



מרכז המידע והידע הלאומי למערכת בקורונה
מסמך מספר 151

מנגנון אישורי החירום של ה-FDA מסתמן כבעל אמינות מוגבלת להערכת איכותן של ערכות דיגום לנגיף הקורונה

תקציר מנהלים:

1. מנהל המזון והתרופות האמריקאי (ה-FDA) הינו הגוף הרגולטורי האחראי על אישורי בטיחות של מוצרים ומכשור רפואי בארה"ב. תו התקן המחמיר של ה-FDA מהווה תנאי מחייב לקבלת אישור במדינות רבות בעולם. מנגנון האישור הנ"ל הינו ארוך, בעל מספר שלבים ואורך בין חודשים לשנים.
2. על מנת להתמודד עם מצב החירום הנוכחי, ולאפשר לשוק ולהפיץ לשוק מגוון מוצרים חדשים להתמודדות עם המגפה - הארגון משתמש **בתו תקן מיוחד, זמני וחריג, הנקרא "אישור חירום לשימוש והפצה", בשם EUA**.
3. משמעות תו התקן היא שהמוצר הנושא אותו **לא עבר את תהליך הוולידציה הקפדנית של הארגון**. במספר מקרים וולידציה חיצונית שנערכה לחלק מערכות הבדיקה לגילוי הנגיף, העלתה שביצועיהן **ירודים משמעותית מאלה שדיווח היצרן**.
4. לאור האמור, בעת החלטה על מדיניות ועל שימוש במוצרים יש לשים לב לטיבו של האישור, ובמקרה שאושר לחירום בלבד **לדרוש כי תבוצע וולידציה חיצונית טרם השימוש**. כפועל יוצא מכך, **יש להעדיף את השימוש בבדיקות אשר נערכה עבורן וולידציה בלתי-תלויה בישראל**. כמו כן, **ככל שהשימוש במוצר הינו פחות מבוסס יש מקום להגביל את השימוש בו למעבדות מתאימות**.

אישורי ה-EUA – Emergency Use Authorization

פירוט

1. מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) הוא גוף ממשלתי הכפוף למחלקת הבריאות ושירותי האנוש הפדרלית,¹ ומרכז את הפיקוח והרגולציה על מוצרי מזון, תרופות, אמצעים דיאגנוסטיים, מוצרי קוסמטיקה ומכשור רפואי. ל-FDA ישנה השפעה בינלאומית ניכרת בזכות ההקפדה היתרה שהוא נוקט בבחינת מוצרים שונים והנפקת אישור עבורם. לכן אישור ה-FDA מהווה תנאי לאישור שימוש במדינות רבות. כתוצאה מכך, חברות רבות המפתחות ציוד או מכשירים רפואיים (ובניהם ציוד דיאגנוסטי) נוטות לנתב את מאמציהן לקבלת אישור מה-FDA ולא דווקא מהרשויות הרגולטוריות במדינתן.

2. על מנת לקבל את אישור ה-FDA נדרש הליך ארוך וקפדני הכולל מספר שלבי מחקר. בהקשר לבדיקות וציוד דיאגנוסטי, נדרש וידוא קפדני של המדדים הבאים:

א. הוכחת בטיחות – הן עבור הנדגמים (לדוגמא עבור מטושי הבדיקה, לוודא שאלו יוצרו בצורה ראויה ואינם יכולים לפצוע את הנדגם) והן עבור הדוגמים והמפענחים של הבדיקות (לדוגמא, שהבדיקה אינה עלולה להביא להדבקה של הבודקים עקב ציוד שאינו תקין או בטוח דיו).

ב. הוכחת אמינות – נדרשת הוכחה שהבדיקה אכן מדויקת דיה על מנת להיות רלוונטית לשימוש קליני. הוכחה זו מתבצעת בתחילה ע"י שימוש בדגימות מעבדה (נגיף סינתטי לדוגמא), ובהמשך נדרשת להתבצע ע"י שימוש בדגימות קליניות (מחולים).

ג. וולידציה חיצונית בלתי-תלויה – ה-FDA מבצע וולידציה על מנת לאמת את הנתונים עליהם דיווחה החברה שמייצרת את המוצר הדיאגנוסטי, על מנת לאמת אותם ולאשר את איכות המוצר.

¹ המקבילה במידת מה למשרד הבריאות במדינות אחרות.

3. ב-4 בפברואר, מחלקת הבריאות ושירותי האנוש הכריזה באופן רשמי על מצב חירום כתוצאה מסכנה לבריאות הציבור, בשל מגפת הקורונה העולמית. מצב חירום זה שיקף צורך דחוף בבדיקות לזיהוי נשאים של SARS-CoV-2 [1].
4. אחד הכלים של ה-FDA הנותן מענה להתנהלות במצבי חירום הינו "אישורי שימוש חירום" - Emergency Use Authorization (EUA). אישור זה הינו אישור מיוחד וזמני והוא שונה מהאישורים המתקבלים בתקופות שגרה (FDA Approvals) [2]. המנגנון מאפשר שימוש במוצרים שלא עברו הליך סטנדרטי מקובל להוכחת יעילותם, ובלבד שמפתחיהם הראו כי התועלת הפוטנציאלית של המוצר ביחס לנגיף הקורונה החדש עולה על הסיכונים האפשריים שבשימוש בו.
5. בניגוד ל-FDA Approval, שהינו אישור המתקבל לאחר הליך ארוך הכולל ניסויים קליניים עם מאות דגימות, הבודקים את יעילותו של המוצר, המנגנון ניתן כאשר אין אלטרנטיבה מוכחת עבור אותו מצב רפואי שהמוצר מיועד עבורו. כמו כן, תוקפו הוא רק לזמן מצב החירום, ועם החזרה לשגרה הוא פג ועל המוצר לעבור את התהליך המקובל כדי לקבל אישור קבוע. זאת, בניגוד לאישור הרגיל שתוקפו לא מוגבל, ומרגע קבלתו הוא תקף אלא אם מתגלים ממצאים המעידים על כך שהמוצר לא בטיחותי או לא יעיל.
6. עבור כל מוצר המקבל אישור EUA, ה-FDA מפרסם מכתב בו הוא מפרט את עיקרי האישור שניתן - Diagnostic Letter of Authorization. במכתב זה ניתן למצוא את הסיבות שבגינן ניתן האישור עבור כל מוצר. בכל אישורי ה-EUA שסופקו ע"י ה-FDA מצוין כי המידע המדעי עליו הם התבססו בנתינת האישור הוא מידע שהגיע ממקור חיצוני (לרוב מהחברה המבקשת את האישור).

טבלה 1 - סיכום ההבדלים בין EUA ל- FDA Approval:

FDA Approval	EUA	מאפיינים
קבוע	תקף כל עוד מוגדר "מצב חירום"	תוקף האישור
בין חודשים לשנים	מספר שבועות	זמן מרגע הבקשה עד לקבלת האישור
וולידציה מקדימה על דגימות מעבדה (כאשר וולידציה על דגימות קליניות אינה תנאי הכרחי, הגם שהיא בעלת ערך מוסף רב)	מסמכים המעידים כי התועלת הפוטנציאלית של המוצר עולה על הסיכונים הפוטנציאליים שלו	ההליכים הנדרשים לקבלת האישור
מאות עד אלפי דגימות מבני אדם	עד עשרות מעטות מאוד	מספר נסייני המוצר
V	X	ולידציה בלתי-תלויה של ביצועי המוצר

7. לאחרונה חברות רבות דיווחו כי בדיקות דיאגנוסטיות שפותחו על ידן קיבלו אישור מה-FDA. להערכתנו ייתכן שכתוצאה מכך מדינות וגופים רבים מיהרו לרכוש בדיקות אלה מתוך מחשבה (שגויה בחלקה) כי אישור הניתן ע"י ה-FDA מעיד על טיבן של בדיקות אלה. עד כה, כל האישורים שניתנו על

ידי ה-FDA לבדיקות דיאגנוסטיות הינם אישורי EUA זמניים, כלומר אף אחת מהבדיקות הללו לא עברה הליך מקובל בו נבדקה יעילותה ובטיחותה. משמעות הדבר היא שכאשר בדיקה מקבלת אישור EUA אין בידינו מידע לגבי יעילותה מלבד המידע שנמסר ע"י החברה המפתחת, ועל כן אין להתייחס לאישור EUA כבעל אותו משנה תוקף כאישור שגרתי של המנהל (FDA Approval).

8. לראיה, ניקח כמקרה בוחן את אחת הבדיקות המולקולריות המבטיחות לזיהוי SARS-CoV-2 שקיבלה אישור EUA - הבדיקה של חברת Abbot המיועדת למכשיר ID NOW [3] של החברה:

א. הבדיקה הסתמנה כיעילה שתדירות התוצאות השליליות השגויות (False Negative) בה עומדות על 0.2%, ואף אומצה כבדיקת הדגל בבית הלבן לבדיקת העובדים בו [4].

ב. לאחרונה קיבל ה-FDA פניות מ-15 גורמים שונים המטילים ספק בדבר ביצועיה המוצהרים של בדיקת ID NOW [5].

ג. אחד מהגורמים הינה קבוצת מחקר באוניברסיטת ניו-יורק שדיווחה כי בדיקה זו מפספסת כמעט כ-50% מהנבדקים החיוביים ל-Covid-19 [6]. חשוב לציין כי מאמר זה טרם עבר ביקורת עמיתים, וכי חברת Abbot טוענת כי במחקר לא ביצעו את הבדיקה ונטילת הדגימה לפי הוראות היצרן המפורשות, מה שיצר את הסטייה בדיוק. נכון להיום הנושא נמצא בבדיקה של ה-FDA מול חברת Abbot, וכי טרם יצאה הודעה רשמית מה-FDA לגבי איסור שימוש בבדיקה. בינתיים, גופים רבים וביניהם הבית הלבן ממשיכים להשתמש בבדיקה זו.

9. **ביחס לבדיקות לאיתור אנטיגנים של נגיף הקורונה ונוגדנים שגוף הנדבק מייצר נגדו (בדיקות סרולוגיות), המדיניות שנקט ה-FDA הייתה מקלה אף יותר. בתחילה, אפשר לכל יצרן להפיץ בדיקות מעין אלה ללא כל אישור או בקרה של הארגון, ובלבד שהיצרן יודא את אמינותן ושיתלוו לבדיקות האזהרות**

המתאימות בעניין. **מדיניות זו הביאה למעין "מערב פרוע", במסגרתו הופצו מגוון ערכות בדיקה שביצועיהן כלל לא אומתו ושלעיתים היו ירודים ביותר [7].**

10. ב-4 במאי שינה הארגון את מדיניותו [8] וביטל את ההיתר הכללי להפצת בדיקות סרולוגיות לא מאושרות. כעת, על כל יצרן המעוניין להפיץ או להמשיך להפיץ בדיקה כזו לבקש אישור EUA ולהגיש ל-FDA מידע מלא אודות הוולידציה שביצע. בדיקות שלא עומדות ברף הביצועים שקבע הארגון לא יאושרו. עם זאת, חשוב לציין שעדיין לא מדובר בהליך סדור לוולידציה עצמאית של ה-FDA והאישור עודנו מתבסס על דיווחי היצרן בלבד. בהמשך, נראה שהארגון מתכנן להשתמש במידע ממחקרי ולידציה עצמאיים שהוא מבצע בסיוע מכונים ממשלתיים [8].

11. לסיכום, מובן שאישורי שימוש חירום הם כלי חשוב המאפשר תגובה מהירה להתמודדות עם מגפת הקורונה. עם זאת, עקב מצב החירום העולמי, **דרישות הסף הנמוכות מהמקובל בשגרה לצד הפיקוח המוגבל על אישור זה מקנים למונח "אישור FDA" משמעות שונה בתכלית מזו של האישורים הרגולטוריים בזמני שגרה.** בתוך כך, אנו סבורים שלא ראוי להסתמך על אישור EUA בלבד בהחלטות על הצטיידות במוצרי דיאגנוסטיקה בהיקף נרחב, ונמליץ לבחון באופן עצמאי ובלתי תלוי את ערכות הבדיקה הנרכשות עבור שימוש בישראל, במקביל להעדפה של מוצרים שנעשתה להם וולידציה חיצונית מלבד זו שביצע היצרן, ומעידה על טיב הערכה.

מקורות:

1. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>
2. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/4/why-fdas-issuance-of-euas-are-not-approvals-and-wh>
3. <https://www.abbott.com/corpnewsroom/product-and-innovation/detect-covid-19-in-as-little-as-5-minutes.html>
4. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/abbott-covid-19-test-used-white-house-could-be-inaccurate-n1207466>
5. <https://hitconsultant.net/2020/05/15/fda-alerts-public-on-accuracy-issues-with-abbotts-rapid-covid-19-tests/#.XsKQp2hvbDc>
6. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.089896v1>
7. <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/04/26/845164212/antibody-tests-go-to-market-largely-unregulated-warns-house-subcommittee-chair>
8. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/insight-fdas-revised-policy-antibody-tests-prioritizing-access-and-accuracy>