

# 'שפני ניסיונות' בשירות הרפואה

נ. קצין  
צילומים: פלאש 90  
איור: יוני גרשטיין



**לא רק 'פייזר':** הניסוי ב'חיסון הישראלי' יצא לדרך: 80 מתנדבים, לא פחות, הסכימו שהחומר העלום יזרק לגופם, כדי לבדוק את השפעותיו על הגוף. השלבים הבאים, יכללו מאות אלפי בני אדם • **לא רק קורונה:** מיליוני בני אדם ברחבי העולם, משתתפים מדי שנה בניסויים קליניים. בבריטניה, שהוכתרה כ'בירת הניסויים הקליניים', כמעט אחוז מאוכלוסיית המדינה השתתף במחקרים כאלה • **לא רק תמורה כלכלית:** 'תד השבוע' יצא לבדוק: האם המתנדבים מסכנים את עצמם? מה גובה התגמול, ואם לא הוא - מה באמת מניע אנשים נורמטיביים, לא בהכרח הרפתקנים ותאבי סיכונים, לקחת חלק בניסוי על בשרם - שאיש אינו יודע את סופו?

את שגב הראל וענר אוטולנגי, נחשוני הנסיינים בחיסון הישראלי נגד קורונה, כמו גם מאות מתנדבים נוספים שנענו בהתלהבות לקמפיין הגיוס של הדסה ושיבא, לא במיוחד הדאיגו החדשות הקודרות על עצירת הניסויים של אסטרה זנקה, ג'ונסון אנד ג'ונסון ואלו לילי. החברות לא נידבו מידע רב על הסיבה להפסקת הניסויים, אבל צעד דרסטי שכזה לא נעשה בגלל קצת חום או פריחה...

על פי הינוי יורק טיימס, הניסוי של אסטרה זנקה הופסק בפתאומיות לאחר ששני מתנדבים חלו ומצבם הוגרדר אנוש. לפי פרטום אחר, השניים פיתחו סיכון ניורולוגי של דלקת בעמוד השדרה. זמן קצר לאחר שהניסוי חודש, הגיעה בשורה קשה: אחד המתנדבים, שהשתתף בניסוי בכרול, מת. עם זאת, במהרה התברר שהאיש קיבל חיסון פלצבו ללא חומר פעיל - (חיסון נגד מנינגיטיס שקיבלו בקבוצת הביקורת), והמחקר נמשך.

אלי לילי דיווחה כי הניסוי הופסק בגלל "הבדל במצבם הבריאות" של המתנדבים שקיבלו את התרופה לעומת מתנדבים שקיבלו פלצבו (תרופת סרק). ג'ונסון אנד ג'ונסון הודיעה שהניסוי מושהה בגלל "מחלה בלתי מוסברת". לפי דיווחים, מדובר בתופעות לוואי חריגות שהתגלו אצל משתתף בניסוי - אחד מ-60,000 נסיינים. גם חברת מודרנה, שהחיסון שלה נחשב לטוב ביותר, השהתה בעבר את השלב השלישי של הניסויים. החברה מסרה כי היא 'מאטה את הניסויים' כדי להבטיח את בטיחותם גם בקרב קבוצות מיעוט. אלא שעל פי דיווחים, העיכוב נבע מכך שמאות משתתפים פיתחו תופעות לוואי קשות.

לדברי החברות, מדובר בפעולה שגרתית של הפסקת הניסוי, בהתאם לנוהל סטנדרטי של בדיקות שמבצעות במקרה שמשתתף בניסוי מפתח מחלה לא צפויה. הפסקת הניסויים נועדה לתת למדענים זמן לברוק את נתוני בטיחות השימוש בחיסון ולשמור על האמינות שלהם. מומחים לניסויים קליניים ציינו שמבחינה מסוימת, העיכובים האלה מפורדים: הם מלמדים שהחוקרים נצמדים להליכי הבטיחות הדרושים. (להבדיל ממתחי החיסון הרוסי, למשל).

## 'ענף הניסויים' משגשג

מחקרים קליניים הם ענף משגשג בישראל. יותר מאלף חמש מאות ניסויים קליניים התבצעו בארץ בשנה האחרונה, מישוהו התעניין במאות אלפי הנסיינים שהשתתפו בהם? הניסוי בחיסון נגד קורונה, ממקד את תשומת הלב הציבורית אל הניסויים הנועזים. במציאות, מספר בלתי נתפס של אנשים אנונימיים, חלק מתוכם בריאים שמונעים מתחושת שליחות, חלק חולים שנואשים להודמנות נוספת, מתנדבים להשתתף בניסויים רפואיים כל העת.

הכל מתחיל בפיתוח של רעיון או תגלית, כמובן. אבל הדרך משם ארוכה - מהמצאה למעבדה, למבחנות ולחיות, ורק אז ניסויים בבני אדם.

ד"ר איתן בן עמי, מנהל היחידה למחקרים קליניים מוקדמים בשיבא והחוקר הראשי של הניסוי הקליני בחי-סן לקורונה, מסביר: "התחלתו של ניסוי קליני, אומרת שהתרופה עוברת מפתוח פרה-קליני, לאחר השלמת שלב הניסוי בתאים או בחיות, לבדיקה בבני אדם. בניסוי זה יש שלושה שלבים: פאזה ראשונה - בודקים את התרופה/ החיסון לראשונה בבני אדם, על מספר קטן של מתנדבים בריאים, בעיקר כדי לברוק את בטיחותה. בשתי הפאות הבאות, מרחיבים את מימדי הניסוי - בדרך כלל למתנדבים חולים - ובודקים הן את בטיחות התרופה והן את ההשפעה הביולוגית שלה, כמצופה ממנה. השלב השלישי הוא הגדול, הממושך והיקר ביותר. מספר הנבדקים עשוי להגיע לאלפים, והתרופה נבדקת מול תרופות קיימות כדי לברוק אם היא יעילה יותר. לאחר שהתרופה נכנסת לשוק, יתבצע השלב הרביעי של המחקר - מעקב ובדיקה של בטיחות התרופה בקרב המשתמשים.

"השלב הראשון של הניסוי בחיסון לקורונה כולל 80 משתתפים, 40 אצלנו בשיבא ו-40 בהדסה. לא בבת-אחת

אל על פני חודש, מטעמי בטיחות, בכל כמה ימים נוסף מספר נסיינים. בשלב הבא, שיכלול כמה מאות משתתפים, נרחיב את אוכלוסיית היעד. אם בפאזה ראשונה נכללים רק אנשים בגילאי 18-55 בריאים ללא מחלות רקע, בשלב השני ייכללו אנשים עד גיל 85 כולל מחלות רקע. כולם מתנדבים. תגמול כספי? אין, אבל יש פיצוי מסוים על יום עבודה".

## 'פרסמנו, מאות אנשים פנו'

לא מפחד לקחת תרופה שעדיין לא נוסחה מעולם על בני אדם? הרי בניסוי הכי ראשוני, אי אפשר להרגיע את המשתתפים 'עשינו הכל שזה יהיה בטוח'... ד"ר איתן בן עמי: "ראשית, אני לא חושב שזה סיכון גדול. במקרה של החיסון לקורונה, משתמשים בנגיף מוחלש, שעליו 'מלבישים' קולטנים שהגוף אמור לייצר נוגדנים כנגדם. על אותו נגיף מוחלש, כבר פותח חיסון לא-בולה שכבר קיבל אישור. כעת שינו את הקולטנים לקולטני קורונה.

"מה יכול לקרות? מהניסיון שצברנו מחיסונים אחרים, בעיקר תופעות לוואי מקומיות, חום וכו'. חשוב להדגיש שזה לא וירוס של קורונה, אז אין סיכוי שהניסויים יידבקו בקורונה! מעבר לכך, אני לא צופה תופעות שקשורות ספציפית לוורוס. אבל אי אפשר לדעת מה יכול לקרות, זה ניסוי ראשון שעדיין לא נבדק



מעולם".

מהיכן גייסתם נסיינים לחיסון לקורונה? "יצאנו בקמפיין ברשתות חברתיות, מאות אנשים פנו! מה מניע אותם? אנשים רוצים להיות חלק מהמאמץ הלאומי, חלק שמחים להודמנות לקבל את החיסון ראשון נים. אנשים רוצים להיות חלק מההיסטוריה הזאת! חשש מהתוצאות? אם המחקר מתנהל בצורה נכונה, לא צריך לחשוש. אני עצמי לא הייתי חושש להשתתף באופן אישי, כי אני יודע ומכיר איך מתנהלים ניסויים ואיך זה עובד".

מי ומי בפונים, חרפתנים חסרי פחד? צעירים שלא חוששים לסכן את חייהם? "כלל לא, אלה לא בהכרח הרפתקנים. בניסוי הזה ספציפית, אנשים אומרים שהם מגיעים בתחושה של שליחות! הגיעו אנשים מכל קצוות הקשת - צעירים ומבוגרים, הורים לילדים, עובדי היי-טק וסטודנטים, אין כאן מאפיין מאוד בולט.

"וההגדרה 'לסכן את חייהם' כלל לא נכונה! המש-תתפים נמצאים במעקב רפואי, עוברים בדיקות דם במשך שנה שלמה, זה מעקב ארוך טווח שנועד לוודא שהם בסדר. אנחנו מנטרים אותם, בודקים כל דבר ואם יש תופעות - בודקים האם הן קשורות לניסוי. אגב, 25% מהנסיינים מקבלים פלצבו (תרופת סרק), כאשר הכל מתבצע בסמויות כפולה - לא הרופא ולא הנסיין יודעים מי קיבל מה".

מתי תגיעו לשלב השלישי והאחרון? "הניסוי נועד כאמור לוודא את הבטיחות וגם את היעילות, שמוערכת על פי סימנים שונים בעיקר היווצרות נוגדנים. אבל את זה אנחנו לא נדע - הכל נשלח למכון הביולוגי. אם הכל עובר ללא תקלות, נסיים פאזה ראשונה בתוך שבועות. השלב השני, אם הכל יהיה כשורה, יימשך כמה חודשים. כרגע עדיין לא התבקשנו להיערך לשלב השלישי".

ד"ר בן עמי, בתפקידו כאונקולוג בכיר וכראש היחידה לניסויים קליניים מוקדמים בשיבא, מוביל מחקרים קליניים רבים. 90% מהניסויים שמבצעים בעולם, כך מתברר, מסתיימים בכישלון. איזה שלב הוא המכריע, שבו אתם עוצרים את הניסוי ומתפללים שזה יעבוד?

ד"ר בן עמי: "השלב המכריע הוא בדרך כלל, בסוף פאזה שלישית, כשעושים את הסיכומים ובודקים האם התרופה יעילה. לצערי, רק מעטים מצליחים בסופו של דבר. לרוב הם אפילו לא מגיעים לפאזה שלישית, הם נופלים בשלבים קודמים, אבל יש לא מעט מחקרים שרק בשלב שליש - כשבודקים את התרופה באוכלוסייה יותר רחבה - רואים שזה לא מה שחשבנו, התרופה לא עובדת מספיק טוב. ואז הכל יורד לטמיון, כל ההשקעה והמאמץ צים. זה חלק מהמקצוע, חלק מהסיכון שחברות התרופות



← לוקחות על עצמן. מה כן מצליח? כל התרופות החדשות שמאשרות... זו ברכה למטופלים וגם לנו כרופאים מטפלים".

## כך מגלים תופעות לוואי

גם בתעשיית התרופות והביוטכנולוגיה יש 'פרילאנסים'. לאחר הפיתוח הראשוני, חברות תרופות רבות מעבירות את הליך הנסיוניים הקליניים לחברה חיצונית המתמחה בתחום. חברות CRO הן החברות שמנהלות ומפקחות על הנסיוניים הקליניים.

צפי בתן־ארהונסון מנכ"לית TCA מחקרים קליניים, בעלת ותק של עשרות שנות ניסיון בניהול של ניסויים קליניים עבור חברות בינלאומיות ומקומיות, מסבירה: "לא כל החברות גופי המחקר, ערוכים לביצוע מחקר קליני תחת סטנדרטים חממרים, ואנו מובילים עבורם את המחקר. הם באים עם מולקולה או אב־טיפוס מבטיח, ואנחנו מספקים את שירותי המחקר. מחקר קליני נעשה בבני אדם, בחלק מהמחקרים - מדובר בחולים קשים, ובמחקרים אחרים - במ־תנכים בריאים. השלב הראשון יכול לכלול אנשים בודדים - אפילו חמישה או עשרה מטופלים. הוא מאוד התחלתי. לכל מחקר יש חוקר ראשי שמוביל אותו, בדרך כלל מדובר ברופא משתמחה בתחום. המחקר הקליני חייב לעמוד תחת פיקוח ועדת הלסינקי, בבתי חולים או בקהילה".

מהיכן פגסיינים נסיינים בריאים?

"יש פרסומים ייעודיים. לרוב מדובר בסטודנטים, אני שים צעירים ובריאים, ללא מחלות רקע. הם לא באים בגלל מחלה שצריך לרפא. אלה אנשים שמתוגמלים. התשלומים לא גבוהים, לא מתעשרים מזה. משלמים להם בעיקר עבור הזמן והטרחה. בדרך כלל מתנדב הוא אדם שרואה בזה שליחות, שמתעניין בנושא.

"התרופות האלה לא רעילות אבל הן לא נבדקו עדיין, יש סיכון מסוים, אבל מתחילים בריכזים נמוכים. כימותר־פיה ותרופות שעלולות לגרום לתופעות לוואי, לא נבדקות על אנשים מבוגרים אלא על חולים. מה שעומד בראש מעיינינו זו הבטיחות של המטופל. אם קורה משהו חלילה? יש ביטוח כמובן. ומעבר לכך - המשתתפים במחקר זוכים לטיפול הטוב ביותר שכן החוקרים הראשיים הם בדרך כלל רופאים מובילי דעה. רק לאחר שאישרנו שהתרופה לא גרמה נזק, נעבור לפאזה שנייה - מטופלים חולים שהתרופה

### החיסון של פיזר: הדרך עדיין ארוכה

המירוץ לחיסון נמצא עדיין בעיצומו. למרות ההכרזה של חברת פיזר השבוע, על הצלחת הניסוי בחיסון שפיתחה, אף אחד מהמתחרים כולל פיזר לא הגיע ממש לשלב הסיום. בחברה מדברים על פריצת דרך. "זה רגע היסטורי", צהלו ראשי החברה. אולם הדבר היחיד הוודאי כרגע הוא הוינוק במחירי המניה של פיזר...

לדברי המומחים, יש להכרז שמדובר בממצאים ראשוניים בלבד, וכפי שכבר למדנו - הכל עוד יכול לקרות. ה"דיילי מייל" הבריטי, אולי הבוטרת המתכורה מפרסם בעקבות הבשורה דיווח אודות נסיינים שהשתתפו בניסוי הקליני של פיזר ותיארו תופעות לוואי קשות. לא מדובר בדיווח שנבדק ואומת, אבל אנשי צוות אקדמי שהתראיינו לתקשורת תקפו את פיזר על הסתרת מידע קריטי על אופי החיסון ועל גיל הנסיינים. "כל מה שיש לנו זו כותרת מפייזר", ציינו.

לחיסון של פיזר, לעומת המתחרים, יש גם מגבלות - כמו הצורך בשתי מנות חיסון בוריקה, או הקושי בשימור החיסון, שמצריך הקפאה של מינוס 70 מעלות. חברות נוספות שנמצאות בישורת האחרונה, כמו מורדנה, אסטרד־זנקה וג'ונסון אנד ג'ונסון, צפויות להגיע גם הן לשלב הסיום בתקופה הקרובה. וגם המכון הביולוגי בדרך, אם כי די מאחר.

כך שהכל פתוח.

נכון להשבע, פיזר המציגה סיכומי בניים של ניסוי קליני בפאזה שלישית, שכלל 43,538 נסיינים. על פי הודעת החברה, ניתוח ראשוני של הממצאים מראה שהחיסון יעיל ב־90% במניעת הידבקות בנגיף. מדובר בהישג מרשים למדי - אולם ראשוני מלבד, לפי שעה, מבין כלל משתתפי הניסוי, שחלקם קיבלו חיסון נגד קורונה וחלקם קיבלו פלצבו (חיסון אחר) נדבקו רק 94 איש. מה שאומר - מעבר להבטחת הבטיחות של החיסון - שהחיסון הצליח למנוע מעשרות אלפי הנסיינים שקיבלו אותו - להידבק בנגיף, למרות שהם מתגוררים באזורים 'אדומים' המועדים להדבקה.

פרופ' דיאל שפשלוביץ, סגן מנהל מחלקה פנימית ומומחה לחיסונים מאיכילוב, מסייג: "לעת עתה, מדובר בהודעה לעיתונות בלבד, אין עדיין פרסום מדעי, מכיוון שהחיסון עדיין לא הסתיים. פיזר מספרת שהצלחה, אבל עד כמה מדובר בהצלחה גדולה - נדע רק בהמשך".

לפחות השלמה סופית של הניסוי הקליני, החברה תגיש את החיסון לאישור ה־FDA ורשויות תרופות נוספות - שיבצעו מצידם מעקב כן מספר חודשים אחרי משתתפי המחקר כדי לוודא שאינם סובלים מתופ־עות לוואי. במידה והכל יעבור בשלום ולא יהיו תקלות, ינתן אישור בהליך מואץ - והחברה תקבל רישיון חירום להתחיל בייצור מסחורי של החיסון. לאחר התחלת השינוק, יתבצע השלב הרביעי של הניסוי הקליני, שבודק בקרב אוכלוסיה רחבה האם ישנן תופעות לוואי שלא היו ידועות קודם למתן אישור. אפשר רק לקוות ולהתפלל למיזר הקורונה במהרה!



מיועדת עבורם. הכל מתבצע בדקדקנות על פי הפרוטוקול".

מהי הסבירות שיתגלו תופעות לוואי קשות? כהן־ארהונסון: "תופעות לוואי נדירות מתגלות בדרך כלל רק כשיש מסה מאוד גדולה של נבדקים. השתתפתי במחקר קליני בתרופה לאי ספיקת לב, שבו חברת התרופות השקיעה הון עתק, מיליוני דולרים. המחקר התקדם יפה, ורק בפאזה שלישית מתקדמת הסתבר ש־0.01 אחוז מהחולים שהם ממצא אפור־אמריקני מפתחים תופעת לוואי מסוימת שגרמה למוות. עצרו את המחקר באותו רגע, מעכשיו לע־כשיר. לא ייקחו סיכון. יש לא מעט מקרים כאלה... קרה גם תופעת לוואי התגלתה רק אחרי שהתרופה אושרה, כמו במקרה של הויוקס - תרופה מאוד פופולרית, שרק לאחר מספר שנים הורדה מהמדפים. אין ברירה, זה לא קורה הרבה אבל אלה תופעות לוואי שלא ניתן לגלות קודם בגלל השכיחות הנמוכה, עד לשימוש נרחב".

גם במקרה של חיסון לקורונה - לא מעט מחקרים הופסקו באמצע. "זה קורה המון, מצד אחד - ניסויים שנכ־שלים או שלא מראים יעילות סטטיסטית מובהקת, מהעבר השני - ישנם ניסויים שמופסקים דווקא בגלל ההצלחה, שכבר באמצע המחקר ברור שהתרופה מוציאה חיים ברמה מאוד משמעותית יחסית לתרופה המתחלה. ועוצרים את הניסוי ונותנים את התרופה גם לחולים בקבוצת הביקורת. ממש באחרונה, היה לנו מחקר בתרופה לטרטן, המחקר הצליח וכבר בפאזה שנייה השיגו את המטרה. במקרה כזה, מפסיקים את המחקר, וכל מי שהשתתף ממשיך לקבל את

התרופה".

אגב כך, מצביעה כהן־ארהונסון על תופעה מרתקת: תופעות לוואי שהתגלו בקרב נסיינים - והובילו לפיתוח תרופות אחרות. כך למשל, מינוקסידיל, תרופה שפותחה במקור לטיפול ביתר לחץ דם, גרמה לתופעת לוואי של שי־עור יתר - והפכה לתרופה לעצירת נשירת שיער והתקרחות.

## 'סטארט־אפ ניישן'

בימים אלה התפרסם מחקר של האוניברסיטה העברית, שחושף כי תרופות פסיכיאטריות רבות נבדקו רק על נסיינים גברים, ובאמת הן גורמות לתופעות לוואי ספציפיות בנשים. אם המחקרים מתבססים על משתתפים גברים בלבד, איך ניתן לסמוך על התוצאות?

"האמת היא שזה נכון, רוב האוכלוסיה שמגויסת למחקרים הם גברים. נשים זו אוכלוסיה יותר רגישה ויותר בעייתית מבחינת השתתפות במחקרים. אבל בסופו של יום מה שיקבע אחרי שהתרופה תצא לשוק, הם מחקרי ההמשך - באוכלוסיה הכללית. בדרך כלל, אין הבדלים גדולים בין גברים ונשים מבחינת ההשפעה של תרופות, התגובות די דומות".

מה באשר לילדים, גם בתרופות לגיל הילדות מתבססים על מחקרים ולמבוגרים, במינון נמוך יותר? "ילדים זה סיפור אחר, זו אוכלוסיה רגישה, הרגולציה הרבה יותר נוקשה. תרופות לילדים בודקים על ילדים. צריך כמובן גם את הסכמת ההורים. אבל לא עושים השלכות ממבוגר על ילדים. בדרך כלל, תרופה חדשה נבדקת על נסיינים מבוגרים, אחרי שיש הצלחה עוברים למתבגרים, ואז יורדים בגיל.

"זה תמיד כך, קודם הולכים על הכטוח ואז מרחיבים. גם במחקרים קליניים שהתרופות ליתר לחץ דם, למשל - בוד־קים אותן קודם בחולים קלים, בינוניים ורק אז נעזז ללכת על חולים יותר קשים. בחולים אוניקולוגיים המצב הפוך - קודם ננסה תרופות חדשות על חולים סופניים, ואחרי שהצלחה להוכיח שהתרופה מאריכת חיים - נבדוק אותה על חולים פחות קשים".

למה חברות בינלאומיות מגיעות לנסות את התרופות בישראל?

"ישראל היא 'סטארט־אפ ניישן', יש בה חוקרים מהמ־עלה הראשונה, רופאים ומומחים, מכשור מתקדם, מרכזים רפואיים ברמה גבוהה מאוד. בנוסף, זו מדינה קטנה עם שונות גנטית רבה באוכלוסייה, יש אוכלוסיה מאוד מגוונת. עוד יתרון בקירבה הגיאוגרפית - בתי החולים קרובים יחסית ויכולת ההגעה לכי"ח טובה. בארצות הברית חולים נעלמים לך באמצע המחקר... אדם עובר למדינה אחרת, בלי מחויבות, המחקר יכול להיתקע. פה אין דבר כזה, כולם מכירים את כולם.

"בישראל הם קל יותר לגייס מתנדבים, אנשים אוהבים מחקרים, אוהבים תרופות, מאמינים ברופאים. יש פה המון מחקרים קליניים. המתחרים הגדולים שלנו הם מורח איר־פה, הם יותר זולים".

## אל תעיינו בעלון המצורף

תוך כדי עיסוק בניסויים, נסיינים ותופעות לוואי, הגענו פתאום לתובנה מצמררת. הצטיידתם בטופות אף לטיפול בנולת שצצה עקב מזג האוויר החורפי? לו עיינתם בדקדקנות בעלון התרופה של הטיפות, יתכן שהייתם בוחרים להישאר עם הנולת. שימו לב לתופעות הלוואי הרשומות בעלון: יובש, טשטוש, כאב ראש, נדודי שינה, ויכולה לעצור את הניסוי, טכיקרדיה, הפרעות קצב, קומה.

וזה עוד כלום, לעומת הרשימה המתארכת של תופעות לוואי - ולא מהיכי נדירות - בעלון של אחת האנטוביטיקות הנפוצות ביותר בשימוש לתינוקות ולילדים: הקאות, פריחה, דלקת בכליות, היפראקטיביות, עוויתות, סחרחורת, דלקת כבד, שינוי בצבע הלשון לצהוב, חום או שחור, אנמיה, היפרקניוניה. נקצין את השאלה. אם יצרנית התרופה רושמת

כאזהרה למשתמש, את כל תופעות הלוואי הללו - סימן שהן קרו, לא? אז איך יתכן שלא עצרו את הניסוי הקליני לאלתר? איך תרופה עם כאלה תופעות לוואי מצמררות, מקבלת אישור?

ד"ר אביטל ביר, רכות ועדת הלסינקי ברשות המח־קר, מרכז רפואי רבין, בעבר מתאמת מחקרים קליניים ומובילת צוות מתאמות במרכז דוידוף, משיבה: "לא כל תופעת לוואי שמופיעה, גורמת לעצירת הניסוי. במחקר קליני קורים דברים, יש תופעות לוואי, אבל הכל מנוטר ומתועד. גם אם קורה משהו שלא יודעים אם הוא קשור לניסוי, בודקים את זה.

"כשמוטפל נופל, השאלה אם זה קרה בגלל שהוא טובל מסתרחרות, או בגלל התרופה. אם יש חשד - לא ייקחו סיכון. הכל מתועד והוועדה מחליטה. תרופות מקבלות אישור למרות שידוע שיש להן תופעות לוואי, ואנשים לוקחים אותן למרות התופעות. זה עניין של מחיר, רווח מול סיכון.

"מתי עוצרים את הניסוי? כאשר יש סיכון, כמובן. או כאשר מטופלים מפתחים תופעות לוואי שלא ניתן להת־מודד איתן. למשל, ניסוי בתרופות לטרטן שעושות פצעים קשים כפה והטופלים לא מסוגלים לאכול. התרופה אולי טובה, אבל אם היא גורמת לתופעות כאלו נסבלות, צריך לבדוק את מידת הכדאיות. לא מספיק שהיא מאריכה חיים, צריך לבדוק מה איכות החיים איתה - כי אם חולים סובלים בגללה, לא תהיה היענות לקחת אותה. לפעמים התרופה יעילה אבל יש קושי במתן התרופה, למשל - צריך להזריק אותה בתדירות גבוהה".

(במאמר מוסגר נדגיש: השימוש בטיפות אף, כמו גם באנטיביוטיקה, נחשב בטוח לחלוטין, והתופעות שתוארו - נדירות ביותר. הצבנו שאלה מופרכת במתכוון, על מנת לחדד את התשובה.)

## כשהניסוי מופסק לפתע

מחקרי פאזה ראשונה, מסבירה ביר, לא מתנהלים ככל מרכז רפואי. "זהו ניסוי מאוד ראשוני, ברמת סיכון גבוהה יחסית, שמתבצע רק ביחידות מיוחדות. מנטרים את המטרד פלים 24 שעות ביממה, עם רופאים וצידר החייאה שמוכנים לכל תרחיש. לשלב הזה מגייסים בדרך כלל 80-60 איש, אבל לא כולם בבת־אחת. מתחילים עם בודדים, ולוקחים מרווחי זמן בין אחד לשני, כדי להיות יותר בטוחים.

ב־2016 היה מחקר בתרופה נויירולוגית, גייסו שישה אנשים לפאזה ראשונה, כמה מתוכם אושפזו ואחד נפטר! זה היה מקרה חריג. אבל הטעות הייתה שגייסו בבת־אחת את כל השישה. לרוב, המחקר נעשה בוזהירות רבה, החולים מנוטרים, אין משחקים - הכל נעשה לפי הספר, כל האפציי נרשם ומתועד... הרמה כל כך גבוהה כך שהניסוי באמת בטוח. ובכל זאת... הנה, הניסוי של ג'ונסון אנד ג'ונסון - אחרי 60 אלף איש, התגלתה תופעת לוואי נויירולוגית באדם אחד מבין המשתתפים, והניסוי הופסק! הם לא פרסמו מה בדיוק קרה, אבל זה לא דבר נדיר. כבר היו מחקרים קליניים בחיסונים, שבהם התגלו תופעות לוואי נויירולוגיות והניסוי הופסק. תופעת לוואי נויירולוגית זה אומר בעיה חמורה כמו שיתוק ופגיעה במערכת העצבים המרכזית.

השאלה היא, האם אפשר לסמוך על החברה שתפסיק את הניסוי אחרי שהשקי־עב בה הון...

"בכל ניסוי של תרופה או חיסון, יש ועדת בטחיות חיצונית שמלווה את הניסוי. אין לה אינטרס כלכלי או עסקי, היא נועדה לבחון את הבטיחות, ויכולה לעצור את הניסוי או להפך, להאיץ אותו אם מתקבלות תוצאות טובות מהצפוי. תוצאות כאלה אומרות שהגעתם למידת בטחיות מספיקה ואפשר להמשיך הלאה.

"לפעמים כוואב הלב, חברות משקיעות תקציבי עתק במסמכתמים במיליאודי דולר, מגייסם עד לפאזה אחרונה ואחרי כל זה מגלים שרמת היעילות לא מאוד גבוהה, ונאלצים להפסיק את המחקר - לא בגלל חוסר בטחיות אלא בגלל חוסר כדאיות כלכלית.

לפעמים מתוך 20 פטנטים של חברה, רק אחד עובר



במסגרתו הוכשרו עשרות נשים חרדיות כמתאמות מחקר קליני - מקצוע שאינו מצריך תואר אקדמי.

"יש כיום מחסור גדול בבתי החולים במתאמות מחקר. היתרון לקהילה, מעבר לשילוב נשים חרדיות בנות 40 פלוס בעבודה טובה ומתאימה כמקור פרנסה הולם, יש יתרון גדול בפתיחת תחום המחקר הקליני לקהילה החרדית. חולי סרטן שעברו טיפולים שלא עזרו, יכולים להשתתף במחקר בתרופה חדשה. מחקרים רפואיים עשויים להיות המוצא האחרון עבור חולה כזה. להיות נסיין בפאזה שלישית זה כבר לא מסוכן, כי המחקר עבר את שלבי הבטיחות העיקריים. הציבור החרדי לא חשף למידע, מתאמות מחקר חרדיות יוצרות את המודעות והקשר עם הקהילה".

## כשל'נסיין' נאמס באמצע הניסוי

לא 'עובדים' בנסיינות, מסתבר. המתנדבים מתוגמלים בדרך כלל, בסכומים שבין עשרות בודדות למאות שקלים. נודה על האמת: זרעי הפקפוק נבטו במוחנו זה מכבר, לנוכח מחקרי תזונה קשוחים שנוחתים על שלחנונו. משהו וידא שהנסיינים במחקר שמשווה בין דיאטות, שמרו על מכסת הקלוריות המותרת ולא כיבדו את עצמם באין רואים

### קח זריקת ניסוי, קבל 'מתנה'

לא חוששים מתופעות לוואי? מחקר רפואי הוא האופציה הכמעט אחרונה שלכם? מוכנים לטרוד ואולי קצת לסבול בעבור סקרנות מדעית והחזר הוצאות? אלה האנשים שנמנים על אוכלוסיית הנסיינים. מתנדבים חולים, יוכלו לקבל טיפול חדש המוצע חנים במסגרת המחקר. משתתפים בריאים יוכלו לתרום לאנושות, ולעיתים גם להרוויח כסף (לא "תשלום" אלא תגמול כספי על המאמץ והחזר הוצאות) עבור ההשתתפות.

את מודעות הגיוס לאיתור נסיינים, לא תמצאו ב"תד נאמן" או בעיתונים אחרים. חוקרים ראשיים בבתי חולים, מכונים, גופי מחקר, סטארט־אפים וחברות תרופות, ציוד רפואי וביוטכנולוגיה, נעזרים בפלטפורמות שונות כדי לנסות לגייס משתתפים פוטנציאליים, בעיקר בקבוצות או לוחות מודעות לסטודנטים אבל לא רק. אחד הלוחות המובילים הוא של חברת R4you (או Research for you) שמגדירה את עצמה כ"לוח מודעות מחקר", מציעה לכל המעוניין ניסויים במגוון קטגוריות: רפואה, דיאטה תזונה, פרסום, טכנולוגיה, תינוקות, פסיכולוגיה ופסיכותרפיה.

או באיזה ניסוי תחפצו להשתתף? ליקטנו עבורכם מקבץ אקראי של מודעות־דרושים מסוכותרפה. בטיפול חנים לדיכאון? יחידת המחקר במרכז לבריאות הנפש באר יעקב מחפשת מתנדבים לניסוי בטכנולוגיית בריקה מתקדמת לא פולשנית שפותחה במרכז. לגודל מפח הנפש, אין תשלום. המשתתפים במחקר יזכו לתמורה: טיפול עם מעקב צמוד. לתרום ולהיתרם מניסוי למניעת נפילות בקשישים: מבוגרים בריאים (85-65) שמוכנים להשתתף בניסוי בנירוי חשמלי לשיפור ביצועים נגון הליכה, מוזמנים למחלקה הנויירולוגית באיכילוב. הנבדקים יקבלו בתמורה תגמול כספי ודו"ח ביצועים. גובה התגמול לא צוין.

משתלם לקחת ריטלין: במכון הלר בתל השומר מחפשים מתנדבים בריאים, בגילאי 25-18, שסובלים מהפרעת קשב וריכוז ונטילים ריטלין. מטרת המחקר לבדוק את השפעת הריטלין על יכולת ביצוע מאמצים פיזיים וסבילות לחום. מה צריך לעשות? להגיע ל־5 מפגשים בבית החולים ולעבור בדיקות, הליכה על הליכון לפני ואחרי וכיוצא באלה. התמורה: 1,500 ש"ח. מה רע. לעומת זאת, בניסוי הבא מוצע: תשלום של 45 ש"ח עבור משחק מחשב קליל: למעברת למידה ושפה באוניברסיטת חיפה דרושים מתנדבים בריאים לניסוי בחקר למידה ושפה. בניסוי התבקשו לבצע מטלה פשוטה במשך כחצי שעה במחשב. חובה: יד מימן דומיננטית, וללא שפת אם שנייה.

חולמים לקבל חנים ערשית מגע מולטי־פוקלית מותאמות אישית? מחלקת אופטומטריה באוניברסיטת בר אילן מחפשת מתנדבים בריאים לבדיקת עדשות מתקדמות של חניטה. מובטח שירות. התמורה: מוצר. גם את הבדיקה הזאת ניתן לקבל בחינם: למעבדת המאמץ בבית החולים פוריה דרושים מתנדבים בריאים למבחן מאמץ "על מרבי" לאימות ערכי צריכת חמצן במבוגרים עם וללא השמנת יתר. אם אתם בריאים בגילאי 45-20 ולא מבצעים כמעט פעילות גופנית, אתם מוזמנים לניסוי. "נצלנו את ההזדמנות וקבלו בריקה יקרה בחינם", ממליץ עוזר המחקר. תמורה? ללא.

ולמה לא תנסו טיפול במערכת לטיפול בעין עצלה בילדים? חברת נובה־סייט מחפשת מתנדבים למחקר שמתקיים בכמה מרכזים רפואיים בארץ. דרושים - ילדים בגילאי 4-8 הסובלים מעין עצלה. ההשתתפות במחקר הינה ללא תשלום. התמורה: טיפול. מרגישים שהקורונה מייאמת על שפיוחכם? אוניברסיטת חיפה מחפשת מתנדבים לניסוי הבוחן את ההשפעה של הקורונה על הבריאות הנפשית. ההשתתפות ללא כרוכה במאמץ גדול - שריך רק למלא שאלון. התמורה: הגרלה לתקבל תלוש לרנצ' (בצאת הקורונה). והנה ניסוי מיוחד למעשנים: מכללת עמק יזרעאל - מחלקת פסיכוביולוגיה מגייסת מתנדבים בריאים בגילאי 18-40 באזור הצפון בלבד, למחקר שבודק את יחסי הגומלין בין שינה ועישון. מה נדרש מהנסיין? בדיקות נשיפה, שאלונים, הגעה של נסין לבדיקת שינה, דגימות לבדיקות מעבדה. מה מקבלים? ניטור שינה, בדיקה יקרה של המיקרוביום (חיידקי מעיים) ועד 600 ש"ח.

מחקר שינה באיכילוב בקרב אזרחים ותיקים, בריאים וללא הפרעות שינה. מה נדרש? בעיקר, שינה שמודת־אלקטרודות בחדר שינה מרווח במעבדה, ועוד כמה מטלות. מה מקבלים? "בנוסף לתמורה למדע, תמנה של גלי המוח שלכם ושל מבנה המוח שלכם, תקבלו תמורה כספית על סך 250 שקל". חולי סוכרת הסובלים מהפרעות תחושה מוזמנים להשתתף בניסוי רפואי במעבדה לנוירופיזיולוגיה קלינית ברמב"ם. התמורה: כספית (לא צוין סכום). לניסוי על זיהוי אוטומטי של לחץ בנהיגה: חברת Moodify מחפשת מתנדבים בריאים לניסוי במערכת מזהה רגשות ע"י מצלמה ומד דופק. משך הניסוי כחצי שעה. כל נבדק יקבל 100 ש"ח לכיסוי הוצאותיו.


<sup>[1]</sup> כ"ו בחשוון תשפ"א (13 בנובמבר 2020) ג'עיון/450 |תד השבוע 21



בבורקס פריך או בעוגת קצפת?

איך מוודאים שהנסיינים מציייתים לכוללים?

“זו אכן תופעה שמתמודדים איתה. יש כל מיני שיטות לוודא שהמשתתפים עושים מה שהם אמורים לעשות. קודם כל, מחתימים אותם על הסכם, מעין חוזה. הם מקבלים הדרכה, מתבקשים למלא יומנים ושאלונים, לדווח על כל תופעה חריגה. בחלק מהמחקרים, כשהנבדק מגיע לביקורת במרפאה עושים לו בדיקת דם שיכולה להעיד על הריכוז של החומר בדם. נבדקים מתבקשים להביא איתם את מה שנשאר מהתרופה - ומתאמות מחקר יושבות וסופרות ומחשבות כמה כדורים האיש היה אמור לקחת וכמה החזיר. יש הקפדה גדולה, ברור, על זה קם ונופל מחקר. אחרת איך נוכיח יעילות ובטיחות?!”

מה קורה אם נסיין מחליט שנמאס לו והוא רוצה להפסיק באמצע?

“הוא יכול להפסיק בכל רגע! ואפילו אינו חייב לתת הסברים. כמובן עוזה לא רצוי ויכול לפגוע במחקר, אבל זו זכותו המלאה. אנוחנו משתדלים לא להגיע למצב כזה - אם עושים את הליך הסכמה בצורה תקינה, ומוודאים שהמתנדב מודע לכל מה שכרוך במחקר, לא נגיע למצב הזה. בדרך כלל מי שמתחייב לוקח אחריות.

”יש משתתפים שהניסוי מכביד עליהם, או שהמחלה שלהם מתקדמת. הם נאלצים לפרוש מהמחקר כי הם כבר לא מתאימים לקריטריונים. זה קורה הרבה וזה עצוב...”

ובמקרה ההפוך? כשמצב החולה משתפר פלאים?

“זו נקודה מרתקת. במקרים רבים, הניסוי הוא בתרופה חדשה לעומת הסטנדרט הטיפולי הרגיל (קבוצת הביקורת), כי אסור להשאיר חולים ללא טיפול. ואז מה שקורה, הניסוי הוא הרי בסמיכות ופולה - גם החולים וגם המטפלים לא יודעים מי קיבל את תרופת המחקר ומי מטופל בתרופה הקיימת.

לפעמינן הנסיינים 'מנחשים' - אם הם חווים תופעות לוואי חדשות הם מסיקים שקיבלו את התרופה החדשה, ואם אלה תופעות הלוואי המוכרות - זו התרופה הרגילה...”

מחקר, היו לי מטופלים שליוויתי והייתי בטוחה שאני יודעת וני מהם מקבל את תרופת המחקר - ובסופו של דבר בסיום המחקר התברר ההפך... לפלצבו (טיפול סרק) יש אפקט ירוע, לכן אף פעם לא מסיקים מניסוי אחד. הניסויים מקיפים אלפי משתתפים בכל העולם, ורק לאחר שמרכזים את כל התוצאות אפשר להסיק מסקנות.

”מניי פעם, יש תרופות שההשפעה שלהן היא מאוד דרמטית ומורגשת כבר במהלך המחקר. תרופת הקיטרוידה היא אחת מהן. בניסויים בתרופה, בסוגי סרטן שונים, ראינו שיפור מיידי ומרשים. מטופלים נלחמו להיכנס למחקר כי זו תרופה מאוד יקרה”.