

לכובע שלי שתי פינות: הרופא כמטפל וחוקר

תקציר:

הרופא-החוקר מהווה דמות מפתח בהתקדמות הרפואה המודרנית. רופאים רבים מעורבים בתחום של הניסוי הקליני, בין אם לצורך המחקר הטהור ובין אם כשותפים לתוכניות הפיתוח של מוצרים ניסיוניים – תרופה או אביזר. ניסוי קליני הוא מחקר שיטתי ומבוקר של התערבויות רפואיות בבני אדם, שמטרתו היא להשיב על שאלות מדעיות ייחודיות, כפי שהוגדרו במטרות ובשיטות המחקר [1]. בסקירה זו מסוכמים ההבדלים בין רופא-מטפל לרופא-חוקר, ומובאים היתרונות הגלומים בהשתתפות בניסויים קליניים כרופאים-חוקרים.

מיכל פרויד זילברברג¹ שולה רבין³
ליאת בן דוד² חוליו ויינשטיין⁴

¹פיזיולוגיק בע"מ, CTrials, העמותה לקידום מחקר, מדע ורפואה בישראל
²פרמה קליניקל ס.א.ג (2003) בע"מ
³CTrials, העמותה לקידום מחקר, מדע ורפואה בישראל
⁴היחידה לסוכרת, מרכז רפואי וולפסון

מילות מפתח:

ניסויים קליניים; רופא-חוקר; מקצוענות רפואית; CTrials.
Clinical trials; Physician-researcher; Medical professionalism; CTrials

KEY WORDS

הקדמה

קיים שוני בין עבודת הרופא הקלאסית כמאבחן וכמטפל לבין עבודתו כרופא-חוקר; השוני נובע ממערכת כללים נוספת המופעלת על הרופא בעבודתו כחוקר והמחייבת הכשרה מתאימה. בעוד שהרופא המטפל פועל בסביבה הטבעית של המערכת הרפואית בה הוא עובד, הרי שהרופא החוקר פועל תחת מערכת נוספת של כללים, לעיתים מלאכותיים, הבאים לבודד משתנים שונים בעלי משמעות במחקר [2-5], לדוגמה: תת אוכלוסיות של חולים, תחום מוגדר של מדדים כמו לחץ דם או קצב לב, מימצאי בדיקות מעבדה כמו רמת המוגלובין או נוכחות נוגדנים מסוימים, טיפול תרופתי קודם לתחילת המחקר וכדו'. מערכת כללים זו יוצרת את התשתית לאיסוף הנתונים הרלבנטיים ולניתוח בעל ערך של נתונים אלה, כך שתוצאות המחקר תהיינה משמעותיות וניתן יהיה להפיק מהן תועלת להמשכו.

המחקר/הניסוי הקליני הוא אחד מהתחומים הפתוחים בפני רופאים. במהלכו, נבחנים באופן ישיר נבדקים ו/או נאספים נתונים, מתוך מטרה לענות על שאלה מדעית או רפואית. נושאים אפשריים לבדיקה כזו במסגרת המחקר כוללים בטיחות או הטבה פוטנציאלית מטיפול רפואי כמו תרופה או אביזר רפואי. המטרות במחקר כזה הן לשפר טיפול קיים, לאבחן מחלות ולמנוע אותן, ולתרום להבנת האטיולוגיה והפתוגנזה של המחלות הנחקרות [6-8].

בסקירה זו אנו דנים במחקר הקליני, במיוחד זה הנעשה לפיתוח מוצרים רפואיים (תרופה או אביזר). מערכת הכללים הנוספת שאליה מחויב הרופא-חוקר במחקר קליני היא סדרת הדרישות שקבעה הוועידה הבינלאומית להרמוניזציה, ה-*International Conference on Harmonization (ICH)* ובראשה הנוהל להליכים קליניים נאותים (*Good Clinical Practice – GCP*) [9], המכתיב סטנדרטים להתנהלות המחקר הקליני. במסמך זה מוגדרים בין היתר תחומי אחריותו של הרופא-חוקר. כללים נוספים שאליהם מחויב הרופא-חוקר הם במסגרת גולציות מקומיות.

נתונים ודין

העיסוק במחקר הוא טבעי לכל רופא ומשלים את עבודתו הקלינית [10]. הצורך להבין תהליכים גורמי מחלה ובמקביל את מנגנוני הפעולה של התרופות המשפיעות על גורמים אלה הוא לרוב צורך יסודי באישיותו של הרופא. היכולת של הרופא כפרט, לתרום מידע חדש ואובייקטיבי בהבנת

גורמים המשפיעים על מחלה מסוימת או בשיפור דרכי הטיפול בה, החיפוש המתמיד אחר תרופה יותר מועילה ויעילה, הבנת אופן פעולת התרופה, חשיפת השפעות הלוואי, שיעורי הצלחת הריפוי וכדומה – כל אלה מהווים הוכחה לנכונותו של הרופא לדחוף את מקצועיותו צעד אחד קדימה [11]. רופא-חוקר עשוי לעסוק במחקר יסוד במעבדה – פעילות ששונה במהותה מעבודתו הטיפולית, אשר במהלכה הוא מתבסס על מיומנויות טכניות ומבסס אותן. אולם עיסוק של הרופא-החוקר במחקר קליני משתלב באופן מיטבי עם פעילותו הטיפולית [7].

אוכלוסיית הרופאים

חוקרים במחקר קליני כוללים חוקרים-יוזמים (אשר יוזמים, מתכננים ומבצעים את מחקרם), כמו גם כאלה הלוקחים חלק במחקר שיוזם על ידי חברות מסחריות (חברות התרופות, המכשור הרפואי ואחרות). מהיבט המימון, עיקר ההשקעה במחקרים קליניים מקורו באותן חברות מסחריות [12,13]. ההתפתחות המהירה של תרופות, טיפולים ומכשור בעולם הרפואה, הביאה לעלייה ניכרת במספר החברות המפתחות ובמספר המחקרים הקליניים המתבצעים במסגרת פיתוח מוצרים אלה [12,14-18].

בעידן הנוכחי

החידושים והאפשרויות הנפתחות לטיפול במחלות שנחשבו עד כה לחשוכות מראם הם רבים. אולם בפועל, היכולת להגיע לאותם טיפולים היא נחלתם של מעטים. אחת הדרכים לאפשר טיפולים חדשניים היא הטיפול במסגרת מחקר קליני [19].

ישראל נחשבת כיום למקום מבוקש לביצוע מחקרים קליניים [7], בזכות הרמה הגבוהה של מוסדות הרפואה והסגל הרפואי, היכולת הגבוהה לגייס חולים למחקר ולשמור על מעקב רציף עם חולים אלה, ובשל אופייה הייחודי כמדינה עם אוכלוסייה מגוונת, מרכזים רפואיים גדולים ויכולת מעקב אחר החולים (מרבית האזרחים חברי אחת מקופות החולים) הנכללים במחקר.

בישראל פועלים רופאים רבים הנחשבים "מעצבי דעה" (*Opinion leaders*) בתחומם, ברמה בינלאומית – המהווים גורם משיכה משמעותי לביצוע המחקרים בישראל. לפי פרסומי משרד הבריאות לגבי שנת 2011, סך כל ההכנסות ממחקרים קליניים של בתי החולים בישראל קליניים היו 313 מיליון ש"ח [20], לעומת 282 מיליון ש"ח בשנת 2010 [21].

המתרחבת של רופאים-חוקרים כרוכה אומנם בתוספת מאמץ, אך מביאה להתפתחות ולסיפוק מקצועי השונים מאלה הנחווים בעבודת היומיום. נוסף לאפשרות להציע לחולה העומד מול הרופא את הפיתוחים האחרונים בתחום הטיפול במחלתו, ניתנת לו כאיש מקצוע הזכות להיות מעורב ולהשפיע על עתידם של חולים פוטנציאליים רבים ברחבי העולם בעתיד – במשמעות המילולית הפשוטה ביותר של אמירה זו. אנו קוראים לרופאים

■ **קיים שוני בין עבודת הרופא הקלאסית כמאבחן וכמטפל לבין עבודתו כרופא-חוקר; השוני נובע ממערכת כללים נוספת המופעלת על הרופא בעבודתו כחוקר המחייבת הכשרה מתאימה.**

■ **מעורבות של רופא מטפל ובתי חולים, בקהילה, במסגרות אחרות) במחקר הקליני מחייבת לרוב מאמץ מעבר למסגרת דרישות העבודה השגרתיות; עם זאת, יש בכך לא מעט יתרונות.**

■ **הצטרפות לקהילה המתרחבת של רופאים-חוקרים כרוכה אומנם בתוספת מאמץ, אך מביאה להתפתחות ולסיפוק מקצועי השונים מעבודת היומיום. בנוסף לאפשרות להציע לחולה את הפיתוחים האחרונים בתחום הטיפול במחלתו, ניתנת לרופא המטפל אפשרות להיות מעורב ולהשפיע על עתידם של חולים פוטנציאליים רבים ברחבי העולם.**

המסמכים האלקטרוני של התיקים הרפואיים בבתי החולים לדרישות רגולטוריות בינלאומיות במחקרים קליניים, פתיחת מאגר שאלות ותשובות לעוסקים במחקרים קליניים בישראל, רפורמה בשיטת האישור של ניסויים קליניים בישראל וכדומה. ●

מחברת מכותבת: שולה רבין
 ת.ד. 10119, תל אביב, 61100
טלפון: 03-6495704
פקס: 03-6470174
דוא"ל: shula@ctrials.org.il

ביבליוגרפיה

1. Ashcroft RA & Viens AM, Clinical trials. In: Singer PA & Viens AM (Eds). The Cambridge textbook of bioethics. Cambridge University Press, 2008. pp 201-206.
 2. Levine RJ, Clinical trials as double agents, Yale J Biol Med, 1992; 65: 65-74.
 3. King NM & Churchill LR, Clinical research and the physician-patient relationship: the dual

מעורבות של רופא מטפל (בבית חולים, בקהילה, במסגרות אחרות) במחקר קליני מחייבת אותו ללמד את נהלי ה-GCP 9, לאמץ אותם ולהבטיח עבודת מחקר על פי הסטנדרטים הבינלאומיים [10,8,7]. עבודת המחקר כרוכה לרוב גם במאמץ מעבר למסגרת דרישות העבודה השגרתיות, כתוצאה מההיענות למסגרת הדרישות הנוספת שתוארה. יחד עם זאת, מרובים היתרונות לרופא-חוקר הנוטל חלק פעיל בניסוי קליני: א. היכולת להישפץ, בזמן אמת, לפיתוחים החדשניים ביותר בעולם הרפואי (תרופות, טיפולים, מכשור, עוזרים, שיטת אבחון וכדו'); הרפואה מתקדמת בקצב מהיר ולא תמיד פשוט לרופא לשמור על ידע מעודכן [22]. מסגרת ההשתתפות בניסוי קליני תומכת ברופא- החוקר בהקשר הזה.

ב. היכולת להעניק לחולים טיפול שאינו בר השגה עבורם, בין אם לא אושר ובין אם הוא אינו כלול בסל הבריאות, במסגרת מחקר קליני [23]. ג. הזרמת תקציבים נוספים למחלקה לצורך הצטיידות, השתלמויות וצרכים נוספים.

בהקשר זה עלולה להתעורר דילמה אתית: כיצד תשפיע פעילותו של הרופא-חוקר במחקר של חברה מסחרית על פעילותו ושיקול דעתו כרופא חסר פניות. באופן טבעי מעורר קשר כזה חשש לניגוד עניינים, הן לגבי המוצר הנחקר והן לגבי מוצרים אחרים של אותה חברה. זוהי שאלה העולה בכל מקרה של קשר בין חברות פרמצבטיות לבין רופאים ומתועדת היטב בספרות [24]. על פי מחקרם של ניסוהולץ-גנות וחב' [25], הדעה הרווחת היא כי אין נזק לחולה בקשר הזה. יתר על כן, בתוך הוויית המחקר הקליני, אם קיימים קשרים נוספים בין הרופא-חוקר לחברה המממנת, הם מתועדים במסמכי המחקר ובטופס ההסכמה, וכך שקופים לרשויות הרגולטוריות ולמשתתפים.

ד. ולא פחות חשוב: להשפיע על פיתוח עולם הרפואה לטובת הכלל ולהיות חלק ממנו.

ההחלטה להשתתף כחוקר במחקר קליני מסחרי מתוארת על ידי Lader וחב' [5] כתהליך רב שלבי:

- פניית החברה המפתחת או נציגיה לרופא, להשתתף במחקר קליני
- בחינה האם שאלת המחקר לגיטימית? האם "נוח" לרופא (החוקר הפוטנציאלי) עם שאלת המחקר והאם המחקר מעמיד את החולה בסכנה בשלב כלשהו.
- האם יש לרופא ולעמיתיו רקע מתאים לביצוע המחקר.
- האם יוכל הרופא לגייס מספיק חולים מתאימים למחקר.
- האם יש לצוות המחקר את משאבי הזמן הדרושים לבצע את המחקר (לפגוש את החולים, לבצע את הבדיקות הנדרשות, למלא את חוברות הנתונים, לדווח את הדיווחים הנדרשים וכדו').
- האם יש מקום מתאים וציוד נדרש לביצוע המחקר.
- האם ההסכם הכספי מסכה את כל ההוצאות ואין הוצאות בלתי צפויות שלא הובאו בחשבון. האם החזר ההוצאות המוצע למשתתף הגיוני ועונה על כללי האתיקה.
- האם כחוקר ראשי נשקלו כל השיקולים המעורבים בביצוע המחקר.
- ההסכמה להשתתפות במחקר – תחת כללי ועדת הלסינקי המוסדית. חברות העוסקות בפיתוח תרופות וציוד רפואי וחברות המנהלות את המחקרים הקליניים עבורן (Contract Research Organizations, CROs), מנסות בהתמדה להרחיב ולרענן את שורות קהילת הרופאים-החוקרים [26], על ידי גיוס רופאים נוספים כשותפים הלוקחים חלק בתחום מרתק זה.

דיון וסיכום

עקב הסינרגיזם הברור בין העיסוק ברפואה למחקר הקליני, יש לעודד רופאים לעסוק במחקר קליני באיכות גבוהה [7]. הצטרפות לקהילה

- roles of physician and researcher. In: Singer PA & Viens AM (Eds). *The Cambridge textbook of bioethics*. Cambridge University Press, 2008. pp 211-214.
4. *Arbit HM*, Investigator-Initiated Research. *J Clin Res Best Pract*, 2008; 4, downloaded from: http://firstclinical.com/journal/2008/0806_IIR.pdf.
 5. *Lader EW, Cannon CP, Ohman EM & al*, The clinician as investigator: participating in clinical trials in the practice setting: Appendix 2: statistical concepts in study design and analysis. *Circulation*, 2004 ;109: e305-307.
 6. What are clinical trials and why do people participate? [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), Basics. [2012] - [cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://www.nih.gov/health/clinicaltrials/basics.htm>
 7. *Atsmon J, Gill TS, Radu P & Rabin C*, Establishment of phase I trials in Israel. *IMAJ*, 2000; 2:417-420.
 8. *Dolev E*, Phase I trials in Israel: Some considerations. *IMAJ*, 2000;2: 478-479.
 9. International Council on Harmonization. *Harmonized tripartite guidelines for Good Clinical Practice* (Brochure). Surrey, UK: Brookwood Medical, 1996.
 10. ליבוביץ ל' ורפאול מ', הרופא החוקר: הצעה לפרדיגימה חדשה. הרפואה, 2012; 149 : 661-664.
 11. *McKenna MK & Pugno PA*, Physicians as leaders: Who, How, and Why Now? Radcliffe Pub. 2005.
 12. *Rettig RA*, The industrialization of clinical research, *Health Aff*, 2000;19 :129-146.
 13. *Sung NS, Crowley WF, Genel M & al*, Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*, 2003; 289: 1278-1287.
 14. *Adams CP & Brantner VV*, Spending on new drug development. *Health Econ*, 2007; 19: 130-141.
 15. *Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT & al*, How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 2010; 9: 203-214.
 16. *DiMasi JA & Grabowski HG*, The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different?, *Manag Decis Econ*, 2007; 28: 469-479.
 17. *Keyhani S, Diener-West M & Powe N*, Are development times for pharmaceuticals increasing or decreasing? *Health Aff*, 2006; 25: 461-468.
 18. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA], PhRMA Member Companies Invested \$49.5 Billion In Research and Development in 2011. downloaded from: <http://www.phrma.org/media/releases/phrma-member-companies-invested-49-5-billion-research-development-2011>.
 19. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA], 2012 PhRMA Annual Meeting: President's Address. downloaded from: <http://www.phrma.org/news-media/speeches/2012-annual-meeting-presidents-address>.
 20. *Linder Ganz R*, New record: 313 million invested in 2011 in hospital based trials, *The Marker*, 13 Feb 2012 (Hebrew).
 21. Israeli Ministry of Health, Certificates Commission report on contracts with commercial firms: Summary of 2010, in comparison to the years 2007-2009, 2011 (Hebrew).
 22. *Luder AS*, Evidence-based clinical practice guidelines: What is the evidence? *IMAJ*, 2011; 13: 689-691.
 23. *Levine C*, Has AIDS changed the ethics of human subjects research? *Law Med Health Care*, 1988; 16:167-173.
 24. *Albersheim SG & Golan A*, The physician's relationship with the pharmaceutical industry: Caveat empor... buyer beware! *IMAJ*, 2011; 13: 389-393.
 25. ניסנהולץ-גנות ר', שני ש' וישראל, ש' השפעתה של מערכת היחסים בין הרופאים לחברות התרופות על המטופלים מנקודת מבטם של קובעי מדיניות בישראל, הרפואה; 688-692 :2010
 26. *Adobor H*, Ethical Issues in Outsourcing: The Case of Contract Medical Research and the Global Pharmaceutical Industry, *J Bus Ethics*, 2012; 105: 239-255.