לשאול למה הוא הפסיק. הוא חייב למלא את הרשומה הזאת במחשב, ואחת האפשרויות היא לציין שהיו תופעות לוואי. עם זאת אין מנגנון שמתריע על צבר של דיווחים מסוג זה במחשב המרכזי של הקופה." (מתוך פרוטוקול דיון הועדה מה-7.12.2011)

דר' צחי קציר, ע. ראש חטיבת הבריאות במכבי: "אין רשימת תפוצה שכוללת את הרופא הראשי והרוקח הראשי של כל קופות החולים. אנחנו לא חוזרים על תפקיד המשרד. במקרים שאנחנו מקבלים הודעות ישירות מחברת תרופות זה כשהם באים לשדר את המידע החד צדדי ש"אין בעיה". מתוך זה שהם יוצרים אתי קשר אני מבין שכנראה שיש בעיה... ואז אני מברר מה הסיפור עם התרופה. אז מבררים ומגלים מידע שהתפרסם בספרות הרוקחית. אבל מלכתחילה, הרופאים לא קוראים את הספרות הרוקחית אז לא חשופים למידע". (מתוך פרוטוקול דיון הועדה מה-7.12.2011)

אין העברה ממוסדת של דוחות על תופעות לוואי למשה"ב.

העברת מידע לרופאים: באמצעות הודעות אישיות דרך מערכת המחשוב, והודעות מתפרצות המחייבות אישור קריאה.

##### 3.5.1.3 קופת חולים מאוחדת

מערכת המחשבים אינה בנויה לקבל דיווחים על תופעות לוואי.

אין נוהל מוסדר שמחייב את הרופא לדווח על תופעות לוואי.

כשמתקבלת פניה, ורוצים לברר את פרטיה, פונים למדווח בא ותה הדרך בה הגיעה הפנייה אל הקופה (פקס, אי-מייל וכו').

אין בסיס נתונים מרוכז של כל הדיווחים, המידע נשאר על דפים ללא עיבוד וריכוז.

העברת מידע לרופאים : מבוצעת באמצעות תכנת המחשב. ההנהלה הרפואית יכולה לבדוק אם רופאים פתחו את ההודעה, אבל זו לא הודעה מתפרצת מהסוג שמחייבת פתיחה או קריאה על מנת להמשיך בעבודה.

#### **3.5.1.4 לאומית שרותי בריאות**

אין בקופה מערכת מובנית של דיווחים על תופעות לוואי.

ישנה יחידה לניהול סיכונים, וישנם רופאי בקרה, אבל אין מערכת מוטמעת של pharmacovigilance כמו שיש בחברות התרופות. בקופה יש מערכת שהיא פחות מובנית. אין כתובת ברורה אליה פונים. רופאים פונים ישירות לאגף רפואה, רוקחים פונים בדרך כלל לרוקח הראשי, חולים פונים לשרות לקוחות.

העברת המידע לרופאים מתבצעת במספר אופנים במקביל: דואר אלקטרוני אישי, הודעה מתפרצת במחשב, וכן מצויה בשני אתרי אינטרנט ארגוניים – אתר התיק הרפואי הממוחשב (תמ"ר) ואתר הלאומית-נט.

#### **3.5.2 חברות התרופות**

הועדה מתרשמת שלכל חברה יש נהלים פנימיים לאיסוף נתוני בטיחות ול- pharmacovigilance. אין פורמטים אחידים בין כלל החברות.

#### **3.5.3 משרד הבריאות**

**3.5.3.1** על פי החוק והתקנות, כל בעל רישום של תרופה מחויב לדווח למשרד הבריאות על כל שינוי אשר עשוי להשפיע על יעילות בטיחות ואיכות התכשיר הרפואי:

עם הגשת בקשה לחידוש רישום של תרופה, החברה צריכה לחתום על הצהרה שאין בידיה מידע חדש לגבי בעיות בטיחות חדשות בתכשיר. במידה והיו בדיקות של אירועים במדינות אחרות, החברה משתפת רק במסקנות שלה ולא בתוכן. למעשה, ההחלטה לגבי חשיבות המידע והצורך בהעברתו, נתונה לשיקול דעתה של החברה.

התרופות נרשמות ב מדינת ישראל לאחר שכבר נרשמו במדינה מוכרת אחרת. המידע על בטיחות בארצות אחרות אמור להגיע ב אחת משתי דרכים: במידה ויש הודעה מפורשת של רשות כלשהי (לדוגמא FDA) והמשרד מתעדכן על כך, או ביוזמת החברה.

### 3.5.3.2 קבלת דיווחים על תופעות לוואי

**דיווח לפי תקנות הרוקחים:** בעלת הרישום חייבת לדווח על כל מידע אשר משפיע על בטיחות איכות ויעילות התכשיר. בנוהל מ-1998 המשרד הוסיף לכך את עניין הדיווח בגין תופעות לוואי. תופעות הלוואי מדווחות דרך טופס של CIOMS או באמצעות טופס פנימי של המשרד (או כל טופס אחר שמתעד את התלונה).

בכל מקרה שאירעה בארץ תופעה שעונה להגדרה של "תופעת לוואי חמורה" (ע"פ המוגדר בנוהל) בעלת הרישום מחויבת לדווח כנ"ל. החברה מחויבת לדווח רק על מקרים שהגיעו לידיעתה.

**קבלת דיווחים ישירות מרופאים:** הדיווח על ידי רופאים הוא וולונטרי, לפיכך, ייתכן מצב שתופעות לוואי לא ידווחו על ידי רופא, והמידע לא יגיע למשה"ב. זו אקסיומה בארץ ובעולם שיש תת-דיווח של תופעות לוואי ע"י הרופאים. הנושא עולה מדי פעם על הפרק. מגר' דינה חמו ציינה שמשרד הבריאות פנה בעבר לרופאים באמצעות חוזר להגברת המודעות אודות דיווחים על תופעות לוואי. בעקבות זאת, לתקופה קצרה מאד, התקבלו יותר דיווחים שפחתו עם הזמן. להערכתה של מגר' חמו, גם פעילותו של מרכז הדיווחים באספ הרופא לא שיפר את המצב.

**קבלת דיווחים מקופות החולים:** משה"ב לא התייחס לעניין זה ואין הוראות או נוהל בעניין.

### 3.5.3.3 קבלת מידע מרשויות בחו"ל

הפניה המקובלת לקבלת מידע מרשויות בחו"ל היא דרך בעלת הרישום. אין למשה"ב הסכם הבנות הדדי בעניין זה עם אירופה. העברת מידע בין הרשויות היא על בסיס הכרות אישית. לגבי ארה"ב, הובא לידיעת הועדה שיש מסמך הבנות (memorandum of understanding) בין משה"ב ל-FDA המאפשר בקשה וקבלת מידע רגולטורי אשר עלול להשפיע על בטיחות ויעילות תכשירים. יש לציין כי במקרה הנ"ל, לא נעשה שימוש במערכת זו.

### 4.3.5.3 העברת דוח בטיחות תקופתי (PSUR)

מדובר בדוח מקיף ביותר המכיל מאות או אלפי עמודים. לפיכך התפתחה נורמה בה החברות שולחות לאגף הרוקחות במשה"ב תקציר בלבד. גם כשהחברה כותבת "PSUR" על המסמך המועבר למשה"ב, מדובר למעשה בתקציר.

לא קיים נוהל לגבי העברת הדוח למשה"ב, ואין חיוב להעבירו. הדבר נתון לשיקול דעת החברות. העברת הדוח מתבצעת כחלק מתהליך ניהול הסיכונים השוטף של החברה.

כשמגיע מסמך כזה לאגף הרוקחות, אנשי האגף מתייחסים בעיקר למסקנות, ולא בהכרח קוראים את הדוח במלואו.

כאשר נשלחים דוחות בטיחות, הם אמורים להגיע למחלקה למידע תרופתי או למחלקת הרישום באגף הרוקחות. הדבר נתון לשיקול דעת החברה.

### **5.3.5.3 קליטת המידע וריכוז/עיבוד הדיווחים**

על פי ההתנהלות המקובלת, כל דיווח על תופעת לוואי המתקבל באגף הרוקחות, מועבר לבעלת הרישום, והיא אחראית לברר את פרטי המקרה ולרכז את הנתונים.

יש לציין שפרטיהם האישיים של המדווחים מועברים במלואם לחברת התרופות על מנת שתיצור היא קשר ישיר עם המטופלים עצמם. משמעות הדבר, היא שישנה פגיעה בחסיון הרפואי של המדווחים ללא הסכמתם.

כאשר מגיע דיווח למחלקת מידע תרופתי במשה"ב, הוא מתויק בתוך מערכת המיחשוב של המחלקה (תוכנת ה"שרדוקס" - תכנת תיעוד מסמכים של משרד הבריאות). בעת שמירת מסמך בשרדוקס, ניתן לבדוק אם קיימים דיווחים דומים, אך אין מערכת ייעודית למאגר תופעת לוואי.

מערכת השרדוקס, אוגרת את הנתונים כך שהם אינם ניתנים לריכוז והצלבה אוטומטיים (לדוגמא, טבלאות אקסל של החברה, דוח בטיחות – מסוג PDF, פקסים שנסרקו וכדו') לפיכך, לרגולטור אין בהכרח תמונת מצב מלאה לגבי פרופיל תופעות הלוואי המדווחות.

כעקרון, צבר של תופעות לוואי חוזרות או מקרה של מוות כתוצאה משימוש בתכשיר רפואי, אמורים להדליק נורה אדומה. אין קריטריונים ברורים ורשומים לעניין זה, וכן המערכת אינה בנויה לצורך זה. התראה על מקרים חריגים, נתונה לשיקול דעתו של מפעיל המערכת באותה עת.

לאחרונה, נכתבה באגף הרוקחות הצעה לנוהל למעקב תרופתי, אך טרם גובש נוסח סופי.

### **6.3.5.3 העברת מידע על תופעות לוואי לשטח**

שינויים בעלון לרופא ובעלון לצרכן, מאושרים על ידי אגף הרוקחות במשה"ב ומופצים בה תאם לתקנות ולנוהל מס' 49 משנת 2003, הקובע את אופן הפצת המידע בעיתונות המדעית והמקצועית. לעומת זאת, אין כל נוהל המסדיר הפצת מידע דוגמת "Dear Doctor letter". יש לציין כי תוכן מכתב מהסוג הזה מאושר על ידי אגף הרוקחות במשה"ב אך אופן הפצת המידע נתון לבחירת החברה.

העברת המידע לגורמים המטפלים בשטח היא באחריות חברות התרופות ואינה מתבצעת באופן שיגרתי על ידי מש"ב. רק במקרים חריגים ביותר הדורשים החזרה של תכשיר מהשוק (recall), משה"ב מחייב באופן אקטיבי את החברות לפרסם הודעות בעיתונות הכללית ויוזם בעצמו כתבות בעניין.

אין במשרד אתר אינטרנט ייעודי להעברת מידע לגורמים המטפלים, ו/או לציבור. כל התקשורת של משה"ב עם המטפלים ו/או הציבור נעשית בדרך כלל באמצעות החברה המסחרית בעלת הרישום של התכשיר הספציפי.

ברשויות אחרות בעולם, העוסקות ברישום תרופות יש אתר שמוקדש לבטיחות ולפרופיל תופעות לוואי. אתרים כאילו נגישים לכל מטפל ולציבור הרחב דוגמאות לאתרים:

אתר ה-FDA: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.html>

אתר של הרשות האנגלית MHRA: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/index.html>

באתר האינטרנט הכללי של משה"ב ישנה קישורית בנוגע להחמרות חדשות במידע תרופתי:

#### 4. תקשורת, קבלת החלטות ופעולות שננקטו על ידי משרד הבריאות

##### 1.4 תקשורת מול חברת התרופות

4.1.1 ב-15.3.2011 מתקבל באגף הרוקחות מכתב מפרופ' משה פיליפ (מנהל היחידה לאנדוקרינולוגיה ילדים בי"ח שניידר) המסב את תשומת לב האגף לעובדה שכדורי האלטרקסין בפורמולציה החדשה אינם ניתנים לחצייה ולריסוק ולפיכך מגבילים את יכולת הטיפול בילדים. באותו היום פונה דר' טל לביא, עוזר בכיר למנהלת אגף הרוקחות במשה"ב, למגר' דיתה עופר, רוקחת ראשית בחברת פריגו, בטלפון ובאי-מייל, על מנת לקבל את התייחסותם לעניין.

13.4.2011 לאחר קבלת מספר דיווחים על תופעות לוואי, ביניהם תופעות המוגדרות serious, הוחלט על ידי מגר' בתיה הרן שכלל הדיווחים יועברו לאגף הרוקחות במשה"ב ולא רק אילו המכונים "serious".

##### 2.1.4 הדבקת תווית על גבי האריזות

ב-23.6.2011 מגר' בתיה הרן פונה ב-אי-מייל למגר' רחל גוטמן, מנהלת מחלקת הרישום באגף הרוקחות, משה"ב, ומפרטת את השתלשלות רישום שינוי הפורמולציה בארץ. מגר' הרן מבקשת לדרוש מבעלת הרישום לשים מדבקה על האריזה בה ייכתב: "פורמולציה חדשה – נדרשת התאמת מינון", וכן להוסיף אותו הכיתוב בעלון לצרכן בפרק מינון. לא הוגש לועדה תיעוד אודות דיון מסודר המעיד על אופן תהליך קבלת ההחלטה בשלב זה.

ב-29.6.2011 עניין האלטרקסין נדון בישיבת צוות רישום שמתכנס אחת לשבוע באגף הרוקחות במשה"ב. מתקבלות החלטות שיש להדביק מדבקות על האריזות ושיש לפנות לרופאים על מנת שיבצעו מעקב הדוק אחרי תפקוד בלוטת התריס בתקופת המעבר. הוחלט שאין צורך לעדכן את העלון לצרכן. (נספח 10: סיכום דיוני צוות הרישום באגף הרוקחות)

ב-7.7.2011 מגר' רחל גוטמן שולחת את ההחלטה באי-מייל לחברת פריגו.

ב-10.7.2011 פריגו מציעה שתהיה הודעת "pop up" אשר תקפוץ לרופא או לרוקח בעת ניפוק מרשם או תרופה. ההודעה תעדכן בדבר השינוי בפורמולציה והצורך במעקב. לטענת פריגו, כיוון שהתכשיר החדש נמצא בשוק כבר חמישה חודשים, תווית חדשה עלולה היתה לבלבל את המטופלים שכבר מטופלים בתכשיר החדש, במחשבה שמדובר בתכשיר חדש נוסף על הקיים. לדברי החברה, המדבקה עלולה היתה ליצור רושם שאחריות היידוע חלה על החולה ולא על הרופא או הרוקח

ב-21.7.2011 משה"ב מודיע לבעלת הרישום כי הוחלט לסמן את האריזות במדבקה בנוסח: "פורמולציה חדשה משווקת ממרץ 2011, נדרש מעקב הדוק". בנוסף יש להוציא מכתב המידע את הרוקחים.

ב-24.7.2011 חברת פריגו מבקשת לתקן את הנוסח ל: "מעקב רפואי הדוק".

ב- 27.7.2011 פריגו שולחת את עיצוב התווית לאישור משה"ב.

ב- 3.8.2011 משה"ב מאשר את נוסח מדבקת התווית החדשה אשר תופץ מעתה עם הפורמולציה החדשה.

בין ה- 8-9.8.2011 מופצות האריזות החדשות עם מכתב לרוקחים המעדכן בדבר התווית וכן מורה שיש לייצע את הרוכשים בכך שמדובר בפורמולציה חדשה.

#### **3.1.4 פרסום מודעה בעיתונות**

ב- 7.9.2011 מתפרסמת מודעה בעיתונות היומית (נספח 11) בעברית, באנגלית וברוסית לגבי שינוי הפורמולציה. המודעה יוצאת בשם חברת פריגו, הניסוח מאושר על ידי אגף הרוקחות ודוברות משה"ב, אך המודעה אינה מזכירה את משה"ב.

ב- 9.9.2011 מתפרסמת המודעה בשבועון בערבית.

#### **4.2 תקשורת בין אגף הרוקחות לבין המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה**

ב- 27.4.2011, מגר' בתיה הרן, כותבת לדר' מימי קפלן, מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה, אי-מייל, בו היא מדווחת שהגיעו מספר תלונות אודות הפרת איזון של חולי תירואיד הלוקחים אלטרוקסין. מגר' הרן מבקשת מדר' קפלן לבדוק האם הפורמולציה החדשה אכן עמדה בכל הבדיקות הנדרשות להתמוססות כנגד הפורמולציה הקודמת, או כל בדיקה רלוונטית אחרת.

31.5.2011 מגר' דינה חמו, פונה באי-מייל למגר' בתיה הרן, ולמגר' רחל גוטמן, מנהלת המחלקה לרישום תרופות באגף הרוקחות, משה"ב, ולדר' מימי קפלן ומיידעת אותם שהיו תלונות נוספות של חולים על יציאה מאיזון. מגר' חמו מעלה שאלה אם לאור ריבוי הדיווחים יש מקום להעלות תהיה לגבי טיב התכשיר.

ב- 1.6.2011 מגר' הרן מתייחסת לאי-מייל הנ"ל, ומציעה (במידה ואפשר) לעבור על מבחני המסיסות ההשוואתיים של התכשירים, לבקש מעקב פרואקטיבי של בעלת הרישום והעברת כל הדיווחים למשה"ב ולפנות למנהלי שרותי הרוקחות בקופות החולים על מנת לקבל את התייחסותם הועדה לא קיבלה חומר המאשר ביצוע הוראות אלה.

#### **4.3 תקשורת בין אגף הרוקחות לבין הנהלת משרד הבריאות**

נוהל 84 של אגף הרוקחות (נספח 12) "העברת מידע וניהול משברים הקשורים לתכשירים", שנכתב בעקבות ארועי Omrigam, לא הופעל במהלך האירוע הנכחי.

הנהלת משה"ב אינה מעורבת באירועים עד סוף אוגוסט 2011.

(בחודש מרץ 2011 ישנה מעורבות קצרה של דר' מיכאל דור ראש אגף רפואה כללית, מנהל רפואה, משה"ב, בהתכתבות לגבי השימוש בתכשיר עבור תינוקות).

ב-29.8.2011 מתקבל אצל דר' דרור גוברמן, ראש האגף לרפואה קהילתית במש"ב, אי-מייל מדר' יואב יחזקאלי, מנהל רפואי של מחוז שרון במכבי שרותי בריאות, שמדווח על בעיות בתכשיר החדש. דר' גוברמן מעביר את ה-אי-מייל למגר' בתיה הרן להתייחסותה, תוך יידוע המשנה למנכ"ל, ראש מנהל רפואה וצוות מנהל רפואה. מגר' דינה חמו כותבת אי-מייל תשובה המכותב לדר' בעז לב, המשנה למנכ"ל משה"ב, דר' חזי לוי, ראש מנהל רפואה, וצוות מנהל רפואה, המתאר את התנהלות העניינים עד אז. מגר' הרן מוסיפה בסוף ההודעה ש: "אכן קיימת בעיה, בברור עם בעלת הרישום נמצא כי יש דיווחים על כ-90 מטופלים שיצאו מאיזון. אנו מניחים על כן שרוב המטופלים כן מאוזנים. אינני רואה מה ניתן לעשות מעבר למה שעשינו, נשמח לקבל הצעות".

#### 4.4 תקשורת מול קופות החולים

לא היה קשר ישיר בין אגף הרוקחות לבין קופות החולים. האחריות על הקשר עם הקופות היא על מנהל רפואה. כאמור לעיל, מנהל רפואה לא ידע על הנעשה בשטח עד שלהי אוגוסט 2011.

בעקבות תגובת אגף הרוקחות בסוף אוגוסט, ד"ר גוברמן מציין, ש"המצב אינו מניח את הדעת", ראש מינהל רפואה, ד"ר חזי לוי מחליט להוציא מכתב המבהיר את ההנחיות באופן סדור ומארגן לשטח. ב-5.9.2011 הוכנה טיוטה ראשונית של המכתב. במקביל, מתקיימת תקשורת יזומה במייל ובטלפון של מינהל רפואה עם המנהלים הרפואיים בקופות החולים. טיוטה סופית של המכתב מועברת להתייחסויות ב-16.10. הן בתוך המשרד והן להנהלות הרפואיות בקופות החולים ובתי החולים. שיחת ועידה לעדכון מתנהלת ב-18.10 בין המנכ"ל, משנה למנכ"ל וראש מנהל רפואה. ב-23.10 מועבר החוזר הסופי למנהלים הרפואיים בקופות החולים ובתי החולים, ומופץ באופן רשמי באתר משה"ב.

(יש לציין שהתקבלו מהשטח דיווחים על קשיים בירוקרטיים בביצוע בדיקות TSH לחולים בקופות. לפיכך, התקיימה התייעצות בין המשנה למנכ"ל וראש מינהל רפואה, והוחלט על מתן הנחייה מפורשת לקופות באמצעות החוזר על מנת לוודא נגישות לביצוע בדיקות אלה).

#### 5.4 הנהלה, דוברות ותקשורת

ב-9.10.2011 יוצאת הודעה לעיתונות מטעם משרד הבריאות (נספח 13).

ב-11.10.2011 מתקבלת פניה מגב' אסתי כץ לפרופ' רוני גמזו, מנכ"ל משה"ב, המתאר את ניסיונה האישי עם הפורמולציה החדשה. פרופ' גמזו פונה לדר' בעז לב, לדר' חזי לוי ולמגר' בתיה הרן ומבקש שיחת ועידה דחופה בנושא. באותו היום, מעדכנת מגר' הרן את הנ"ל לגבי המכתב לרופאים שיצא ב-17.3.2011 לגבי הפורמולציה החדשה.

ב-18.10.2011 מתקיימת שיחת הועידה (נספח 14: סיכום שיחת הועידה). מתקבלות החלטות להקים ועדת בדיקה לעניין וכן לפרסם את חוזר המנהל בהקדם (בשלב זה, חוזר מנהל רפואה כבר היה בשלבי כתיבה).

באותו היום, פונה באי-מייל דר' ניקי ליברמן, ראש אגף רפואה, חטיבת הקהילה, בשרותי בריאות כללית, אל דר' חזי לוי, כאשר מכותבים גם כן המנהלים הרפואיים של כל קופות החולים. הפניה דנה בצורך למצוא מנגנון המאפשר יבוא תרופות חלופיות.

ב-23.10.2011 מופץ חוזר מנהל רפואה "אלטרוקסין – פורמולציה חדשה והנחיות למעקב אחר חולים שמקבלים את התרופה החדשה" למנהלי בתי החולים ולמנהלים הרפואיים של קופות החולים. ב-27.10.2011 יוצא כתב מינוי לחברי הועדה.

## 5. תהליך הרישום של הפורמולציה החדשה של האלטרוקסין

(נספח 16: תיאור תהליך הרישום של תכשירים רפואיים - המסגרת המשפטית ונהלי משרד הבריאות)

ב- 23/5/1981 התכשיר אלטרוקסין המיוצר על ידי חברת GSK נירשם לראשונה במדינת ישראל להתוויה: "Treatment of hypothyroidism, cretinism and juvenile myxoedema". רישום התכשיר מתחדש אחת לחמש שנים.

### 5.1 שינוי הפורמולציה

חברת GSK פיתחה פורמולציה חדשה לתכשיר אלטרוקסין המכיל את החומר הפעיל LEVOTHYROXINE על מנת לשפר את יציבות הטבליה ולהסיר ממנה את הרכיב לקטוז. השינוי בפורמולציה החדשה התבצע רק בחומרים הבלתי פעילים. כל המרכיבים הבלתי פעילים וכמויותיהם הינם מרכיבים הנפוצים בשימושם בתכשירים רפואיים אחרים ובעלי פרופיל בטיחותי גבוה. השוואה בין הפורמולציות מוצגת בטבלה 5.

רכיבים	תכשיר ישן	תכשיר חדש
חומר פעיל	LEVOTHYROXINE SODIUM	LEVOTHYROXINE SODIUM
חומרים בלתי פעילים	LACTOSE MONOHYDRATE	-----
	CORN STARCH	PRE-GELATINISED CORN- STARCH
	ACACIA POWDER	TALC
	MAGNESIUM STEARATE	MAGNESIUM STEARATE
	SODIUM CITRATE	SILICON DIOXIDE
		MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

טבלה 5: השוואה בין הפורמולציות

### 2.5 בקשה לרישום שינוי הפורמולציה

5.2.1 ב- GSK19.3.2008 ישראל, הגישה בקשה למכון לבקורת ותקנים של חומרי רפואה, לתעודת איכות לפורמולציה החדשה. המכון בדק את הבקשה. כיוון שהוחלפו ארבעה חומרים, המכון התייחס

לשינוי כשינוי מסוג "type 2" (החלפה של יותר ממרכיב בלתי פעיל אחד), לכן החברה נדרשה להגיש תיק רישום חדש. הבקשה אושרה ב- 12.10.2008 (נספח 17).

**5.2.2** ב- 7.9.2008 GSK ישראל, הגישה בקשה לשינוי הרישום למחלקת הרישום באגף הרוקחות. הבקשה כוללת שינוי פורמולציה, שינוי משטר מינון (ושינוי טכני של שם היצרן). הרוקחת מטעם משרד הבריאות שמטפלת בתיק- היתה הגב' רות ליאור.

לבקשה מצורפים תעודת GMP (Good Manufacturing Practice) גרמנית, ותעודות CPP (Certificate of Pharmaceutical Product) מהולנד ומניו-זילנד. עם הבקשה לשינוי לא הוגש דוח בטיחות תקופתי (PSUR) 2008, כפי שהוגשו בחידושים ושינויים קודמים (צורף תקציר PSUR קודם משנת 2004 אשר מתייחס לפורמולציה הישנה בלבד).

הפורמולציה שהוגשה בישראל הינה אותה פורמולציה שאושרה לשיווק בגרמניה (יולי 2005), בדנמרק (פברואר 2006), בניו-זילנד (נובמבר 2006), בסינגפור (אפריל 2007), בהולנד (אוגוסט 2007) ובסלובניה (דצמבר 2007).

עקב השינויים במרכיבים הבלתי פעילים של התכשיר, הוגשו נתונים קליניים של מבחני זהות בזמינות הביולוגית השוואתית שבוצעו ב-36 מתנדבים בריאים: ניסוי קליני מספר RES1116 (ניסוי חד מרכזי, פתוח, אקראי, דו כיווני בש יחלוף זרועות מבוקר) שנערך בתאריכים 17.12.2002-26.2.2003 בגרמניה. המבחנים נעשו תחת כללי GCP גרמניים ואישורי ועדה אתית כנדרש. בתוצאות הניסוי לא נצפו הבדלים מובהקים בין הפורמולציות בקצב ובשיעור הספיגה הסיסטמית של החומר הפעיל, אשר על כן הפורמולציות נחשבות לביואקוולנטיות דהיינו גרריות, זהות, וכמסקנה מתבקשת ניתנות להחלפה.

**ועדה מייעצת:** בהגשת בקשת הרישום, החברה יידעה כי התכשיר נעדר שנץ חציה, ולפיכך בקשו אישור גם על שינוי משטר המינון. בהתאם לכך, פנתה מחלקת הרישום באגף הרוקחות לועדה המייעצת ברשות פרופ' יורם לבוא על מנת לחוות דעתם לגבי אישור השינוי (נספח 18: חוות דעת הועדה המייעצת ומסקנותיה). הועדה אישרה את השינוי ב- 24.2.2009.

### **3.2.5 עלונים לרופא ולצרכן**

באפריל 2009 מאושרים העלונים לרופא ולצרכן.

במאי 2009 מגר' סבינה עמית, הרוקחת הממונה של חברת GSK ישראל (להלן הרוקחת הממונה) פנתה למשרד הבריאות בבקשה להעלות את העלונים המאושרים לאתר משרד הבריאות

ביולי 2009 פנתה הרוקחת הממונה לאגף הרוקחות בבקשה לעדכן את העלון לרופא ולצרכן ולהוסיף החמרות לתגובות בין תרופתיות.

### **5.2.4 העברת הזכויות על התכשיר**

ב- 11.9.2009 חברת ASPEN (אספן) רוכשת מחברת GSK את הזכויות בתכשיר.

ב- 11.10.2009 רישום התכשיר מועבר במשרד הבריאות מחברת GSK ישראל לבעלת הרישום החדש חברת פריגו.

### 5.2.5 אישור הפורמולציה החדשה

ב- 2.3.2010 מונפק אישור סופי של אגף הרוקחות לשינוי הפורמולציה.

ב- 16.2.2011 ניתן היתר שיווק אצווה ראשונה לחברת פריגו. התכשיר מופץ לשוק.

### 5.3 תכשירים חלופיים

עד לשינוי הפורמולציה של התכשיר אלטרוקסין , לא היו רשומים בישראל תכשירים פומיים נוספים המכילים את החומר הפעיל LEVOTHYROXINE SODIUM.

ככל שהתגברו תופעות הלואי אפשר משה"ב לבודדים ולקופות חולים לייבא תחליפים לתכשיר במסלול של תקנה 29(א)(3) לתקנות הרוקחים (להלן תקנה 29).

בהתאם לתקנה זו ניתן לייבא לארץ תחת תנאים מסוימים תכשירים אשר אינם רשומים במדינת ישראל.

תחת תקנה זו ניתנו למעלה מ- 85 אישורים להבאת תכשירים חלופיים.

במהלך חצי השנה הראשונה של 2011 (ינואר-אוגוסט) נפקו 20 אישורים בלבד.

במהלך חצי השנה האחרונה של 2011 (ספטמבר-דצמבר) נפקו למעלה מ-65 אישורים.

טבלה 6 מפרטת את התכשירים החלופיים שהובאו לארץ.

שם התכשיר	יצרן	מספר אישורים לפי 29
Euthyrox	Merck KGaA, Germany	46
Synthroid	Abbott, Canada	31
Levothyroxine Sodium	Sandoz, Usa	3
Eltroxin LF	Aspen, Germany	2

טבלה 6: תכשירים חלופיים שובאו לארץ

בטבלה 7 מפורט פילוח הבקשות לפי מוסדות רפואיים.

שם המוסד	מספר בקשות 29 שאושרו	הערות
מכבי שירותי בריאות	29	
שירותי בריאות כללית	18	קופה שנערכה ראשונה והביאה תכשירים חלופיים בהיקפים משמעותיים
לאומית	11	
מאוחדת	11	
בתי מרקחת פרטיים	9	כולל רשת סופרפארם
משרד הביטחון	4	

טבלה 7: פילוח הבקשות לפי מוסדות

## 6. סיכום ומסקנות

### 1.6 אופי והיקף תופעות הלואי שדווחו

נכון למועד הגשת דוח זה, רשומים במשרד הבריאות כ- 800 דיווחים על תופעות לוואי הקשורות לתכשיר.

**6.1.1** יש קשר נסיבתי ברור בין הכנסת הפורמולציה החדשה לשוק במדינת ישראל לבין התגברות תופעות לואי.

**6.1.2** ניתן לייחס את מירב הסימנים הקליניים, במידה זו או אחרת, להפרעה באיזון ההורמונלי, גם אם אין תיעוד מספק לשינוי ברמות TSH.

**6.1.3** הפרסומים בתקשורת תרמו להגברת הפניות על תופעות ה לואי (בדומה לניו-זילנד ודנמרק). לא ניתן לקבוע אם עיקר ההשפעה היה לטובה (הגברת המודעות של הציבור ושל הרופאים לשינויים בתכשיר והמשתמע מכך, הסבר לתופעות לוואי בלתי מוגדרות אותן חוו חלק מהמטופלים) או לרעה (יצירת אוירה של דאגה, הגברת חוסר אימון בתכשיר זה ובתרופות גנריות בכלל, ביטויי חוסר אימון במשרד הבריאות ובחברת התרופות).

**6.1.4** התנהלות משה"ב, חברות התרופות וקופות ה חולים, לא שיקפה במידה מספקת את מצוקת המטופלים בשטח. יתכן והנטייה לייחס את ריבוי התלונות להד התקשורת, תרמה להתנהלות זו.

**6.1.5** ככל הנראה, העובדה שלא היו תכשירים חליפיים רשומים בארץ, כאשר הוחל בהפצת הפורמולציה החדשה, תרמה לעליה החדה בדיווחים. ייתכן גם שהירידה במספר הדיווחים נובעת מהבאת תכשירים חליפיים וכן מהגברת המודעות לצורך בהתאמה חדשה של המינון בתכשיר החדש. לא ניתן להוכיח זאת באופן חד-משמעי.

### 6.2 העברת מידע על דיווחים ותופעות לוואי

#### 6.2.1 באירוע הנוכחי

**6.2.1.1** לפי מספר הדיווחים על בדיקות TSH, הרופאים בשטח לא היו מיועדים כמות לגבי הצורך לעקוב אחרי רמות TSH סמוך לאחר החלפת הפורמולציה.

**6.2.1.2** חברת GSK לא העבירה מידע עדכני למשרד הבריאות על האירועים בניו-זילנד עם הגשת הבקשה לרישום הפורמולציה החדשה. על פניו, ניתן היה לצפות כי האירועים בניו-זילנד, שהיו מספיק חריגים (עד כדי כתיבת מאמר ב- BMJ ב-2.1.2010 ודוח מיוחד של הרשות הרגולטורית הבריטית – MHRA באוקטובר 2009), היו מניעים את החברה, **מיוזמתה**, לעדכן את המשרד, גם אם לשיקול דעתה לא היה קשר ישיר בין שינוי הפורמולציה לתופעות הלואי. מה גם שאירוע דומה התרחש, לאחר מכן, בדנמרק.

**6.2.1.3** לא ברור לוועדה מדוע דוח הבטיחות התקופתי (PSUR) שהוכן ע"י חברת GSK עבור חברת אספן ב-23.2.11, הועבר לחברת פריגו רק לאחר בקשת המשרד ובעקבות הדיווחים בארץ על תופעות הלוואי, והגיע למשרד רק ב-4.5.2011.

**6.2.1.4** חברת פריגו, למרות שכבר ידעה כבר על תופעות הלוואי, בחרה להתנסח בזהירות- יתר במכתב שהפנתה לרופאים ביוני 2011 ובו ציינה רק כי "עשוי להיות שינוי באפקט הקליני" בלא לאזכר בצורה ברורה יותר את תופעות הלוואי שדווחו. נראה שמשה"ב, שאישר את נוסח המכתב, אף הוא לא היה ער לעובדה זו.

**6.2.1.5** בחוזר מנהל רפואה למנהלי בתי החולים הכלליים ומנהלי האגפים הרפואיים בקופות החולים (הופץ ב-23.10.2011), אין מידע על תופעות הלוואי שכבר אירעו בארץ לפני הפצת החוזר, למעט ציון העובדה שבקרב חלק מן המטופלים יש שוני במידת הספיגה של הכדורבגרסתו החדשה.

**6.2.1.6** יש לציין שעדיין מגיעים דיווחים על תופעות לוואי לחלק מהקופות, אם כי בתדירות נמוכה יותר, ולא כולם מועברים גם למשה"ב.

## **6.2.2 נהלי העברה ועיבוד של מידע שמתקבל ודיווחים על תופעות לוואי**

**6.2.2.1** עדכוני הבטיחות העיתיים של תרופה (PSUR) מגיעים לאגף הרוקחות על פי שיקול דעת החברות. האגף מבקש רק תקציר ומסקנות. לפיכך משמעות הנתונים והדגשים המופיעים בתקציר נתונים, למעשה, לפרשנות ולשיקול דעת של החברה.

אין כתובת אחת למשלוח PSUR במשרד הבריאות.

**6.2.2.2** לאגף הרוקחות אין יכולת מסודרת לקבל מידע רשמי מרשויות רגולציה בארצות אחרות לגבי נתוני בטיחות של תרופה, למעט ה-FDA. הפניה לרשויות אחרות מתבססת על קשרים אישיים.

**6.2.2.3** אגף הרוקחות, במתכונת הפעילות הנוכחית, אינו ערוך במידה מספקת כדי להתמודד עם ריכוז דיווחי תופעות לוואי וניהול סיכונים. הדבר בא לידי ביטוי בכמה היבטים:

האגף מסתמך, בראש ובראשונה, על דיווחים המרוכזים ומעובדים בחברת התרופות. גם דיווחים המגיעים ישירות למשרד מועברים, כעיקרון, לחברה. עם זאת אין בקרה על כלל הדיווחים המבוזרים בין קופות החולים, משה"ב ובעלת הרישום.

המערכת הממוחשבת של מש"ב (ShareDocs), בה משתמש גם אגף הרוקחות לאגירת מידע על תופעות לוואי, אינה מאפשרת ריכוז הנתונים והצלבתם מפורמטים שונים של שמירה (PDF), טבלאות אקסל, צילומים וכו') באופן אופטימלי.

אין סטנדרטיזציה בצורת הדיווח על תופעות לוואי לאגף הרוקחות (יכול להיות באמצעות טופס CIOMS, טופס של משה"ב או כל דרך אחרת).

כעקרון, צָבָר של תופעות לוואי חוזרות או מקרה של מוות כתוצאה משימוש בתכשיר רפואי, אמור להדליק "נורה אדומה" באגף הרוקחות. עם זאת, אין קריטריונים ברורים ורשומים להתרעה על דיווחים/חריגים המחייבת היערכות מיוחדת. הדבר נתון לשיקול דעתו של מפעיל המערכת

- 6.2.2.4** לא ברור מה הם הקריטריונים לדיווח על תופעות לוואי למש "ה"ב: האם רק "serious adverse effects"? מספר גבוה של דיווחים גם אם אינם "serious"? (מה מוגדר כמספר גבוה?), האם שיקול דעת של קופת החולים? האם שיקול דעת של הגורם האחראי בחברת התרופות?
- 6.2.2.5** בקופות החולים אין חובה לנהל מערכות מסודרות של pharmacovigilance. לפיכך איכות הדיווחים וריכוזם אינו אחיד (בקופ"ח מאוחדת ריכוז הדיווחים באירוע הנוכחי היו בדפים, בקופ"ח לאומית לא התקבלו שום דיווחים על תופעות לוואי במהלך האירוע).
- 6.2.2.6** אין למעשה, יכולת לוודא אם מידע חיוני שמופנה לרופאים באמצעות מודעות pop-up או מכתבי "Dear Doctor" אכן נקרא ע"י רוב הרופאים.

### **6.3 תקשורת, קבלת החלטות ופעולות שננקטו על ידי משרד הבריאות**

#### **6.3.1 באירוע הנוכחי**

- 6.3.1.1** ההיערכות וקבלת החלטות של אגף הרוקחות נפגמה בשל היעדר מידע מוקדם, ברור וחד-משמעי מהחברות (GSK ולאחר מכן פריגו) על האירועים החריגים הדומים בניו-זילנד ובדנמרק.
- 6.3.1.2** מההתכתבות הענפה בין אגף הרוקחות לבין חברת פריגו (מרץ 2011) לגבי ריסוק התרופה וחצייתה, עולה כי חלק מהמחלקות הרלבנטיות באגף הרוקחות לא היו מודעות לשינויים שחלו בתכשיר ולא היו ערוכות להתמודד עם השינויים בשימוש בו. מעבר לכך, לא בוצע דיון על משמעות השינוי לגבי א וכלוסיות מיוחדות כגון תינוקות ומטופלים שמתקשים בבליעה, עבורם לא היה תחליף בשוק.
- 6.3.1.3** הזמן בין העלאת הרעיון להדבקת תווית (מחשבה על כך שיש ליידע את הציבור בדרך זו) ועד לאישור בפועל של האצווה הראשונה עם התווית ארך כחמישה שבועות וחצי.
- 6.3.1.4** מאחר ואין גוף העוסק בניהול סיכונים באגף, הנושא הועבר לטיפול "צוות הרישום". הועדה אינה משוכנעת כי הצוות במתכונתו הנוכחית בנוי לטיפול במשבר מסוג זה. ההבנה כי מדובר באירוע בעל השלכות של "משבר", חדרה לתודעת אגף הרוקחות מאוחר יחסית. הפעילות האינטנסיבית וההחלטות האופרטיביות באו לידי ביטוי רק בסוף יוני 2011. יתרה מכך, הנהלת משה"ב הוכנסה לתמונה רק בשלהי אוגוסט 2011.
- 6.3.1.5** באחת הקופות הייתה תחושה שאין אדם אחד שמנהל את האירוע מטעם המשרד.
- 6.3.1.6** היו תלונות על כך שההודעות בתקשורת כי תרופות חלופיות מצויות בבתי המרקחת הקדימו את המצאות התרופות בפועל. להערכת הועדה הנושא בא על תיקונו אחרי זמן קצר (מספר ימים).

#### **6.3.2 כללי**

מתקבל הרושם שמשה"ב התנהל מול האירועים באופן תגובתי ולא באופן פרואקטיבי. לא הובאו לידיעת הועדה נהלים מובנים להתמודדות עם אירוע "משברי" מסוג זה הכוללים סדר פעולה, דרכי

דיווח ועדכון ופעילות מול התקשורת הציבורית. ידוע לוועדה כי באוקטובר 2011 הופץ הנוסח הסופי של "נוהל ניהול משברים" שנכתב ע"י ראש אגף רוקחות כלקח מפרשת אומריגם (שקרה לפני כשנה).

#### **6.4 רישום ותכשירים חלופיים**

- 6.4.1** תהליך בדיקת השינוי לרישום הת כשיר באגף הרוקחות היה תקין והתנהל בהתאם לאמות המידה המקצועיות המקובלות ונהלי משרד הבריאות בזמן הגשת הבקשה.
- 6.4.2** קיימת אי-הסכמה בין חלק מ קופות החולים ל בין משה "ב לגבי הצורך בייבוא מרכזי של תכשירים חלופיים **באירוע המחייב אספקת תכשירים מסוג זה בדחיפות**
- 6.4.3** הסוגיה של שינוי אריזות ו /או שם מסחרי של תרופה לאחר החלפת פורמולציה עדיין נתונה בויכוח.
- 6.4.4** מטופלים רבים נמצאים גם כיום במצב של אי-ודאות לגבי המשך הטיפול בתכשירים חלופיים (מבחינת זמינותם לאורך זמן). נכון לסיום הדו"ח רק תכשיר חלופי אחד נוסף נירשם.

## 7. המלצות

### 7.1 דיווח על תופעות לוואי ודיווחי בטיחות

**7.1.1** לאחרונה הוציא אגף הרוקחות "טייטה לנוהל מעקב תרופתי". ישנם כמה וכמה גורמים המעורבים בנושא (חברות התרופות, קופות החולים, בתי מרקחת). על מנת להבטיח שהנוהל יהיה פונקציונלי ויאפשר בקרה ושמירה על איכות ואמינות הדיווחים, ולאור הלקחים מהאירוע הנוכחי, אנו ממליצים כי הנוהל ייכתב **לאחר דיון ממצה עם כל הגורמים הרלבנטיים** (לא רק לבקש את התייחסותם). בהקשר זה מומלץ לבחון (בין היתר):

- א. אם יש מקום לנהלים משותפים ומחייבים בקופות לגבי ריכוז ודיווח תופעות לוואי:
- ב. נושא עדכוני הבטיחות העיתיים של חברות התרופות (PSUR) – למי מועבר, כיצד מטופל ע"י משה"ב.

**7.1.2** יש לבחון האם הנוהל המקובל של העברת מידע לגבי מדווחים על תופעות לוואי ממשה"ב לחברת התרופות, על מנת שתתחקר את התלונה לעומקה, אינו פוגע בחסיון החולים. במידה ואמנם כך, יש לשנות את הנהלים וליישם זאת בנוהל מעקב תרופתי.

**7.1.3** מומלץ כי יעשה מאמץ לחתום עם רשויות רגולטוריות במדינות אחרות על מסמך הבנות בנוגע לקבלת דיווח על בטיחות/תופעות לוואי חריגות, בדומה למסמך שנחתם עם ה-FDA.

**7.1.4** למרות התסכול, אין להרפות מהמאמצים להגביר את מודעות הרופאים לצורך בדיווח על תופעות לוואי. יש לבדוק אפשרות לאפשר מסירת דיווח על תופעות לוואי באמצעות מערכות המיחשוב בקופות החולים.

### 7.2 ניהול סיכונים

מאחר ואין למעשה, מערכת ממוסדת של ניהול סיכונים באגף הרוקחות והמעמסה המתלווה לפעילות זו מחייבת הקצאת כוח אדם ומשאבים, אנו ממליצים לשקול הפעלת גוף ייעודי שירכז דיווחים על תופעות לוואי, ישולב בניהול סיכונים מתרופות, ויפעל בשיתוף פעולה ותחת פיקוח אגף הרוקחות. הדבר יחייב קביעת נהלים לגבי:

- א. ריכוז דיווחים ועיבודם (כחלק מ"נוהל מעקב תרופתי");
- ב. דרכי שיתוף הפעולה עם אגף הרוקחות, חברות התרופות, הקופות, בתי המרקחת והציבור הרחב;
- ג. מתכונת הפעילות של הגוף;
- ד. שמירה על סודיות רפואית ומסחרית.

יתרונות:

- א. מעורבות גדולה יותר של רופאים ולא רק רוקחים (וכתוצאה, נגישות רבה יותר ותקשורת טובה יותר עם רופאים ועם פניות מטעם הציבור);

- ב. תחושה של הציבור שיש כתובת רפואית (ולא רק רגולטורית) לפניו, לרבות יכולת ליעץ ולהרגיע במידת הצורך בתיאום עם מדיניות משה"ב;
- ג. הפעלת גוף מסוג זה יכולה לשלב גם פעילות אקדמית.
- ניתן להתבסס על הגוף שפרופ' ברקוביץ' החל בהפעלתו במסגרת בי"ח אסף הרופא.

### 7.3 היערכות משרד הבריאות לטיפול במשברים

אנו ממליצים לכתוב (או לרענן במידה ויש) נהלים של משה"ב לטיפול במשברים מסוג זה. נהלים אלה צריכים לכלול:

- א. דרכי דיווח ותיאום בין האגפים השונים של המשרד ובין ההנהלה, למטרת הבטחת שיתוף פעולה מלא בארגון כלל הפעילות;
- ב. הגדרת בעלי תפקידים בניהול המשבר;
- ג. לו"ז רצוי לניהול האירוע;
- ד. דרכי תקשורת ממוסדים עם הגורמים הרלבנטיים לאירוע מחוץ למשרד (קופות חולים, חברת תרופות, איגוד מקצועי רפואי וכד') – כחלק מ**ובנה** בתהליך ניהול המשבר;
- ה. פעולות יזומות בנושא תקשורת והסברה לציבור (נספח 19: "תקשורת בפרשת אלטרוקסין"), ולמגזרים המקצועיים הרלבנטיים (קופות חולים, רופאים, רוקחים וכד'), בהנחה שברגע שהמשרד יוצא ראשון בהצהרות ובתיאור המצב – אפילו חלקי – הוא לוקח על עצמו את ההובלה.

אנו ממליצים להנהלת משה"ב לבחון דרכים להגברת התאום בתוך הגורמים השונים במשרד, בקרב ההנהלה, בקרב האגפים וביניהם.

### 7.4 המלצות כלליות

7.4.1 לשקול הפעלת קמפיין תקשורתי, בשילוב עם קופות החולים, על מנת להפחית את חשש הציבור בעת החלפת תרופות (בעיקר גנריות).

7.4.2 לבחון אם ניתן לשפר את דרכי התפוצה של מידע ל כלל הרופאים (בעיקר במקרי "חירום") מעבר לנהוג היום הן על ידי משה"ב, הן על ידי הקופות והן ע"י חברות התרופות.

7.4.3 לשקול העברת המידע לידיעת הציבור דרך אתר אינטרנט ייעודי כפי שנהוג ברשויות אחרות

7.4.4 לדון האם משה"ב צריך להיות מעורב ביבוא תרופה /תרופות חלופי/ות באירוע "משברי" או להשאיר ההחלטות לקופות החולים.

7.4.5 לבחון האם יש לקבוע תנאים רגולטוריים הזוהים לדרישות הקיימות לצורך רישום תכשירים גנריים, בהליך של שינוי פורמולציות בתרופות בעלות אינדקס תרפויטיצר.

**7.4.6** לבחון צורך בעדכון נהלי רישום תרופות על מנת שתהיה התייחסות נאותה להשלכה של שינוי בתרופה על כלל האוכלוסיות הנוטלות אותה. בעיקר נכון הדבר כאשר מדובר בתרופה יחידה מסוגה בשוק.

## רשימת נספחים

1. כתב המינוי המקורי לוועדת הבדיקה (27.10.2011)
2. כתב מינוי מעודכן לוועדת הבדיקה (20.11.2011)
3. המידע שהועבר לוועדה משרותי בריאות כללית (29.12.2011)
4. טבלת תופעות הלוואי שדווחו במכבי שרותי בריאות והועברו למשה"ב (21.11.2011)
5. התכתבות באי-מייל בין מגר' חנוך זימנסקי לאגף הרוקחות במשה"ב (12.7.2011-31.8.2011)
6. תקציר ה- PSUR של 2008, ואישור קבלתו במשה"ב (21.2.2008)
7. מכתב עדכון מפריגו לרוקחים לגבי השינוי בתכשיר (6.3.2011)
8. מכתב מפריגו לרופאים המעדכן בדבר השינויים בתכשיר החדש (23.3.2011)
9. מכתב עדכון מפריגו לרופאים ולרוקחים (12.6.2011)
01. סיכום דיוני צוות הרישום באגף הרוקחות (29.6.2011-7.9.2011)
11. המודעה שמפרסמת פריגו בעיתונות (7.9.2011)
21. נוהל מס' 84 "העברת מידע וניהול משברים הקשורים לתכשיר" (אוקטובר 2011)
31. הודעה לעיתונות מטעם משה"ב (9.10.2011)
41. סיכום שיחת ועידה (18.10.2011)
51. חוזר מנהל רפואה למנהלי בתי החולים הכלליים ולמנהלי האגפים הרפואיים בקופות החולים (נכתב ב-16.10.2011, הופץ ב-23.10.2011)
61. תיאור תהליך הרישום של תכשירים רפואיים - המסגרת המשפטית ונהלי משרד הבריאות (12.10.2008)
71. חוות דעת הועדה המייעצת ומסקנותיה (24.2.2009)
91. מסמך בנושא "תקשורת בפרשת אלטרוקסין" (דצמבר 2011)
02. סיכום דיון עם מטופלים שנפגשו עם חברי הועדה (1.1.2012)