**MM Шта су клиничка испитивања?**

1. Опис

2. Регулисање клиничких испитивања

3. Ризици клиничког испитивања

4. Фазе клиничког испитивања

5. Како се уклључити у клиничко испитивање?

6. Логистика

7. Информисани пристанак

8. Подобност клиничког испитивања

9. Шта треба да узмем у обзир пре него што се укључим у клиничко испитивање?

**1. Опис**

Клиничка испитивања су истраживачке студије које се спроводе у неколико фаза (1-4) и користе се за испитивање одговарајуће дозе, безбедности и ефикасности лека, дијагностичког поступка или уређаја код људи. Клиничка испитивања такође могу проценити понашање, трендове у дијагностици болести или начине за спречавање одређеног здравственог стања. Не тестирају сва клиничка испитивања одређени лек или интервенцију, нека могу посматрати или прикупљати податке током одређеног периода како би сазнали о болести или популацији пацијената. Сви медицински уређаји, лекови и процедуре морају да прођу ригорозно тестирање у оквиру клиничког испитивања пре него што се широко дистрибуирају општој популацији.

Пре тестирања лека или процедуре на људима, спроводе се истраживања на животињама у лабораторији како би се утврдила ефикасност и безбедност лека или процедуре. Ово се зове претклиничка фаза тестирања. Затим, када се лек или процедура сматра безбедним за тестирање на људима, према регулаторним и етичким властима, клиничко испитивање може напредовати до фазе 1 тестирања код малог броја пацијената. Лек или поступак морају бити тестирани у фази 1 да би се затим прешло на следеће фазе. Када лек или процедура успешно прође кроз претклиничку фазу и фазе 1, 2 и 3, истраживачи могу да поднесу захтев за регулаторно одобрење код Европске агенције за лекове (ЕМА) како би лек био доступан у Европи. Ако ЕМА одобри лек или процедуру, онда је на регулаторним властима у свакој земљи у Европи да одлуче да ли ће лек или поступак бити доступан и надокнађен у тој земљи. За додатне информације погледајте одељке „фазе клиничког испитивања“ и „регулација клиничких испитивања“.

**2. Регулација клиничких испитивања**

Клиничка испитивања се одвијају широм света и спонзорисана су од стране фармацеутске индустрије, универзитета, разних организација и владе. Пре него што почне клиничко испитивање, истраживачи морају да направе свеобухватан протокол клиничког испитивања (план студије) и да прођу етичко одобрење у свим земљама у којима је оно планирано. Такође, потребно је одобрење да клиничко испитивање може да пређе у следећу фазу. Протокол клиничког испитивања обично укључује информације о следећим аспектима:

• Позадина и образложење истраживања

• Истраживачка питања

• Циљеви и крајње тачке истраживања

• Дужина трајања студије

• Критеријуми студије за укључивање и искључивање учесника

• Процене

• Дозирање и начин примене лека

• Безбедносни протоколи и ризици

• Методе анализе

Иако се процес одобравања разликује у свакој европској земљи, он често укључује подношење досијеа етичком комитету који затим узима у обзир следеће:

• Релевантност клиничког испитивања и дизајна испитивања

• Ризици и користи од клиничког испитивања

• Протокол клиничког испитивања

• Погодност истраживача за спровођење клиничког испитивања

• Квалитет објеката у којима ће се одвијати клиничко испитивање

• Документ о писменој информисаној сагласности

• Осигурање од одговорности и политике плаћања и износи за пацијенте који доживе смрт или повреду у вези са клиничким испитивањем

• Планови истраживача за регрутовање пацијената за учешће у клиничком испитивању

Етички комитет се састоји од скупа људи као што су истраживачи, клиничари, правници и лаици као што су пацијенти или неговатељи.

Након што је клиничко испитивање почело, комисија за праћење података и безбедности често прати ризике, користи и нежељене догађаје у клиничком испитивању. Ове особе су често статистичари, стручњаци за етику, клиничари и истраживачи. Комисија може препоручити да спонзор студије паузира или прекине клиничко испитивање у потпуности због безбедности или других разлога. Често комисија гледа:

• Способност пацијента да се придржава захтева студије

• Повлачење пацијента из испитивања

• Безбедност (смрт, нежељени догађаји)

• Ефикасност (комисија помаже у одлучивању да ли се испитивање треба наставити ако је лек неефикасан у прелиминарној анализи података)

• Регулатива лекова, уређаја и процедура у Европи

Када лек заврши фазе 1, 2 и 3 клиничког развоја, истраживачи подносе досије Европској агенцији за лекове за регулаторно одобрење лека или процедуре. Европска агенција за лекове (ЕМА) и Европска комисија (ЕK) доносе одлуке о одобрењу лека на основу података о безбедности и ефикасности.

Када ЕМА и ЕK одобре лек или процедуру, он мора да прође евалуацију на националном нивоу да би добио одобрење за надокнаду трошкова у одређеној ЕУ земљи. Ово се зове процена здравствене технологије (ХТА) и истражује следеће:

• Ефикасност лека или процедуре у поређењу са оним што је доступно у земљи

• Финансијски и економски утицај плаћања лека или процедуре

• Здравствена политика, друштвени и етички утицаји процедуре или лека на националном нивоу

Ово је сложен процес који резултира одлукама на националном нивоу да ли ће лек или поступак учинити доступним у одређеној земљи. Важно је запамтити да само зато што је ЕМА одобрила лек, то не значи да је доступан сваком пацијенту у Европи због одлука донетих на националном нивоу. Штавише, истраживачи понекад одлучују да не пласирају лек или процедуру на тржиште у одређеној земљи и да се подвргну ХТА процесу, што доводи до неједнакости широм Европе у приступу лековима.

**3. Ризици клиничког испитивања**

*Нежељена дејства*

Један од главних ризика учешћа у клиничком испитивању је нежељени догађај. Нежељени догађај је развој симптома у вези са третманом или процедуром која се тестира у клиничком испитивању. Неки нежељени догађаји могу бити привремени и не захтевају лечење, или неки могу бити трајни и чак захтевати хоспитализацију или довести до смрти. Примери нежељених догађаја који се често примећују у клиничким испитивањима мултиплог мијелома (ММ) и амилоидозе (АЛ) су:

• Хематолошки (који се односе на крв, нпр. низак ниво белих и црвених крвних зрнаца или низак број тромбоцита)

• Инфекције

• Неуропатија

• Синдром ослобађања цитокина (цитокинска олуја)

• Неуротоксичност

• Мучнина, повраћање

• Дијареја

• Бол у костима

• Проблеми са видом, кератопатија

• Промене на кожи

• Промене у укусу

• Анксиозност или агресија (често повезана са употребом стероида)

• Губитак апетита

• Отказивање срца

• Реакције на инфузију или алергијске реакције на терапију

• Смањење квалитета живота

*Заслепљивање и случајност (рандомизација)*

У неким клиничким испитивањима, пацијенти не знају који тип терапије примају, што се назива заслепљивање или једно-слепа студија. Међутим, понекад и пацијенти и клиничари, који лече, нису свесни терапије која се даје (ово је двоструко слепа студија). Коначно, постоје и случајеви да истраживачи, клиничари, који лече, као и пацијенти нису свесни примљене терапије (троструко слепа студија).

Штавише, неки пацијенти су насумично распоређени да примају или истраживачку терапију или плацебо (терапија без активних састојака или стандардна терапија која је већ доступна на тржишту). Стога, укључење у ову врсту клиничког испитивања не гарантује да ћете добити приступ истраживачком тј новом лечењу. Било би добро да разумете дизајн самог испитивања пре него што одлучите да учествујете. Употреба плацеба или компаратора стандардне неге је важна за коришћење у истраживачким студијама јер помаже истраживачима да схвате како се нови лек упоређује у безбедности и ефикасности са оним што је већ доступно пацијентима.

Нека клиничка испитивања имају више делова или група (познатих као „руке“), чији пацијенти могу бити део и примати или лек за лечење или плацебо. Случајност и заслепљивање се могу десити на почетку или током клиничког испитивања, у зависности од дизајна испитивања и којој руци је пацијент додељен.

Заслепљивање и Случајност се користе у истраживању како би се смањио потенцијални увођење ненамерне пристрасности (од истраживача или учесника) и да би се стога побољшала валидност резултата.

*Доза и начин примене*

Доза је одређена количина и начин на који се лек даје пацијенту. Клиничка испитивања истражују лекове у различитим облицима као што су интравенски, субкутани, орални... Често у раним фазама клиничког испитивања, лекови се дају у малим дозама које се прогресивно повећавају да би се измерила њихова безбедност, ефикасност и толеранција (повећано дозирање). Важно је знати да ако сте укључени у клиничко испитивање у раној фази, потенцијално вам могу бити додељене ниже дозе лека за лечење који се још не сматрају ефикасним и који се користе за процену подношљивости.

Новији лекови за мијелом имају различите методе примене, као што је терапија химерним антигенским рецепторима ( ЦАР-Т), што захтева узимање крвних ћелија пацијента, њихово прилагођавање и затим реинфузију интравенозно.

Често се лекови за мијелом дају у циклусима, што значи да примате терапију или комбинацију лекова, често почетком месеца, а затимсе даје неко време за одмор. Ово време омогућава вашем телу да се опорави и обично се дешава током неколико недеља. На пример, неки пацијенти ће добити терапију почетком месеца, а затим 21 или 28 дана касније ће добити нови циклус терапије.

**4. Фазе клиничког испитивања**

Нови лек, уређај или процедура се тестирају у неколико фаза на постепен начин. Истраживачи морају да добију регулаторно одобрење на основу података о ефикасности и безбедности да би напредовали кроз сваку фазу клиничког испитивања пре него што могу да траже одобрење од Европске агенције за лекове (ЕМА).

• *Фаза 0* (претклиничка) или рана фаза 1: ова фаза развоја укључује тестирање лека, уређаја или процедуре у лабораторијским условима на животињама

• *Фаза 1*: ова фаза развоја укључује тестирање лека, уређаја или процедуре у малој (20 до 80) групе људи по први пут, често да би се проценила одговарајућа доза, безбедност и ефикасност

• *Фаза 2*: ова фаза развоја често траје неколико година и укључује тестирање лека, уређаја или процедуре на већем броју људи (100 до 300) како би се даље проценила ефикасност и безбедност

• *Фаза 3*: ова фаза развоја често траје неколико година и укључује тестирање лека, уређаја или процедуре на великој групи пацијената (300 до 3.000) и често тестира лек у комбинацији са другим третманима или у поређењу са третманима који су већ доступни на тржишту. Примарни циљ ове фазе је да се добије довољно доказа о безбедности и ефикасности за добијање одобрења од регулаторних органа

• *Фаза 4* (постмаркетиншко одобрење): ова фаза клиничког испитивања наступа након што су лек, уређај или процедура доступни на тржишту општој популацији. Током ове фазе, произвођачи лекова настављају да прате ефикасност и безбедност лека, уређаја или процедуре у општој популацији

• Понекад истраживач може дизајнирати клиничко испитивање које комбинује више фаза или има више делова. Ове студије се често означавају као фаза 1а, фаза 1б, фаза 2а, фаза 2б или фаза 1/2 клиничких испитивања

• Клиничко испитивање фазе 1а често процењује безбедност и подношљивост лека у једној дози у малој групи пацијената

• Клиничко испитивање фазе 1б често процењује безбедност и подношљивост лека у више доза у малој групи пацијената

• Клиничко испитивање фазе 2а фокусира се на ефикасност лека у циљној дози

• Клиничко испитивање фазе 2б фокусира се на безбедност лека у циљној дози

• Студија фазе 1/2 комбинује фазе 1 и 2 истраживања

• Студија фазе 2/3 комбинује фазе 2 и 3 истраживања

**5. Како се укључити у клиничко испитивање?**

• Прво, морате да разговарате са лекаром који вас лечи. Он има најдетаљније информације о вашем стању и може вам помоћи у следећим корацима.

• Нека клиничка испитивања бирају само учеснике из одређене групе пацијената и за те особе се обично одлучује унапред. Ове студије стога нису доступне свима, упркос подобности. Ова клиничка испитивања су позната као студије „уписа по позиву“.

• Регрутовање се дефинише као метод који се користи за проналажење пацијената за учешће у клиничком испитивању. Регрутовање пацијената је често сложен процес који се одвија преко претходно развијених мрежа заједнице (болнице, лекари, организације пацијената, регистри пацијената, регистри клиничких испитивања, апотеке и агенције за запошљавање), оглашавање и друге методе. Спонзори клиничких испитивања се често удружују са великим болницама како би подржали регрутовање пацијената. Ово отежава приступ клиничким испитивањима пацијентима који не живе близу великих здравствених центара или у земљама у којима се ови центри налазе.

**6. Логистика**

• Пре него што се укључите у клиничко испитивање, прво морате да разговарате са лекаром о својој подобности

• Затим ћете проћи кроз процес скрининга који често укључује консултације са студијским доктором, лабораторијску дијагностику, снимање и потенцијално биопсију коштане сржи

• Ако испуњавате услове, добићете информације о дизајну студије и од вас ће се тражити да потпишете документ о информисаној сагласности у писаној форми „информисани пристанак“. Овај документ вам пружа свеобухватну листу ризика, користи и захтева за учешће у клиничком испитивању. Пре него што пристанете да учествујете и потпишете, одвојите време да прегледате информисани пристанак и разговарате о њему са својом породицом (подршком, неговатељем), клиничарима и студијским тимом како бисте били сигурни да разумете комплетан документ, укључујући ризике, предности и захтеве студије.

• Када сте укључени у клиничко испитивање, имаћете више посета здравственом центру у којем се спроводи испитивање ради примене терапије и мерења одговора на лек. Током ових посета, можда ће вам бити узета венска крв за анализу, биопсија коштане сржи, снимање, мерење виталних знакова или анализа урина

• Боравак у здравственом центру у којем се спроводи клиничко испитиванје може трајати од неколико сати до неколико дана. Некад можете провести неколико данапосле терапије у болници (стационар), где ћете бити посматрани. Некад ће посете центру бити само кроз амбулантну кроз неколико сати да бисте добили третман. Нека клиничка испитивања, иако ретка, омогућавају вам да спроводите лечење код куће уз подршку медицинских сестара

• Поред примања терапије и тестова, ви и ваша подршка ћете морати да пратите симптоме или нежељене догађаје. Ово може захтевати праћење код куће, као што је мерење крвног притиска или температуре и попуњавање дневника или докумената да би се ове информације пријавиле студијском тиму

• Поред праћења, од вас ће се можда тражити да попуните упитник о исходу (или ПРО) који је пријавио пацијент током терапије или накнадних посета. Ово је веома важно урадити. Резултати ових упитника се често пријављују регулаторима како би пацијенту пружили перспективу о подношљивости лечења и ефектима на квалитет живота. Ови упитници често постављају питања о вашем болу, депресији, сну, расположењу, физичкој покретљивости, задовољству, симптомима које доживљавате и општим питањима о томе како се осећате. Ове информације ће се прикупљати на неколико начина, као што су телефонски интервјуи, на таблету или електронском уређају или на папиру и може потрајати неколико минута. Ако икада будете имали проблема да их испуните, замолите студијски тим за помоћ. Неки примери упитника који се често користе у клиничким испитивањима су следећи:

• Упитник за квалитет живота Европске организације за истраживање и лечење рака (ЕОРТЦ-КЛК-Ц30) или упитник ЕОРТЦ КЛК-МИ20 специфичан за мијелом

• Функционална процена терапије рака (ФАЦТ/ГОГ-Нтк) или упитник ФАЦТ-ММ специфичан за мијелом

• Инвентар симптома МД Андерсон за мултипли мијелом (МДАСИ-ММ)

• Скала исхода пацијената са мијеломом (МиПОС)

• Имаћете чешће посете и/или боравке у болници током клиничког испитивања него током стандардног лечења. Због тога је неопходно размотрити логистику и потребу за поузданим превозом и помоћи како не би пропуштали заказане термине. Неким пацијентима је потребан дужи боравак у болници тј у центру где се спроводи студија, који није близу куће или морају остати близу центра. Због тога је кључно размотрити трошкове и изводљивост транспорта (као што је локација здравственог центра у односу на ваш дом) и боравка у болници током клиничког испитивања. Неки спонзори клиничких испитивања могу надокнадити трошкове превоза и хотела за подршку и пацијенте. Ипак, ово није увек загарантовано и вероватно ће постојати неки сопствени трошкови повезани са клиничким испитивањем.

• Поред сопствених трошкова за транспорт и становање, морате да разјасните даље потенцијалне трошкове са спонзором студије. Ово укључује трошкове везане за испитивани лек, хоспитализацију и управљање нежељеним догађајима. Такође, морате бити свесни потенцијалне компензације ако умрете или будете повређени због испитиваног лека.

**7. Информисани пристанак**

Документ о информисаном пристанку је добровољни пристанак за учешће у клиничком испитивању након што учесник добије опширне информације о студији. Информације о информисаној сагласности треба да буду обезбеђене у писаном облику, на матерњем језику учесника и нивоу читања, и на начин који је лак за разумевање. Информисани пристанак треба да буде сталан процес који се дешава на почетку и током студије. Документи о сагласности треба да садрже следеће елементе:

• Објашњење сврхе истраживања, механизам деловања лекова (ако их има) и дизајн студије клиничког испитивања (случајност, заслепљивање)

• Опис процедура (тестирање, примена), пут примене и мерења параметара релевантних за болест; идентификацију који поступци/лекови су експериментални

• Изјава да је учешће добровољно и да се може повући у било ком тренутку и сагласност да се питања могу постављати пре и у било ком тренутку током студије

• Опис свих разумно предвидљивих ризика, нелагодности, недостатака или утицаја на квалитет живота

• Опис свих погодности

• Обавештавање о свим потенцијалним алтернативама, које могу бити од користи, а не учешће у студији

• Информације о руковању и откривању осетљивих података (поверљивост), укључујући генетско тестирање, узорке ткива или биопсије, резултате стања болести током и након завршетка истраживања

• Планови извештавања за истраживање (публикације, итд.)

• Информације о надокнади за учеснике у случају повреде или смрти услед испитиване терапије у студији

• Откривање спонзора истраживања и контакт информација за спонзоре студије и одговарајуће појединце где се могу поставити питања

**8. Подобност клиничког испитивања**

Да бисте имали право на укључење у клиничко испитивање, морате испунити различите строге критеријуме. Истраживања су показала да коришћење строгих критеријума подобности често елиминише око 56,8% пацијената од учешћа у клиничком испитивању. Ови критеријуми се називају критеријуми за укључивање и искључивање и често су повезани са вашим лабораторијским резултатима, претходним третманима, нивоом виталности и целокупним здрављем. Критеријуми укључивања и искључивања се користе да би се осигурала безбедност и валидност дизајна и резултата клиничког испитивања. Иако постоји одређена забринутост због престрогих критеријума за укључивање и искључење, неопходно је ограничити улазак неких учесника у клиничко испитивање како би се спречили неочекивани нежељени ефекти или чак смрт у неким тешким случајевима. Такође, критеријуми за укључивање и искључивање раде како би се осигурало да ће општа популација имати исто, ако не и слично, искуство као и они у клиничком испитивању, а присуство других болести или карцинома може потенцијално да утиче на резултате клиничког испитивања.

• Неки примери стандардних критеријума укључивања у клиничка испитивања мијелома и АЛ амилоидозе су:

• Пацијенти старији од 18 година (и често млађи од 75 година)

• Пацијенти са дијагнозом мијелома (често се лекови иницијално тестирају код пацијената са релапсним/рефракторним мијеломом који су исцрпели све своје могућности лечења)

• Пацијенти са оценом статуса перформанси Источна кооперативна онколошка група (Eastern Cooperative Oncology Group - ЕЦОГ) од 0 или 1 што указује да су довољно функционални да толеришу лечење

• Присуство мерљивих ћелија рака мијелома или парапротеина

• Неки примери стандардних критеријума искључења у клиничким испитивањима мијелома и АЛ амилоидозе су:

• Историја или тренутно присуство других карцинома

• Умерена до тешка неуропатија

• Претходно лечење одређеним леком за мијелом

• Тешка инсуфицијенција срца, бубрега или јетре

• Инфекција ХИВ-ом или хепатитисом Ц

• Забринутост због злоупотребе супстанци

• Забринутост за ментално здравље

• Историја неуспеха лечења на одговарајући начин или много пропуштених долазака

• Присуство ћелија рака мијелома изван коштане сржи (често у облику тумора) познатих као екстрамедуларна болест

**9. Шта треба да узмем у обзир пре него што се укључим у клиничко испитивање?**

*Логистичка разматрања:*

• Да ли постоје неки трошкови за мене и/или моје неговатеље као што је одсуство са посла, путовања, боравак у хотелу, осигурање или медицински трошкови? Да ли се ови трошкови рефундирају? Да ли сам спреман да путујем или будем хоспитализован данима или недељамаме?

• Да ли имам одговарајућу подршку код куће и током посета за помоћ у праћењу или другим захтевима у вези са клиничким испитивањем?

*Физичка разматрања/третман:*

• Који су ризици? Да ли осећам да сам спреман да ризикујем у овом тренутку свог живота/процеса болести?

• Да ли постоје алтернативне опције за лечење?

• Гледајући нежељене ефекте, да ли осећам да су то подношљиви? Да ли сам ово искусио раније?

• Колико често су ми потребне инвазивне процедуре или тестови током испитивања? Да ли сам спреман да се носим са потенцијалном нелагодношћу повезаном са овим?

*Разматрања о дизајну клиничког испитивања:*

• Да ли ћу имати приступ леку након завршетка испитивања ако га могу толерисати и имати користи од њега?

• Које су шансе да добијем испитивани лек (тј. да ли ћу бити случајан)? Да ли ћу знати који лек ћу добити (тј. да ли ћу бити ослепљен)?

• Како ће се поступати са мојим подацима (о болестима и личним подацима) и како ће бити пријављени?

• Да ли постоји ризик од губитка подобности током испитивања, што значи да нећу добити лек за лечење?

*Лична разматрања:*

• Да ли сам са породицом изрекао јасно своје жеље у случају да ми се нешто деси током испитивања или раније?

• Да ли сам испунио неке претходне смернице?

• Шта ми је најважније и како дефинишем квалитет живота?