


Accessing unproven interventions in the COVID-19 pandemic: discussion on the ethics of 'compassionate therapies' in times of catastrophic pandemics

Shlomit Zuckerman ¹, Yaron Barlavie,^{2,3} Yaron Niv,^{4,5} Dana Arad,^{6,7} Shaul Lev⁸

אתיקה של טיפול חמלה בזמן מגיפה

ד"ר שלומית צוקרמן עו"ד

כנס הוקרה לאחיות טיפול נמרץ

מלון דניאל הרצליה

דצמבר 2021

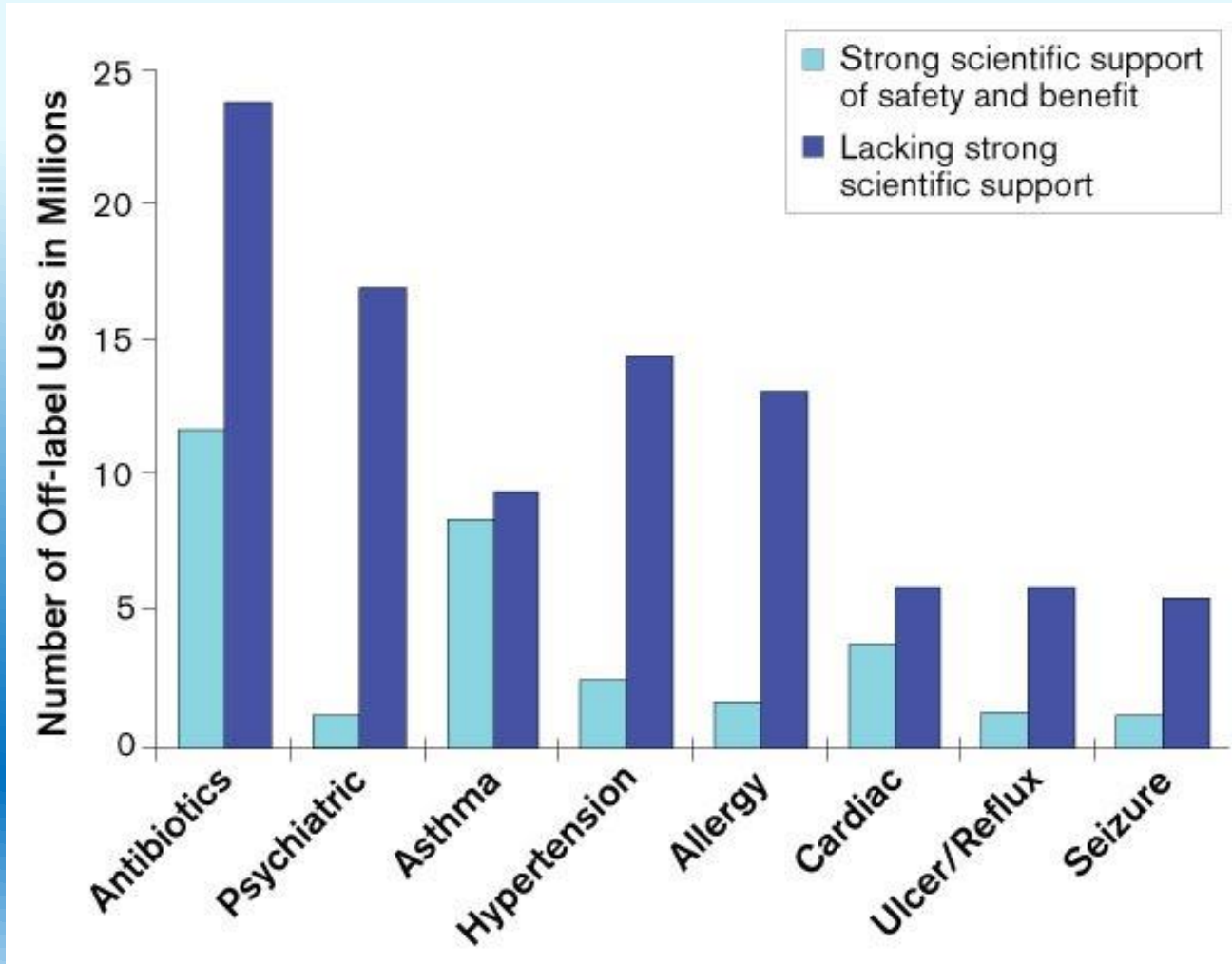
הגדרה של טיפול מחוץ להתוויה (OFF-LABEL USE)

Repurposed, unregistered, experimental, unproven, untested (in humans/animals), of a trial/investigational drug

2

Unregistered intervention
(Calain 2016)

כמה זה נפוץ ?



<http://news.stanford.edu/news/2008/april9/med-offlabel-040908.html>

Randall, 2006

**בשימוש קליני בשגרה, השימוש בתרופות מחוץ
להתוויה נפוץ ביותר במספר דיסציפלינות:**

- טיפול נמרץ (Lat et al. 2011)
- רפואת ילדים (Nir-Neuman et al. 2018,)
Gore et al. 2017)
- אונקולוגיה (Saiyed et al. 2017)

שימוש ללא התוויה בתרופות כאב-מצב בעולם



The EU

אין חקיקה נגד שימוש בתרופות ללא התוויה ואין הצהרה שמגבילה שימוש בתרופות להתוויה הרשומה



U.K.

יש צורך בבסיס עובדתי וניסיון שמראה יעילות ובטיחות לפני שימוש ללא התוויה

שימוש ללא התוויה בתרופות כאב-מצב בעולם



Canada

שיקול דעת הרופא המטפל



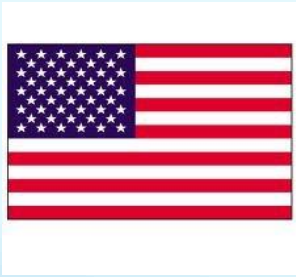
Australia

שלוש קטגוריות: ראיות איכותיות, טיפול במסגרת פרוטוקול מחקר, שימוש ייחודי לאור נסיבות מטופל

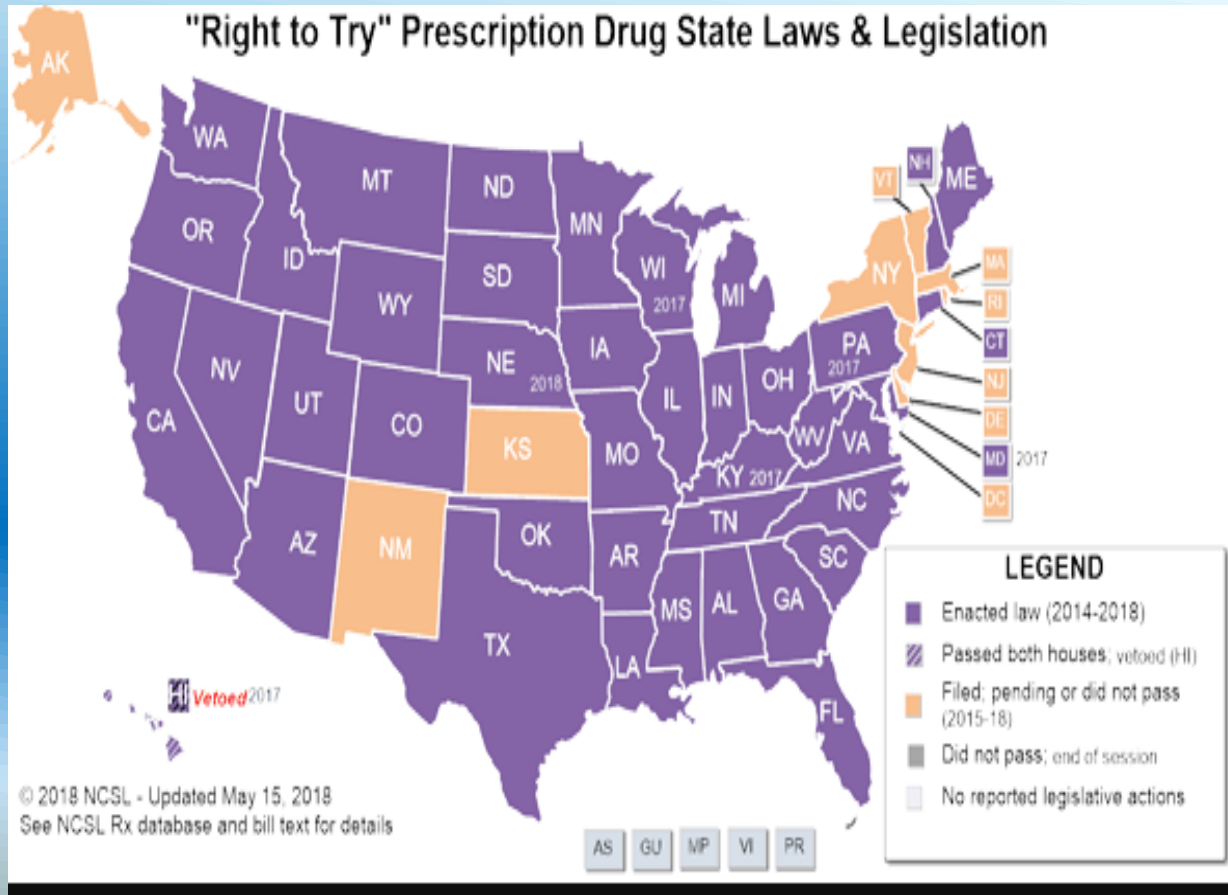


Japan

ללא הנחיה מיוחדת



ומה קורה בארצות הברית?



▶ אין מדיניות שמגבילה שימוש בתרופות ללא התוויה, צריך להפעיל שיקול דעת וצריך הסכמה מדעת

▶ לאור תהליך אישור FDA ארוך ומסורבל 37 מדינות החליטו לזרז אישור תרופות (Fountzillas et al. 2018)

▶ ב 2018 הועבר ע"י הקונגרס 'Right to Try' bill שמאפשר לחולים סופניים לקבל תרופות נסיוניות ללא תהליך האישור של FDA

קריטריונים לבחירת רשימת תרופות לשימוש באסון(האם פנדמיה היא אסון?)

התרופה עם יעילות מוכחת לתוצאות רפואיות
רלבנטיות ופרופיל בטיחות ראוי, יש ראיות
תומכות לפתרון בעיות הבריאות לפי המתודולוגיה
של ארגון הבריאות העולמי

Pan American Health Organization(Regional office of WHO) 2012

WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS



Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)

55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)

59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008

64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

9th July 2018

Policy Types

Declaration

Archived Versions

» DoH-Jun1964

» DoH-Oct1975

» DoH-Oct1983

» DoH-Sept1989

» DoH-Oct1996

הצהרת
הלסינקי
:(2018)
עקרונות
אתיים
למחקר
רפואי בבני
אדם

UNPROVEN INTERVENTIONS IN CLINICAL PRACTICE- ARTICLE 37

בטיפול במטופל יחיד, כאשר לא קיים טיפול מוכח
או טיפולים ידועים לא היו יעילים, הרופא לאחר
ייעוץ מומחה והסכמה מדעת מהמטופל או נציגו
יכול להשתמש בתרופה הלא-מוכחת אם לפי שיקול
דעתו היא מציעה תקווה להצלת חיים, שיפור
בריאות והקלת סבל

Compassionate
care

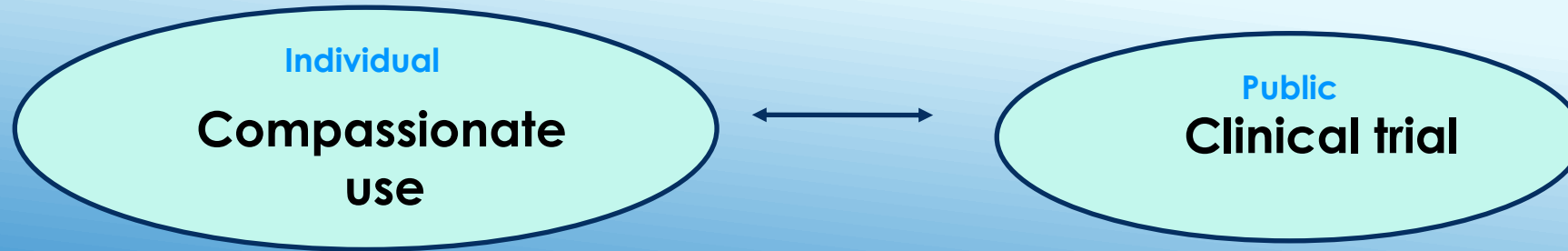
UNPROVEN INTERVENTIONS IN CLINICAL PRACTICE- ARTICLE 37

▶ לאחר השימוש התרופה צריכה להיכנס
למחקר שמטרתו להעריך בטיחות
ויעילות

▶ בכל המקרים יש לתעד אינפורמציה
חדשה וכשיש לכך מקום להתפרסם
ולהפוך פומבית

ניסוי קליני

UNPROVEN INTERVENTION (DOH 2018, CLAUSE 37)



כאשר ההתערבות הלא מוכחת מוגבלת, אין סטנדרט טיפול ושיעור תמותה גבוה (אבולה באפריקה, קורונה) איזו דרך יותר נכונה?

טיפול חמלה לפי סעיף 29ג לפקודת הרוקחים

פקודת הרוקחים, סעיף 29ג':

- רופא צריך למלא טופס להסביר מה רוצה לעשות
- לספק סימוכין מהספרות
- לקבל אישור של רוקח אחראי(בית חולים)
- הסכמה מדעת של חולה.

- כמו כן לפי חוק זכויות החולה סעיף 12- כל טיפול בעל אופי חדשני צריך הסכמה מדעת ספציפית. גם עם התוויה, ועל אחת כמה וכמה מחוץ להצוויה

More than 1,700 COVID-19 Clinical Trials Registered Worldwide

ניסויים קליניים



- The United States leads the way with more than 300 trials under way.
- The majority of current clinical studies are focused on anti-malarial drugs, including hydroxychloroquine, which represent 20% of all studies.

שיקולים אתיים נגד RCT ובעד טיפול חמלה במהלך התפרצות מגיפה

▶ כאשר טיפול קונבנציונלי לא יעיל ואחוזי תמותה הם גבוהים ראוי לברר האם לטיפול הניסיוני יש יתרון בהישרדות

▶ שיקול פרקטי: קשה להקפיד על רנדומיזציה כאשר לא ניתן לשלוט בתנאים

▶ תהליכי הסכמה מדעת בעייתיים

▶ שימוש במחקר ללא-פלצבו לבחינת תרופה ניסיונית יכולה לסייע לבנות אמון במחקר ולעודד מטופלים לפנות לקבלת טיפול רפואי

שיקולים אתיים בעד RCT במהלך התפרצות מגיפה

- ▶ אם לא נעשית רנדומיזציה ואין קבוצת ביקורת בניסוי הדבר יחליש את הבסיס העובדתי וזה לא מכבד משתתפי מחקר
- ▶ הסיכוי לנזק בתרופה ניסיונית גדול
- ▶ איך ניתן לקבל הסכמה מדעת לתרופה שטרם נוסתה בניסוי phase 1 לא רנדומלי?
- ▶ RCT הוא הדרך הטובה ביותר ליצור בסיס עובדתי עם מיעוט משאבי מחקר בחלון זמן קצר

מה קרה בפועל עם עליית מספר החולים?

- ▶ הוגדרו אגפי בית חולים בהם אושפזו חולי קורונה וטופלו ללא קשר לחומרת המחלה
- ▶ לא היו בתחילה הנחיות של משרד הבריאות לגבי סטנדרט טיפול
- ▶ האטיולוגיה של המחלה היתה לא ידועה
- ▶ רופאים טיפלו המטופלים לאור תפישתם, הדיסציפלינה שלהם ונסיונם האישי (ט.נ.- טיפול חמלה, זיהומולוגים ואפידימיולוגים- הפחתת תחלואה ועידוד מחקרים קליניים להוכחת יעילות ובטיחות)



**שימוש מחוץ להתוויה מבוסס על נסיבות ומצב המטופל
ללא בסיס ראיתי או מחקר המשכי**

לאור הבלגן הנוגע לטיפול השאלה כיצד להסדיר ולנטר
טיפולים מחוץ להתוויה לחולי קורונה הפכה יותר ויותר
קריטית!

בהמשך פורסמו הנחיות משרד הבריאות

הגדרה לפי חומרת המחלה

המלצות לטיפול לפי חומרת

המחלה

עדיין אין דטהבייס ורישום חולים

וטיפולים

מחקרים קליניים גם לא מרוכזים

בדטהבייס(למעט רישומים

מקומיים בבתי חולים)

מצב המטופל	הגדרת המצב
ללא תסמינים	קיימת תוצאת PCR חיובית ל-COVID-19 ללא סימפטומים.
קל	קיימת תוצאת PCR חיובית ל-COVID-19 עם סימפטומים של מחלה ויראלית קלה כדוגמת חום, שיעול, חולשה, אובדן טעם וריח וכדומה. החולה ללא קוצר נשימה וללא פתולוגיה בצילום החזה.
בינוני	אבחנה קלינית או רנטגנית של COVID-19 Pneumonia עם סטורציה מעל 94% באוויר החדר.
קשה	COVID-19 ואחד מהקריטריונים הבאים: 1. קצב נשימות מעל 30 לדקה. 2. רווית חמצן בדם 93% ומטה באוויר החדר*. 3. יחס PaO2/FiO2 נמוך מ-300.
מונשם/קריטי	1. חולה הסובל מאי ספיקה נשימתית חזקה לתמיכה הנשמה פולשנית או לא פולשנית 2. פגיעה קשה בתפקוד מערכת: הלב, פגיעה לבבית, פגיעה כבדית, פגיעה כלייתית.

המלצות לניטור וטיפול בחולי COVID-19



המלצות לטיפול לפי חומרת מחלה

המלצות לטיפול תרופתי בחולים במחלה בדרגת חומרה קשה ובני

המלצות לטיפול תרופתי:

ראה נספח ב' לפירוט לגבי כל אחת מהתרופות המצויות בטבלה.

שם התרופה	המלצה טיפולית	הערות
Dexamethasone	A – מומלץ	בחולים הנזקקים לחמצן או להנשמה. במינון - 6 מ"ג ליום למשך 10 ימים או עד לסיום אשפוז במחלקת קורונה (המוקדם מביניהם) ⁵ .
Remdesivir	A – מומלץ	A – מומלץ בחולים קשים הנזקקים לחמצן. מנת העמסה של 200 מ"ג ולאחר מכן 100 מ"ג ליום למשך סה"כ חמישה ימים או עד לסיום אשפוז במחלקת קורונה (המוקדם מביניהם) ⁵ . ככל הניתן כתלות בזמינות הטיפול ואישורו על ידי חטיבת הרפואה.
Remdesivir	B – אפשרי- נדרש	היעילות בחולים מונשמים או המטופלים ב-ECMO לא הוכחה. ⁵
Tocilizumab (IL-6 antagonist)	B – אפשרי- נדרש מחקר נוסף לוודוא יעילותו	
Anakinra (IL-1 Antagonist)		
עירוי פלסמה של מחלימים ועירוי נוגדנים לגניף		
Favipiravir ^{17,18}		
עירוי פלסמה של מחלימים ועירוי נוגדנים לגניף: אין משימוש המלצה לשימוש או הימנעות		ישנה עליה בשכיחות הארכת QTc, ועליה באנזימי כבד ³ .
ויטמין C, D, אבץ		
Chloroquine and Hydroxychloroquine	C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.	
Protease Inhibitors	C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.	
Kaletra		
Tyrosine Kinase Inhibitors ²⁰		
עירוי IVIG		
תאי אב מזנכימליים		
אזיתרומיצין		
טיפול אנטי-חיידקי אמפירי		

שם התרופה	המלצה טיפולית	הערות
Remdesivir	A – מומלץ	בחולה הזקוק לטיפול בחמצן ⁵ . ככל הניתן כתלות בזמינות הטיפול ואישורו על ידי חטיבת הרפואה. מנת העמסה של 200 מ"ג ולאחר מכן 100 מ"ג ליום למשך סה"כ חמישה ימים או עד לשחרור מבית החולים
Dexamethasone	B – אפשרי- נדרש מחקר נוסף לוודוא יעילותו	במטופלים בהם יש עליה משמעותית של סמני דלקת, במחקר Recovery בתת קבוצת החולים ללא צורך בחמצן לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטי לשיפור או להחמרה במחלה ¹⁶ . במינון - 6 מ"ג ליום למשך 10 ימים או עד לסיום אשפוז במחלקת קורונה (המוקדם מביניהם).
עירוי פלסמה של מחלימים ועירוי נוגדנים לגניף	C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.	
Favipiravir ^{17,18}		
Chloroquine and Hydroxychloroquine	C – שימוש מותר רק במסגרת מחקרית, ככל הנראה אינו מועיל- אך קיים מקום למחקר נוסף.	
Protease Inhibitors		
Tyrosine Kinase Inhibitors ²⁰		
עירוי IVIG		
תאי אב מזנכימליים		
אזיתרומיצין		
טיפול אנטי-חיידקי אמפירי		

נוגדי קרישה: מומלצים לשימוש בהתוויות המקובלות ללא קשר ל- COVID. יש לשקול מתן בהתוויה קלה יותר בהשוואה לעשייה הקלינית הרגילה (ראה התייחסות נפרדת בתת-פרק).

איך ראו רופאים בישראל את סטנדרט הטיפול בגלים הראשוניים?

צריך הבנה טובה יותר של
מה קורה

לגבי אנטיקואגולנטים-
המדיניות לא ברורה צריך
מחקר קליני

מתי מתחיל ומתי נגמר סטנדרט
הטיפול של משבר?

הישועה לא תבוא מטיפול
ברמדסיביר

צריך שילוב של תרופות-
אף תרופה אחת לא תועיל

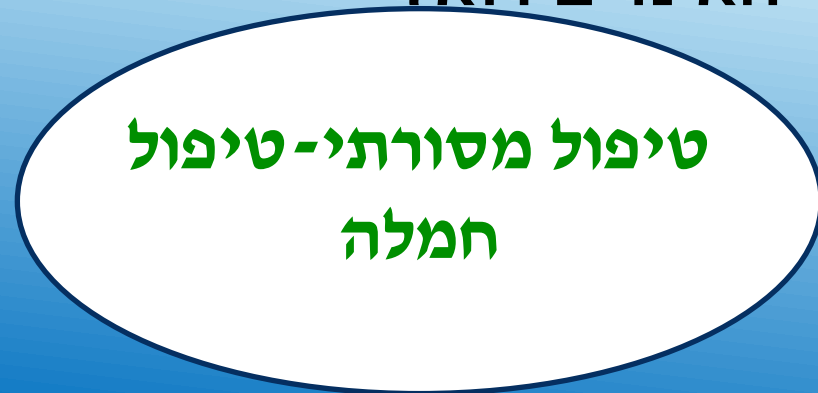
צריך מחקרים קליניים
יסודיים עם זרוע של פלצבו
מבוססת ספרות!

התרופות שמתחקות להיות
טיפול חמלה לא עושות טוב
למטופלים

מנגנוני שימוש בתרופות מחוץ להתוויה בעולם

טיפול קליני בחולה
האינדיבידואלי

בריאות הציבור



האישור המסורתי לתרופה:
הבטחת איכות ויעילות



ACCESS

The Ebola clinical trials: a precedent for research ethics in disasters

Philippe Calain

ence to
research Unit on
Stakes and
PIU, Médecins
, Rue de
1211 Geneva
d; philippe.
a.msf.org

February 2016
y 2016
August 2016

ABSTRACT

The West African Ebola epidemic has set in motion a collective endeavour to conduct accelerated clinical trials, testing unproven but potentially lifesaving interventions in the course of a major public health crisis. This unprecedented effort was supported by the recommendations of an ad hoc ethics panel convened in August 2014 by the WHO. By considering why and on what conditions the exceptional circumstances of the Ebola epidemic justified the use of unproven interventions, the panel's recommendations have challenged conventional thinking about therapeutic development and clinical research ethics. At the same time, unanswered ethical questions have emerged, in particular: (i) the specification of exceptional circumstances, (ii) the specification of unproven interventions, (iii) the goals of interventional research in terms of individual versus collective interests, (iv) the place of adaptive trial designs and (v) the exact meaning of compassionate use with unapproved interventions.

particular attention on anticipatory measures (advance model protocols), alternative cons

מטריקס סיכון-תועלת:

לפי מודל MEURI שפותח לאור התפרצות האבולה ב 2014 ע"י ארגון הבריאות העולמי מומלץ לקבל יותר חוסר וודאות לגבי יעילות אם הטוקסיקה של התרופה נמוכה יותר או ידועה להיות סבירה ולקבל יותר סיכון לטוקסיקה אם מידע קליני נרחב מראה יעילות

MEURI: Monitored Emergency Use of Unregistered and Experimental Interventions

הפרוטוקול של MEURI

Development of the MEURI protocol: The intervention must be proposed as a protocol that, at the minimum, must include the following:

- a) background,
- b) scientific justification on the basis of the recommendations of a scientific committee,
- c) objectives,
- d) population to be offered the intervention,
- e) risks and potential benefits,
- f) scientific data to be collected that may provide information on the intervention's safety and efficacy,
- g) plan to offer the intervention to patients,
- h) informed consent documents and details about the process,
- i) data sharing plan,
- j) measures to protect confidentiality.

The protocol must also indicate the planned timeframe for offering the intervention under MEURI and presenting it to be evaluated as part of a research protocol (ideally a randomized clinical trial).

Remdesivir, Hydrochloroquin, convalescent plasma,
regeneron, steroids, IL-6

COVID-19

Emergency Use of Unproven Interventions Outside of F
Ethics Guidance for the COVID-19 Pandemic

No proven effective
treatment exists

Not possible to initiate
clinical trials
immediately

Data providing
preliminary support of
intervention efficacy
and safety & favorable
risk benefit analysis

Country authorities and
qualified ethics com.
Approved

Adequate resources to
minimized risk
available

Informed consent
obtained

**Remdesivir,
Hydrochloroquin,
convulascent
plasma,
regeneron,
steroids, IL-6**

Emergency use
monitored and results
documented and
shared in timely
manner

**לקורונה - התחילו
בשנה וחצי
הראשונות כ-200
מחקרים קליניים
מרביתם לא
הושלמו**

Dynamic MEURI



Frequently
reevaluate efficacy
and safety following
a PDSA protocol

No proven effective
treatment exists

Not possible to initiate
clinical trials
immediately

Data providing
preliminary support of
intervention efficacy
and safety & favorable
risk benefit analysis

Country authorities and
qualified ethics com.
Approved

Adequate resources to
minimized risk available

Informed consent
obtained

Emergency use
monitored and results
documented and
shared in timely manner



מסקנה

- ▶ במקרה של מחלה מהירה ומידבקת מאד כמו אבולה וקורונה שימוש חמלה של תרופות מחוץ להתוויה מקובל מבחינה אתית ע"י הנחיות בינלאומיות ובארץ
- ▶ גם בפרקטיקה הוא מקובל ע"י רופאים ואנשי בריאות הציבור
- ▶ הנחיות לגבי מחקרים קליניים בנסיבות כאלה שנויות במחלוקת וכך גם המבנה הנכון לעריכתם
- ▶ מחקרים קליניים דחופים נערכו מתחילת ימי המגיפה בסין ובעולם ורבים לא הושלמו- הא סראוי מבחינה אתית?

מסקנה

- ▶ **כאלטרנטיבה, בשלבים מוקדמים של תגובה למגיפה כאשר התשתית למחקרים קליניים לקויה או אם מתפתחים וריאנטים עמידים ומתפשטים במהירות אנו מציעים שימוש במודל MEURI שהוצע ע"י WHO למקרי חירום בבריאות הציבור**
- ▶ **ממליצים להוסיף למוד לגם את מנגנון PDSA שיאפשר ניטור ניתוח והערכה מחדש של הטיפול התרופתי ויאפשר אישור שימוש חירום מחזורי ותכנון גודל המדגם לניסויים עתידיים (שיגביר כוחו הסטטיסטי)**
- ▶ **המנגנון כבר נוסה בסין לנהל חולי קורונה קשים ע"י צוותי טיפול נמרץ ויכול לשמש כלי טוב להתאמה והטמעה של תוצאות בפרקטיקה קלינית**

חובת חיסון ילדים

1. בהתחשב בהצלחת מבצע החיסונים לבוגרים שהביא לדעיכת המחלה בישראל, המחקרים על התועלת שבחינוך לעומת חיוב התחסנות טרום תקופת הקורונה והנתונים העדכניים של CDC שהוצגו כאן עשויה להימצא הצדקה למתן המלצה בלבד בשלב זה לחיסון מתבגרים ולהמתנה טרם קבלת החלטה על חובת חיסון גורפת למתבגרים, למעט אלו שהוריהם או הם עצמם מצויים בסיכון גבוה למחלה קשה.

2. על רשויות בריאות הציבור ליידע את ציבור ההורים והמתבגרים על הסיכונים האפשריים ועל חוסר הוודאות ככל שנותרה לגבי השלכות ההתחסנות ואי-ההתחסנות.

3. על המטפלים ואנשי בריאות הציבור בקהילה לשוחח עם המתבגרים והוריהם הפונים אליהם וכן ליזום קמפיין באמצעי התקשורת שידון ביעילות החיסונים וגם בסיכונים בהם, כולל נושא פגות התוקף של החיסונים הקיימים שמטריד הורים רבים.

יש להדגיש גם חוסר הודאות לגבי השלכות ארוכות הטווח של החיסון ולהבטיח שכל עדכון עתידי שעולה מהמידע ההולך ומצטבר בנושא זה בארץ ובעולם ידווח לציבור.

4. לאחר מסירת המידע הקיים העדכני יש לאפשר להורים ולמתבגרים לקבל החלטה מדעת כמקובל בכל פרוצדורה אחרת המוצעת לקטינים (Brusa & Barilan 2021) בשאלה האם יתחסנו או לא.

5. באיזון בין טובת המתבגר, משפחתו והציבור ככלל ועידוד ערכי סולידריות, אחריות, שוויון וצדק חברתי לבין האוטונומיה של הפרט, עידוד התחסנות וחיסון וולנטרי לאחר קבלת הסכמה מדעת הוא הפתרון הראוי

בשלב זה