

**ניסוי קליני** הוא ניסוי מבוקר בבני אדם שתפקידו למצוא את היעילות, הבטיחות או התועלת שבשימוש בהתערבות רפואית מסוימת. ההתערבות יכולה להיות טיפול בתרופה, שילוב של תרופות, מכשור רפואי, פרוצדורה כירורגית, טיפול רדיותרפי, טיפול שיחתי ועוד. חשיבותו של הניסוי הקליני היא בכך שהוא מאפשר למנוע מהציבור הרחב שימוש בתרופות ובטיפולים בעלי יעילות נמוכה או תופעות לוואי קשות המסכנות את בריאות המטופל או את איכות חייו.

השתתפות בניסוי קליני יכולה לספק גישה לטיפולים חדישים, מצילי חיים ומשפרים את איכות החיים.

כל רעיון ופיתוח חדש בטיפול צריך להיבדק באופן אמין מדעית. ניסויים קליניים לסרטן הדם נערכים בעיקר לבדיקת טיפולים חדשים, מענה על שאלות ומציאת דרכים טובות יותר לסינון, אבחון, מניעה או טיפול בסרטן דם מסוים, כמו גם בחינת דרכים חדשות לשימוש בטיפולים קיימים.

כדי שתוצאות הניסוי יהיו אמינות, מונחה הניסוי על ידי פרוטוקול המפרט בפרוטרוט את כל אחד משלבי הניסוי. הפרוטוקול צריך לעבור את אישור הרשות המאשרת - משרד הבריאות ושל ועדת אתיקה (הלסינקי) בבית החולים לפני תחילתו של כל שלב בניסוי הקליני.

הפרוטוקול נועד להגדיר שיטת הטיפול, מספר החולים, סוג הבדיקות ותדירותן. בנוסף מגדיר הטיפול את החולים המתאימים להשתתפות מבחינת גיל, מין, סוג מחלה והתקדמותה, מחלות נוספות וטיפול קודם. לפי קריטריונים אלו נקבעת התאמת חולים להשתתפות בניסוי. ישנם גם קריטריונים שמונעים מחולה מסוים להשתתף בניסוי והם נקראים **קריטריונים לאי הכללה**.

כדי לצמצם את הנזק הפוטנציאלי למשתתפי הניסוי ננקטים מספר צעדים:

- ניסויים בבני אדם יבוצעו רק לאחר שהתרופה הוכיחה עצמה במעבדה ובניסויי בעלי חיים מבחינת בטיחות ויעילות
- פרוטוקול הניסוי מובא לאישור מוקדם של ועדת אתיקה הפועלת לפי הנחיות משרד הבריאות ותפקידה לשמור על האינטרסים של המטופל.
- **ועדת הלסינקי** - זו ועדה הבוחנת בקשות לאישור ניסויים רפואיים בבני אדם. מקור השם בכך שפעילות ועדות אלה מעוגנת בהצהרת הלסינקי הדנה בניסויים רפואיים בבני אדם. בדרך כלל ועדה כזו קיימת ופועלת בכל מוסד רפואי המעורב בניסויים קליניים. באחריות הוועדה המורכבת מרופאים בכירים, עובדים סוציאליים ונציגי ציבור, לאשר את הניסוי (או שלא לאשר) תוך מניעת סיכון בריאות החולה במידה שאינה סבירה.
- **טופס הסכמה מדעת** - על כל משתתף במחקר קליני לחתום על טופס הסכמה להשתתפותו בניסוי. בטופס מצוינת מטרת המחקר, הסבר לגבי זכויות המטופל ובכללן הזכות לעזוב את המחקר בכל זמן מרצונו החופשי. כמו כן מוסברים בטופס הסיכונים הכרוכים בניסוי, באילו נסיבות על המטופל לדווח לרופא על תופעות לוואי ובאילו נסיבות על המטופל לחדול באופן מיידי מנטילת התרופה. הטופס טעון אישורה של ועדת הלסינקי.

שלבי ניסויים קליניים

ניסויים קליניים בתרופות מסווגים בדרך כלל לארבעה שלבים (פאזות), ותהליך פיתוח התרופות יעבור בדרך כלל לאורך כל ארבעת השלבים לאורך שנים רבות.

אם התרופה עוברת בהצלחה בשלבים II, I ו-III, היא בדרך כלל תאושר לשימוש בקרב האוכלוסייה הכללית, אך המעקב אחר המטופלים ימשיך. זמן אישורה של תרופה חדשה (זמן שלושת השלבים הראשונים של הניסויים הקליניים וזמן האישורים השונים על ידי ה-FDA הוא לרוב 7 - 10 שנים.

כישלון בשלב כלשהו מונע מעבר לשלב הבא.

## ניסוי קליני שלב 1

השלב הראשון של ניסוי קליני כולל עשרות בודדות של מטופלים. בשלב זה נקבעת גם דרך קבלת התרופה ותדירות נטילתה. לשלב זה שתי מטרות:

- **פרמקודינמיקה** – (השפעת התרופה על הגוף) למציאת המינון האופטימלי של התרופה שנסבל על ידי החולה במינימום תופעות לוואי
- **פרמקוקינטיקה** – (השפעת הגוף על התרופה) מציאת ריכוז התרופה ברקמות הגוף השונות לאורך זמן, כלומר הזמן העובר עד שתרופה תפורק או תופרש מן הגוף.

במהלך הניסוי עוברים המטופלים מעקב קפדני למציאת ריכוז התרופה בגוף ולגילוי השפעות שליליות על איברים שונים. בדרך כלל כולל הניסוי מספר מינונים של תרופה, כאשר המטרה היא למצוא את המינון הטוב ביותר.

**אין זאת מטרתו של שלב זה לבחון את יעילות התרופה.** כאשר התרופה אינה צפויה להיות רעילה (לדוגמה משחה לשימוש חיצוני) ניתן להשתמש בבדיקה במתנדבים בריאים. כאשר התרופה צפויה לגרום לתופעות לוואי קשות (לדוגמה כימותרפיה) ניתן להיעזר במחקר בחולים במחלות קשות (כגון סרטן מסוג שאין לו תרופה מועילה) המעוניינים לנסותה לשיפור מצבם.

ניסויים בשלב I נמשכים בדרך כלל בין כמה חודשים ל-3 שנים. ניסויים בשלב II הם השלב הראשון של הבדיקה בקרב נבדקים בבני אדם. בדרך כלל תבחר קבוצה קטנה של מתנדבים בריאים (20 - 40 אנשים). שלב זה כולל ניסויים שנועדו לענות על שאלות כגון: האם התרופה בטוחה לבני אדם? מהן תופעות הלוואי? מה המינון של התרופה שצריך לתת? האם יש לטיפול השפעה על המחלה?

ניסויים אלה נערכים כמעט תמיד בבית חולים, שם צוות רפואי יכול לנהל ולעקוב אחר החולים בניסוי. תרופות רבות אינן עוברות שלב I. ניסויים בשלב I מיועדים לרוב רק לאנשים הסובלים ממחלה שאינה מגיבה לטיפולים סטנדרטיים. הסיבה לכך היא שזה לא מוסרי לתת למישהו טיפול לא ידוע אלא אם כן אין טיפולים מתאימים אחרים.

## ניסוי קליני שלב 2

לאחר אישור הבטיחות הראשונית של הטיפול בניסויים בשלב I, ניסויים שלב II מתבצעים על קבוצות גדולות יותר של אנשים (100 - 300) ונועדו להעריך את היעילות הקלינית של הטיפול. במהלך הניסוי נבדקת השפעת הטיפול על התפתחות המחלה.

בשלב זה נמשך המעקב אחר תופעות לוואי בלתי רצויות. מכיוון שזמן הניסוי ארוך יותר מניסוי שלב I (בדרך כלל כשנתיים), ישנה אפשרות למצוא השפעות שליליות ארוכות טווח. אם תרופה חדשה נכשלת בתהליך הפיתוח שלה היא לרוב נכשלת במהלך ניסויים בשלב II. כישלון נובע בדרך כלל מגילוי יעילות לקויה או תופעות לוואי בלתי נסבלות.

ניסויים בשלב II לא תמיד קשורים לבדיקת תרופה חדשה. לפעמים ניסויים בשלב II יבדקו תרופה קיימת הניתנת בדרך אחרת או במינון אחר - או שהם ירצו לבדוק אותה אצל אנשים עם סוג או שלב אחר של סרטן.

## ניסוי קליני שלב 3

שלב זה מחייב בדרך כלל **ניסוי אקראי מבוקר**. ניסוי זה הוא ניסוי גדול המכיל מאות ולעיתים אלפי חולים במספר מרכזים רפואיים ברחבי העולם, ומטרתו להיות הערכה סופית של יעילות הטיפול, בהשוואה לטיפול הסטנדרטי המקובל.

בניסוי זה, המטופלים מחולקים לשתי קבוצות או יותר - הקרויות זרועות. זרוע אחת מקבלת את הטיפול-הנחקר וזרוע אחרת מקבלת את הטיפול-המקובל או פלסבו, כלומר תכשיר עם מראה זהה שאין בו חומר פעיל. בנוסף יש יתרון למחקר שהוא "כפול סמיות" כלומר לא המטופל ולא הצוות המטפל יודעים אם הטיפול אותו מקבל המטופל הוא תרופה או פלסבו. סוג כזה של מחקר מבטיח ניטרול של השפעות פסיכוסומטיות של הטיפול על החולה או טיפול בלתי שוויוני מצד הסגל הרפואי.

ניסויי שלב III הם הניסויים היקרים ביותר, הקשים ביותר לתכנון וביצוע וגוזלים זמן רב ביותר. לאחר שהתרופה הוכיחה את עצמה כמספקת בניסויים בשלב III, תוצאות הניסוי משולבות בדרך כלל למסמך גדול המכיל תיאור מקיף של השיטות והתוצאות של מחקרים בבני אדם ובעלי חיים, הליכי ייצור וחיי מדף.

נדרשות תוצאות טובות בשלב II או III לפני שתרופה מקבלת רישיון. רישיון פירושו שניתן לשווק תרופה כטיפול במצב מסוים.

## **מעקב לאחר אישור - שלב 4**

גם לאחר אישור תרופה לשיווק נעשים ניסויים קליניים שלב IV בהם נבדקות תופעות לוואי ארוכות טווח ונדירות שאינן מתגלות בזמן המוגבל של הניסויים הקליניים שלפני האישור. ניסויים אלו יכולים להיות מחויבים על ידי הרשויות הרגולטוריות. בדרך כלל הם מבוצעים על ידי חברות תרופות כדי לברר מידע נוסף על הטיפול ותופעות לוואי.

ניסויים בשלב IV כרוכים במעקב בטיחותי והיעילות של התרופה לאחר שהיא מקבלת אישור ונכנסת לסל התרופות. מעקב הבטיחות נועד לאתר תופעות לוואי נדירות או ארוכות טווח שחוות אוכלוסיית חולים גדולה בהרבה ובפרק זמן ארוך יותר ממה שהיה אפשרי במהלך הניסויים הקליניים שלב III-I. השפעות מזיקות של הטיפול שמתגלות בניסויים בשלב IV עלולות לגרום לכך שתרופה לא תימכר יותר, או תוגבל לשימושים מסוימים.