



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ,

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**"Σχέδιο πρωτοκόλλου μελέτης παρατήρησης με λεναλιδομίδη
για τη θεραπεία του Πολλαπλού Μυελώματος"**

Νικόλας Χατζηδημητρίου

Επιβλέπων: Ηλίας Ζιντζαράς

Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας

Λάρισα - Σεπτέμβριος 2015

1.	ΣΥΝΟΨΗ	5
2.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
	2.1.Πολλαπλούν Μυέλωμα	12
	2.2.Λεναλιδομίδη.....	12
	2.3.Κλινικές Μελέτης για τη Λεναλιδομίδη στο Πολλαπλούν Μυέλωμα.....	12
	2.4.Δράσεις της Συγκεκριμένης Κατηγορίας Φαρμάκων	16
	2.5.Πρόγραμμα Διαχείρισης Κινδύνου Λεναλιδομίδης.....	16
3.	ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	18
4.	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ.....	19
	4.1.Συνολικός Σχεδιασμός της Μελέτης.....	19
	4.2.Λογική του Σχεδιασμού	21
	4.3.Περιορισμοί της Μελέτης.....	24
5.	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	25
	5.1.Κριτήρια Ένταξης Ασθενών	25
6.	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	26
	6.1.Περιγραφή του Φαρμάκου Ενδιαφέροντος.....	26
	6.2.Κατανομή της θεραπείας	26
	6.3.Προηγούμενη/ Παράλληλη λήψη Φαρμακευτικής Αγωγής	26
	6.4.Διακοπή της Θεραπείας.....	26
7.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	27
	7.1.Ορισμοί του Πληθυσμού της Μελέτης	27
	7.2.Υπόβαθρο και Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	27
	7.3.Φάρμακο της Μελέτης	27
	7.4.Εκτίμηση ασφάλειας.....	28
	7.5.Επιτροπή Ελέγχου Ασφαλείας	29

8.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ,,,	38
9.	ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ.....	30
	9.1.Κανονιστική Αρχή /Ανασκόπηση και Έγκριση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Βιοηθικής και Δεοντολογίας.....	30
	9.2.Τροποποιήσεις Πρωτοκόλλου	30
	9.3.Ενημερωμένη Συγκατάθεση.....	30
	9.4.Εμπιστευτικότητα του Ασθενούς.....	30
	9.5.Καταβολή Αμοιβών στους Ερευνητές	30
	9.6.Αναφορές στις Κανονιστικές Αρχές.....	31
	9.7.Δημοσίευση.....	31
10.	ΠΗΓΕΣ.....	32
11.	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	33
	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	34
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.....	36
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.....	41
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.....	42

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 - ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AE	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
ALL	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
AML	Οξεία Μυελοειδής Λευχαιμία
ANC	Απόλυτη Μέτρηση (Τιμή) Ουδετερόφιλων
ASCT	Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Κυττάρων
CHMP	Επιτροπή Ανθρωπίνων Φαρμακευτικών Προϊόντων
CLL	Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
CR	Πλήρης Ανταπόκριση
CRF	Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού
CTC	Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας
DLT	Δοσο-περιοριστική Τοξικότητα
DMC	Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων
DVT	Εν Τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση
EC	Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας
ECG	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ECOG	Ανατολική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα
EMEA	Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Αξιολόγηση Ιατρικών Προϊόντων
EMG	Ηλεκτρομυογράφημα
EU	Ευρωπαϊκή Ένωση
ICH	Διεθνής Διάσκεψη Εναρμόνισης
IMiD	Ανοσοτροποποιητικό Φάρμακο
MAH	Κάτοχος Άδειας Εμπορικής Κυκλοφορίας
MDS	Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο
MTD	Μέγιστη Ανεκτή Δόση
MedDRA	Ιατρικό Λεξικό Κανονιστικών Δραστηριοτήτων
NCI CTCAE	Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου
NHL	Λέμφωμα Non-Hodgkin
PE	Πνευμονική Εμβολή
PR	Μερική Ανταπόκριση
PSUR	Περιοδική Ενημέρωση Αναφορών Ασφαλείας
RMP	Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου
SAE	Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια
SmPC	Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
TSH	Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη
VTE	Φλεβική Θρομβοεμβολή
WBC	Τιμή Λευκών Αιμοσφαιρίων
WCBP	Γυναίκες σε Αναπαραγωγική Ηλικία

1. ΣΥΝΟΨΗ

Όνομα του Χορηγού/Εταιρίας: Celgene International Srl	
Όνομα του Ερευνητικού Προϊόντος: Λεναλιδομίδη (Lenalidomide)	
Αριθμός Πρωτοκόλλου:	
Τίτλος Πρωτοκόλλου: Μια μη επεμβατική μελέτη παρατήρησης της ασφάλειας μετά την παροχή έγκρισης για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε λεναλιδομίδη	
Διάρκεια της Μελέτης: Η μελέτη αναμένεται να διαρκέσει περίπου 7 έτη. Η στρατολόγηση ασθενών για ένταξη στη μελέτη θα συνεχιστεί μέχρι την έναρξη του τρίτου κύκλου της θεραπείας με λεναλιδομίδη από 1500 ασθενείς και την ένταξη έως 1500 ασθενών στο σκέλος της βασικής κοόρτης.	Φάση Ανάπτυξης: Μετά την παροχή έγκρισης
Στόχοι: <u>Πρωταρχικός</u> <ul style="list-style-type: none">Ο χαρακτηρισμός και ο καθορισμός της επίπτωσης ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος: συγκεκριμένα, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, οξείες και ευκαιριακές λοιμώξεις, αιμορραγικά επεισόδια, φλεβική θρομβοεμβολή, διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, παράταση του QT διαστήματος), νευροπάθεια, εξάνθημα, υπερευαισθησία, υποθυρεοειδισμός και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με λεναλιδομίδη σε φυσικό περιβάλλον στο πλαίσιο της υποκείμενης επίπτωσης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μια κοόρτη μη-λεναλιδομίδης για ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία 2^{ης} ή επόμενης γραμμής για τη νόσο αυτή.	
<u>Δευτερεύοντες</u> <ul style="list-style-type: none">Η παρακολούθηση της εξέλιξης ή της υποχώρησης της νευροπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη και οι οποίοι είχαν ήδη προϋπάρχουσα νευροπάθεια κατά την έναρξη της μελέτης (στη βασική επίσκεψη).Η ταυτοποίηση νέων παραμέτρων ασφαλείας για τους ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη (με 95% εμπιστοσύνη ότι το σύμβαμα αυτό δεν παρατηρείται με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στα 500).Η παρακολούθηση της συμμόρφωσης με τον προαπαιτούμενο έλεγχο εγκυμοσύνης και εφαρμογής αποτελεσματικής αντισυλληπτικής μεθόδου σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία (WCBP), καθώς επίσης και με την προαπαιτούμενη συμβουλευτική όλων των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη.	

Σχέδιο της μελέτης:

Οι ασθενείς θα στρατολογηθούν από περίπου 300 αιματολογικά/ ογκολογικά κέντρα σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Σε κάθε περίπτωση, η λήψη απόφασης για χορήγηση της θεραπείας σε κάποιον ασθενή θα προηγείται της απόφασης για ένταξη του ασθενούς αυτού στη μελέτη.

Η μελέτη θα στρατολογήσει μια κοόρτη ασθενών που πρόκειται να λάβουν λεναλιδομίδη, ενώ η στρατολόγηση θα συνεχιστεί έως την έναρξη του 3^{ου} κύκλου της θεραπείας με λεναλιδομίδη από 1500 ασθενείς.

Προκειμένου να καταγραφούν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον συγκεκριμένο πληθυσμό με αυτή τη νόσο, η βασική συχνότητα εμφάνισης των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος θα καθορίζεται σε μια βασική κοόρτη έως 1500 ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι δε θα λαμβάνουν λεναλιδομίδη. Οι ασθενείς θα ενταχθούν στη βασική κοόρτη όταν θα έχει ληφθεί η απόφαση για την έναρξη νέας θεραπείας. Η στρατολόγηση θα είναι διαδοχική.

Όλοι οι ασθενείς που θα στρατολογηθούν θα παρακολουθούνται προοπτικά για έως και 36 μήνες, εφόσον είναι δυνατό, μετά το τέλος της περιόδου παρατηρούμενης θεραπείας. Αυτή η περίοδος παρατήρησης των 36 μηνών θα ξεκινήσει από την ημερομηνία του τέλους της θεραπείας (λεναλιδομίδη ή βασική θεραπεία). Η περίοδος παρακολούθησης της παρατήρησης θα τερματιστεί 36 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας λεναλιδομίδης ή της περιόδου βασικής παρατηρούμενης θεραπείας ή σε περίπτωση θανάτου, απόσυρσης της συγκατάθεσης ή διακοπής επικοινωνίας με τον ασθενή κατά την παρακολούθηση. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, οι ασθενείς θα παρακολουθούνται ύστερα από 30 ημέρες και μετά κάθε 6 μήνες για αξιολόγηση της κατάστασης.

Οι ασθενείς θα στρατολογούνται διαδοχικά και θα τηρείται ειδικός κατάλογος για τους ασθενείς που δεν παραχωρούν συγκατάθεση για την καταγραφή των δεδομένων που τους αφορούν. Στον κατάλογο αυτόν θα καταγράφονται επίσης η ηλικία, το φύλο και η γραμμή θεραπείας για το πολλαπλούν μυέλωμα την οποία έχει λάβει ο ασθενής, εφόσον επιτρέπεται από τους τοπικούς νόμους για την προστασία δεδομένων.

Οι ασθενείς τόσο στην κοόρτη λεναλιδομίδης όσο και στη βασική κοόρτη, οι οποίοι διακόπτουν προσωρινά τη θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο για περισσότερο από 30 ημέρες θα αποσύρονται από την παρατήρηση της θεραπείας και θα παρατηρούνται για ασφάλεια έως και για 36 μήνες (από το τέλος της θεραπείας). Αν ο λόγος της διακοπής για τους ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη είναι εξαιτίας ανεπιθύμητης ενέργειας, η παρακολούθηση της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν θα περιορίζεται χρονικά και θα συνεχίζεται έως την υποχώρηση ή τη σταθεροποίηση του συμβάματος, ή έως το χρόνο κατά τον οποίο, κατά την κρίση του ερευνητή, δεν είναι δυνατή η άντληση οποιωνδήποτε περαιτέρω χρήσιμων πληροφοριών από το σύμβαμα, ή εάν ο ασθενής αποσύρει τη συγκατάθεση που έχει δώσει για τη συλλογή οποιωνδήποτε περαιτέρω δεδομένων.

Οι ασθενείς και στις δύο κοόρτες θα παύσουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη εάν ξεκινήσουν τη λήψη άλλης φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, εάν ο ασθενής στη βασική κοόρτη αλλάξει άμεσα την αγωγή του και ξεκινήσει τη λήψη λεναλιδομίδης, ή του έχει συνταγογραφηθεί η λήψη λεναλιδομίδης για κάποια στιγμή στο μέλλον, ο ασθενής μπορεί να επανενταχθεί στη μελέτη ως νέος και να συνεχίσει η συλλογή των δεδομένων του για όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής χορήγησης λεναλιδομίδης. Στην περίπτωση κατά την οποία αυτοί οι ασθενείς συνεχίζουν τη λήψη λεναλιδομίδης έως τον 3^ο κύκλο της θεραπείας, τότε τα δεδομένα τους θα καταχωρίζονται μαζί με εκείνα των 1500 ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με θαλιδομίδη και οι οποίοι αποτελούν το στόχο της παρούσας μελέτης.

Τα δεδομένα της κοόρτης των ασθενών που λαμβάνουν λεναλιδομίδη θα συγκριθούν, επίσης, με την ερευνητική εμπειρία που προκύπτει από τις κλινικές μελέτες MM009 και MM010.

<p>Δοσολογικό Πρωτόκολλο</p> <p>Η θεραπεία θα πραγματοποιηθεί ακόλουθα με την κλινική πρακτική</p>	<p>Προμήθεια του Φαρμάκου της Μελέτης</p> <p>Όλες οι θεραπείες θα συνταγογραφούνται από τον ερευνητή της μελέτης σύμφωνα με την κανονική κλινική πρακτική. Η λεναλιδομίδη δε θα παράσχεται από τη Celgene</p>
<p>Πληθυσμός της Μελέτης</p> <p>Για να μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι για τη μελέτη, οι ασθενείς θα πρέπει να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης/ αποκλεισμού:</p> <p>Κριτήρια Ένταξης:</p> <p>Για όλους τους ασθενείς: Κατανόηση και εκούσια υπογραφή εντύπου ενημερωμένης συγκατάθεσης. Οι ασθενείς δεν πρέπει να έχουν ποτέ ακολουθήσει αγωγή με λεναλιδομίδη πριν από την ένταξή τους στη μελέτη.</p> <p>Κοόρτη λεναλιδομίδης: Ασθενείς οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με λεναλιδομίδη.</p> <p>Βασική κοόρτη: Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία και ξεκινούν νέα, αλλά όχι με λεναλιδομίδη.</p> <p>Κριτήρια Αποκλεισμού:</p> <p>Για όλους τους ασθενείς: Άρνηση συμμετοχής στη μελέτη ή τρέχουσα συμμετοχή σε άλλη επεμβατική κλινική μελέτη. Ασθενείς οι οποίοι κατά το παρελθόν λάμβαναν λεναλιδομίδη, είτε ως μέρος τακτικής πρακτικής συνταγογράφησης είτε στο πλαίσιο διεξαγωγής κάποιας κλινικής μελέτης.</p> <p>Βασική κοόρτη: Ασθενείς που ξεκινούν τη λήψη μιας νέας γραμμής θεραπείας, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ενταχθεί στη μελέτη όταν λάμβαναν άλλη θεραπεία προηγούμενης γραμμής.</p> <p>Υποσημείωση: Ασθενείς που εντάχθηκαν προηγουμένως στην παρούσα μελέτη και στη συνέχεια τους συνταγογραφήθηκε λεναλιδομίδη μπορούν να στρατολογηθούν στη μελέτη ως μέρος της κοόρτης της λεναλιδομίδης.</p>	
<p>Αξιολόγηση</p> <p>Όλες οι αξιολογήσεις θα διενεργούνται σύμφωνα με την τακτική κλινική πρακτική του θεράποντος ερευνητή. Δε θα ζητηθεί από τον ερευνητή να αναλάβει τη διενέργεια οποιασδήποτε αξιολόγησης την οποία δε θα διενεργούσε κανονικά κατά τη συνήθη ιατρική πρακτική του. Κατά συνέπεια, εάν ζητηθεί η καταγραφή στο Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού (CRF) μιας οποιασδήποτε παραμέτρου, αλλά η τυπική πρακτική του ερευνητή δεν περιλαμβάνει τη διενέργεια μιας τέτοιας αξιολόγησης, τότε το αντίστοιχο πεδίο στο CRF δε θα συμπληρωθεί.</p> <p>Ασφάλεια:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Δεδομένα βασικής επίσκεψης σύμφωνα με το πρόγραμμα των αξιολογήσεων • Αξιολόγηση Ανεπιθύμητων Ενεργειών <ul style="list-style-type: none"> ◦ Συμπεριλαμβάνεται η αξιολόγηση όλων των δευτέρων πρωτοπαθών κακοηθειών (SPM) (βλ. παράρτημα 1) • Δοσολογία και διακοπή δοσολογίας • Τεστ εγκυμοσύνης και μέθοδος αντισύλληψης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία • Νεφρική λειτουργία • Προφύλαξη για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE) • Διαβάθμιση νευροπάθειας, στην περίπτωση που καταγράφεται νευροπάθεια κατά τη βασική επίσκεψη • Διακοπή: Ημερομηνία, αιτίες διακοπής. 	

Στατιστική Ανάλυση:

Πληθυσμοί της Μελέτης:

Στις αναλύσεις για την ασφάλεια θα περιληφθούν δεδομένα από όλους τους ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μια δόση της θεραπείας. Επιπλέον, θα περιληφθούν δεδομένα από οποιονδήποτε ασθενή στον οποίο έχει χορηγηθεί λεναλιδομίδη και πέρα από τη εγκεκριμένη χορήγηση, π.χ. εκτός ενδείξεων. Οι περιλήψεις των δεδομένων θα παρέχονται ανά χώρα.

Δημογραφικά Δεδομένα

Για τα δεδομένα που αφορούν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά που καταγράφονται στη βασική επίσκεψη, θα χρησιμοποιηθεί η μέθοδος της περιγραφικής στατιστικής (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, μέγιστη και ελάχιστη) για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι ποιοτικές μεταβλητές θα συνοψίζονται με πίνακες συχνοτήτων.

Φάρμακο της Μελέτης:

Για τη λεναλιδομίδη, η δοσολογία της μελέτης θα περιγραφεί με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής. Με παρόμοιο τρόπο θα περιγραφεί η διάρκεια της δοσολογίας, ενώ θα γίνει και σύνοψη των διαστημάτων διακοπής και των μειώσεων των δόσεων. Η δοσολογία των ασθενών που λαμβάνουν λεναλιδομίδη εκτός ενδείξεων θα περιγραφεί ξεχωριστά.

Ανάλυση Ασφάλειας:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα κατηγοριοποιηθούν με τη χρήση του συστήματος MedDRA. Η διαβάθμιση της βαρύτητας των τοξικών αντιδράσεων θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE), ΕΚΔΟΣΗ 3.0, όταν αυτό είναι δυνατό.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα καταγράφεται σε πίνακες ανά οργανικό σύστημα και όρο του MedDRA. Στην ανάλυση ανά ασθενή, ένας ασθενής που παρουσιάζει το ίδιο σύμβαμα περισσότερες από μια φορές θα καταμετράται μόνο μια φορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα συνοψίζονται σύμφωνα με το χειρότερο βαθμό των Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE), ΕΚΔΟΣΗ 3.0.

Σε ειδικό ξεχωριστό κατάλογο θα καταχωρίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε θάνατο ή σε διακοπή της θεραπείας, τα συμβάματα που σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης, καθώς και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Για τις μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα παρασχεθεί ένταση επίπτωσης (ID) μαζί με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης. Ως ένταση επίπτωσης (ID) ορίζεται ο λόγος του αριθμού των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών στον ημερολογιακό χρόνο προς το χρόνο ένταξης αυτού του πληθυσμού στη μελέτη.

Θα παρασχεθούν περιληπτικοί πίνακες προκειμένου να επιτραπεί η επιμέρους σύγκριση της έντασης της επίπτωσης που παρατηρείται στην κοόρτη της λεναλιδομίδης, της βασικής κοόρτης και των κλινικών μελετών MM009 και MM010. Θα υπολογιστεί ο λόγος πιθανοτήτων, μαζί με 95% διάστημα εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης για την ανάδειξη του σχετικού κινδύνου μεταξύ των δύο κοόρτεων της μελέτης. Εκ των υστέρων θα πραγματοποιηθούν οι ανάλογες προσαρμογές στους υπολογισμούς για τον έλεγχο οποιωνδήποτε διαφορών στους συγκρινόμενους πληθυσμούς.

Θα χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία κατά Kaplan-Meier για το χαρακτηρισμό του χρόνου μέχρι την εγκατάσταση και του χρόνου έως την υποχώρηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Θα χρησιμοποιηθεί η προς τα εμπρός κατά βήματα διαδικασία επιλογής για να προσδιοριστεί η υπο-ομάδα των συσχετιζόμενων παραγόντων.

Θα παρασχεθούν, επίσης, περιληπτικοί πίνακες για κλινικά σημαντικές υπο-ομάδες, π.χ. με βάση τη γραμμή θεραπείας και τη βαρύτητα της νόσου, προκειμένου να καταστεί εφικτή η επιμέρους σύγκριση για την κοόρτη της λεναλιδομίδης, την βασική κοόρτη και τις κλινικές μελέτες MM009 και MM010.

Επιπλέον, θα διενεργηθούν αναλύσεις για τη διερεύνηση της πορείας της νευροπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδα και οι οποίοι παρουσιάζουν τη νευροπάθεια ήδη από την αρχική επίσκεψη. Ειδικότερα, θα χρησιμοποιηθούν διασταυρούμενοι περιγραφικοί πίνακες για την περίληψη των μεταβολών στη βαρύτητα της πάθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδα και θα χρησιμοποιηθεί περιληπτική στατιστική για άλλες σχετικές μεταβλητές.

Θα δοθούν σχετικοί περιληπτικοί πίνακες ανά χώρα, π.χ. συγκεντρώνοντας όλα τα δεδομένα από όλα τα κέντρα μιας συγκεκριμένης χώρας.

Πίνακας 2 Πρόγραμμα Αξιολόγησης

Κάθε αξιολόγηση θα πραγματοποιείται σύμφωνα με την τακτική κλινική πρακτική του θεράποντος ερευνητή. Δε θα ζητηθεί από τον ερευνητή η ανάληψη οποιασδήποτε αξιολόγησης την οποία δε θα πραγματοποιούσε στην καθημερινή κλινική πράξη. Κατά συνέπεια, εάν ζητηθεί η καταγραφή κάποιας παραμέτρου στο Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού (CRF) αλλά η συνήθης πρακτική του ερευνητή δεν είναι η διενέργεια αξιολόγησης για αυτή την παράμετρο, τότε το αντίστοιχο πεδίο του CRF δε θα συμπληρωθεί.

Δεδομένα	Βασική Επίσκεψη	*Αξιολόγηση κατά την περίοδο θεραπείας	**Κατά τη Διακοπή	30 ημέρες μετά την επίσκεψη τέλους της θεραπείας	Σε 6 μηνιαίες επισκέψεις παρακολούθησης
Ταυτοποίηση του Κέντρου	Y	Y		Y	Y
Ταυτοποίηση ασθενούς-Ανωνυμία	Y	Y		Y	Y
Ημερομηνία αξιολόγησης	Y	Y		Y	Y
Ηλικία/Ημερομηνία Γενήσεως (DOB)	Y				
Ύψος και Βάρος	Y				
Φύλο	Y				
Ιστορικό Καπνίσματος	Y				
Ιατρικό Ιστορικό	Y				
Ένδειξη για τη θεραπεία με λεναλιδομίδη	Y				
Προηγούμενες θεραπείες για ένδειξη, ημερομηνίες και διάρκεια	Y				
Παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)	Y				
Προφύλαξη για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)	Y	Y			
Οποιαδήποτε νευροπάθεια που παρατηρείται στην αρχική επίσκεψη	Y	Y (εάν εμφανιστεί στη βασική επίσκεψη)			
Αιτιολογία της νευροπάθειας που παρατηρείται στην αρχική επίσκεψη (προκαλούμενη από θαλιδομίδη, μπορτεζομίδη, ή άλλο φάρμακο, ή μη φαρμακευτικής αιτιολογίας)	Y				
Ασβέστιο	Y				
Αιμοσφαιρίνη	Y				
Τιμή Ουδετεροφίλων	Y				
Τιμή Αιμοπεταλίων	Y				
Κρεατινίνη ορού	Y	Y			
T ₄ και TSH	Y				
Κάθαρση κρεατινίνης (που έχει υπολογιστεί ή καθοριστεί με ούρα 24ώρου)	Y				
Λυτικές οστικές βλάβες	Y				

Δεδομένα	Βασική επίσκεψη	*Αξιολόγηση κατά την περίοδο θεραπείας	**Κατά τη Διακοπή	30 ημέρες μετά την επίσκεψη τέλους της θεραπείας	Σε 6 μηνιαίες επισκέψεις παρακολούθησης
Λειτουργική Ταξινόμηση Απόδοσης σύμφωνα με την ECOG κατά τη βασική επίσκεψη	Y				
Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) κατά τη βασική επίσκεψη (εάν απαιτείται)	Y				
Ηλεκτρομυογράφημα (EMG)/ νευροφυσιολογικές εξετάσεις κατά τη βασική επίσκεψη (εάν απαιτείται)	Y				
Γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία (WCBP) ναι, όχι (μόνο λεναλιδομίδη)	Y				
Συμβουλευτική για την Πρόληψη Εγκυμοσύνης (μόνο λεναλιδομίδη)	Y	Y			
Για άνδρες ασθενείς, συμβουλευτική για αποτελεσματική αντισύλληψη (μόνο λεναλιδομίδη)	Y	Y			
Για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (WCBP) ημερομηνία αρνητικού τεστ εγκυμοσύνης (μόνο λεναλιδομίδη)	Y	Y			
Για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (WCBP) αποτελεσματική αντισύλληψη (μόνο λεναλιδομίδη)	Y	Y			
Δοσολογία του φαρμάκου της μελέτης	Y	Y			
Ημερομηνία έναρξης του φαρμάκου της μελέτης	Y				
Μείωση της δοσολογίας		Y			
Διακοπή της δοσολογίας		Y			
Ανεπιθύμητες ενέργειες		Y		Y	
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAE) ναι/όχι		Y		Y	
Εγκυμοσύνη ναι/όχι		Y		Y	Y
Ημερομηνία διακοπής παρατηρούμενης θεραπείας			Y		
Αιτία διακοπής παρατηρούμενης θεραπείας			Y		
Ημερομηνία διακοπής της μελέτης (κατά την περίοδο της παρακολούθησης)				Y	Y
Αιτία διακοπής της μελέτης (κατά την περίοδο της παρακολούθησης)				Y	Y
Καταγραφή τυχόν δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας (μέσω SAE και CRF)		Y		Y	Y

*Δεν απαιτούνται περισσότερες από μία αξιολογήσεις. Λάβετε υπόψη ότι η πρώτη αξιολόγηση πρέπει να γίνει μετά την πρώτη λήψη του φαρμάκου.

** Οι ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία της μελέτης θα παρατηρούνται για 36 μήνες συνολικά (από την ημερομηνία τέλους της θεραπείας). Η πρώτη επίσκεψη μετά τη διακοπή θα είναι ύστερα από 30 ημέρες (+/- 1 εβδομάδα) και κατόπιν θα προγραμματίζονται επισκέψεις παρακολούθησης κάθε 6 μήνες (+/- 2 εβδομάδες) από την ημερομηνία διακοπής της παρατηρούμενης θεραπείας.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1. Πολλαπλούν Μυέλωμα

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι μια ανίατη νόσος που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση μονοκλωνικών πλάσματοκυττάρων στο μυελό των οστών (Alexanian R. 1994). Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι σπάνια πάθηση και αποτελεί το 1% όλων των κακοήθων, και το 10% όλων των αιματολογικών κακοήθων νεοπλασματικών παθήσεων (Cancer Research UK 2005). Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται, κατά προσέγγιση, 21.500 νέες περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος, ενώ καταγράφονται ετησίως περίπου 16.000 θάνατοι από τη νόσο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης EU (βάση δεδομένων EUCAN 1998). Η πρωταρχική θεραπευτική προσέγγιση για το πολλαπλούν μυέλωμα είναι η συστηματική αντινεοπλασματική αγωγή. Πριν από την εισαγωγή στη θεραπεία της χρήσης των αλκυλιούντων παραγόντων κατά τη δεκαετία του '60, η μέση επιβίωση των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα ήταν λιγότερη από 12 με 17 μήνες από το χρόνο διάγνωσης (Durie B. 1982, Gregory W. 1992). Η συμβατική χημειοθεραπεία έχει οδηγήσει σε αύξηση της μέσης επιβίωσης κατά περίπου 3 χρόνια (Alexanian R. 1980, Michiels J. 1992). Η χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) αποτελεί εναλλακτική θεραπεία έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας και βελτιώνει την επιβίωση σε επιλεγμένους ασθενείς (Attal M. 1996).

2.2. Λεναλιδομίδη

Η λεναλιδομίδη (REVLIMID®) είναι ένα ανάλογο του ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου (IMiD) θαλιδομίδη (Thalomid®) με δυνητικά μεγαλύτερη ισχύ, για την ενεργοποίηση της ανοσοτροποποιητικής δράσης και την αναστολή της αγγειογένεσης. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η λεναλιδομίδη είναι ένα από τα πλέον ισχυρά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (IMiDs). Οι μελέτες αυτές συνέκριναν τη δράση και την ισχύ της λεναλιδομίδης και της θαλιδομίδης, και εξέτασαν την επίδραση των IMiDs στην παραγωγή των κυτοκινών και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος. Σε όλες τις μελέτες βρέθηκε ότι η λεναλιδομίδη ήταν 50 με 2000 πιο ισχυρή από τη θαλιδομίδη (Corral L 1999). Επιπλέον, προ-κλινικές μελέτες για τη λεναλιδομίδη έχουν δείξει ενίσχυση της δράσης της δεξαμεθαζόνης κατά του μυελώματος (Hideshima T 2000).

2.3. Κλινικές Μελέτες για τη Λεναλιδομίδη στο Πολλαπλούν Μυέλωμα

Μια μελέτη φάσης I ταυτοποίησε την μυελοκαταστολή ως δοσο-περιοριστική τοξικότητα της λεναλιδομίδης χορηγούμενης από του στόματος, και τη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) στα 25 mg ημερησίως, ενώ κατέδειξε και 50% μείωση της μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης σε ποσοστό 20% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η θεραπεία (Zangari M. 2001). Δεδομένα από την προκαταρκτική φάση II κατέδειξαν ότι ένα διακεκομμένο πρόγραμμα χορήγησης του φαρμάκου βελτιώνει τη δράση καταστολής του μυελού της από του στόματος χορηγούμενης λεναλιδομίδης (Barlogie B. 2002; Richardson P. 2002).

Διενεργήθηκαν δυο πιλοτικές μελέτες Ειδικής Αξιολόγησης Πρωτοκόλλου Φάσης III (SPA), η MM009 και η MM010, για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) με δεξαμεθαζόνη για το πολλαπλούν μυέλωμα σε ασθενείς στους οποίους είχε προηγουμένως χορηγηθεί θεραπεία για τη νόσο, και οι οποίοι παρουσίασαν υποτροπή ή αντοχή σε αυτήν.

Στη MM009, μια Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλή – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, εντάχθηκαν 353 ασθενείς από 47 κλινικά κέντρα σε όλη τη Βόρεια Αμερική, με διαθέσιμα δεδομένα από 170 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη χορήγηση λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, καθώς και από 171 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo) με δεξαμεθαζόνη. Ο μέσος ηλικιακός όρος των ασθενών ήταν τα 64 έτη για το θεραπευτικό σκέλος της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με τα 62 έτη του θεραπευτικού σκέλους του εικονικού φαρμάκου (placebo) με δεξαμεθαζόνη.

Μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων διεξήγαγε τη σχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση και συμπέρανε ότι η μελέτη υπερέβη σαφώς το προκαθορισμένο επίπεδο αποτελεσματικότητας του $p < 0.0015$ για το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, το χρόνο ως την πρόοδο της νόσου.

Σε πλήρη συμφωνία με τα ευρήματα της ενδιάμεσης ανάλυσης, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι:

- Ο μέσος όρος του χρόνου που μεσολάβησε ως την περαιτέρω πρόοδο της νόσου με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη ήταν 48.1 εβδομάδες, σε σύγκριση με εκείνον του εικονικού φαρμάκου (placebo) με δεξαμεθαζόνη, ο οποίος ήταν 20.1 εβδομάδες ($p < 0.0001$).
- Ο ρυθμός καλύτερης ανταπόκρισης με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη ήταν 61.0%, σε σύγκριση με το ρυθμό ανταπόκρισης 19.9% για το εικονικό φάρμακο με δεξαμεθαζόνη.
- Ο ρυθμός πλήρους ανταπόκρισης της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη ήταν 14.1%, συγκρινόμενος με ποσοστό 0.6% για το εικονικό φάρμακο με δεξαμεθαζόνη.

Στη MM010, μια Φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλή – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, εντάχθηκαν 351 ασθενείς από 50 κλινικά κέντρα σε διεθνές επίπεδο, με διαθέσιμα δεδομένα από 176 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη χορήγηση λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, καθώς και από 175 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo) και δεξαμεθαζόνη. Ο μέσος ηλικιακός όρος των ασθενών ήταν τα 63 έτη για το θεραπευτικό σκέλος της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με τα 64 έτη του θεραπευτικού σκέλους του εικονικού φαρμάκου (placebo) με δεξαμεθαζόνη. Μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Δεδομένων διεξήγαγε τη σχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση και συμπέρανε ότι η μελέτη υπερέβη σαφώς το προκαθορισμένο επίπεδο αποτελεσματικότητας του $p < 0.0015$ για το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο, το χρόνο ως την πρόοδο της νόσου. Σε πλήρη συμφωνία με τα ευρήματα της ενδιάμεσης ανάλυσης, τα διαθέσιμα ενημερωμένα κλινικά δεδομένα κατέδειξαν ότι:

- Ο μέσος όρος του χρόνου που μεσολάβησε ως την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη ήταν 48.7 εβδομάδες, σε σύγκριση με εκείνον του εικονικού φαρμάκου (placebo) με δεξαμεθαζόνη, ο οποίος ήταν 20.1 εβδομάδες ($p < 0.0001$).
- Ο ρυθμός καλύτερης ανταπόκρισης με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη ήταν 60.2%, σε σύγκριση με το ρυθμό ανταπόκρισης 24.0% για το εικονικό φάρμακο με δεξαμεθαζόνη.
- Ο ρυθμός πλήρους ανταπόκρισης της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη ήταν 15.9%, συγκρινόμενος με ποσοστό 3.4% για το εικονικό φάρμακο με δεξαμεθαζόνη.

Τα δεδομένα ασφάλειας και για τις δύο μελέτες ενημερώθηκαν περαιτέρω στις 31 Δεκεμβρίου 2005. Τα πιο σημαντικά τοξικά φαινόμενα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν η ουδετεροπενία και η θρομβοκυτταροπενία. Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε σε ποσοστό 39.4% των ασθενών στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με ποσοστό 6.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη. Ουδετεροπενία βαθμού 3/4 παρατηρήθηκε σε ποσοστό 32.9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε λεναλιδομίδα με δεξαμεθαζόνη αντίστοιχα, σε σύγκριση με

ποσοστό 2.3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο με δεξαμεθαζόνη. Φλεγμονώδεις αντιδράσεις βαθμού 3/4 σημειώθηκαν σε ποσοστό 8.8% της ομάδας της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη αντίστοιχα, σε σύγκριση με ποσοστό 5.7% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Η πιο συχνή φλεγμονώδης αντίδραση ήταν η πνευμονία (παρατηρήθηκε πνευμονία βαθμού 3/4 NOS σε ποσοστό 3.7% στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με ποσοστό 1.1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη). Η επίπτωση της άτυπης πνευμονίας βαθμού 3/4 (πνευμονία από πνευμοκύστη - *pneumocystis carinii* - και πρωτογενής άτυπη πνευμονία) ήταν μικρή, καθώς υπήρξε μόνο μια αναφορά για κάθε είδους τέτοια λοίμωξη στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη και καμία στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη. Παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε θρομβοκυτταροπενία, η επίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων (ειδικώς όλων των αιμορραγικών επεισοδίων) ήταν μικρή και συγκρίθηκε μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων ως εξής: 1.1% στο σκέλος της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη και 1.4% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση των επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν επεισόδια πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε ποσοστό 2.5% και 7.1% αντίστοιχα στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με ποσοστό 0.9% και 3.4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Στον πληθυσμό των μελετών MM παρατηρήθηκε δερματικό εξάνθημα σημαντικά συχνότερα στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη. Τα επεισόδια δερματικού εξανθήματος που φαίνεται ότι σχετίζονται με το φάρμακο παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 10.2% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε λεναλιδομίδα με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με το 3.4% εκείνων στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο με δεξαμεθαζόνη. Ωστόσο, τα επεισόδια δεν αποτελούσαν σοβαρή αντίδραση, καθώς σημειώθηκε μόνο μια σοβαρή αντίδραση αποχρωματισμού του δέρματος (0.3%). Στον πληθυσμό της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια Συνδρόμου Steven Johnson ή Τοξικής Επιδερμολύσης. Δεν υπήρξε καμία αναφορά για επεισόδια υπερευαισθησίας.

Στον πληθυσμό της μελέτης η συχνότητα των αναφερομένων επεισοδίων νευροπάθειας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Στο σκέλος της λεναλιδομίδης/ δεξαμεθαζόνης παρατηρήθηκαν παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια και υπαισθησία σε ποσοστά 8.5%, 5.7% και 6.2% των ασθενών αντίστοιχα, σε σύγκριση με τα 8.3%, 4.6% και 2.9% του σκέλους του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Κατά προσέγγιση το 20% των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα παρουσιάζουν και κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας ως απότοκο της νόσου τους. Η κύρια οδός αποβολής της λεναλιδομίδης είναι η νεφρική απέκκριση. Στον πληθυσμό της κλινικής μελέτης η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας ως αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν μικρή και συγκρίσιμη ανάμεσα στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Επεισόδια νεφρικής ανεπάρκειας, οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και νεφρικής σωληναριακής νέκρωσης παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 1.4%, 0.8%, και 0.3% αντίστοιχα στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με το 0.3%, 0.3% και 0% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Με εξαίρεση την κολπική μαρμαρυγή, η επίπτωση καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρεμφερής και στα δύο θεραπευτικά σκέλη. Ενώ η κολπική μαρμαρυγή αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε ποσοστό 2.5% στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με το 0% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη, η περαιτέρω ανάλυση κατέδειξε ότι σε αυτούς τους ασθενείς συνυπήρχαν και άλλοι παράγοντες νοσηρότητας οι οποίοι συνέτειναν στην εγκατάσταση της

κολπικής μαρμαρυγής.

Υπήρξε μόνο μια αναφορά επεισοδίου παράτασης του QT διαστήματος (0.3%). Το επεισόδιο ήταν βαθμού 1 και παρατηρήθηκε στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα σε ποσοστά 0.6% και 0.3% στο σκέλος της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη αντίστοιχα, και 0% και 0.6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Αναφέρθηκαν περιστατικά επίκτητου υποθυρεοειδισμού σε ποσοστό 0.8% στην ομάδα της λεναλιδομίδης με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με 0.3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με δεξαμεθαζόνη.

Σε πρόσφατη ανάλυση των συγκεντρωμένων δεδομένων από τους ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή στις μελέτες Φάσης III, MM009 και MM010 (n=704), εμφανίστηκε όφελος επιβίωσης στη διάρκεια μακροπρόθεσμης παρακολούθησης των 2 δοκιμών, παρά το γεγονός ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών (περίπου 50%) στα σκέλη του εικονικού φαρμάκου και της δεξαμεθαζόνης (PBO + Len) συνδυάστηκαν για να λάβουν θεραπεία με βάση τη λεναλιδομίδα (Len + Dex; Dimopoulos, 2009). Επιπλέον, σύμφωνα με αναφορές των δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών (SPM) που παρατηρήθηκαν, αναλύθηκαν δεδομένα έως τον Φεβρουάριο του 2011 για τον απόλυτο αριθμό εμφάνισης επεισοδίων και τη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων των SPM. Ο απόλυτος αριθμός εμφάνισης επεισοδίων των SPM ήταν 8 για το σκέλος Len + Dex και 2 στο σκέλος PBO + Len. Δεν εμφανίστηκαν επεισόδια MDS ή κακοήθειες B-κυττάρων σε κανένα από τα δύο σκέλη. Οι συχνότητες εμφάνισης επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών (95% CI) ήταν 1,71 (0,86, 3,43) για το σκέλος Len + dex και 0,91 (0,23, 3,66) για το σκέλος PBO + Dex. Σε ανάλυση ευαισθησίας του χρόνου έως την εξέλιξη της θεραπείας (TTP) όπου συμπεριλήφθηκαν οι διηθητικές SPM ως ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία Len + Dex διατήρησε ένα ευνοϊκό προφίλ οφέλους-κινδύνου με διάμεσο TTP/SPM (Len + Dex vs PBO + Dex): 12,4 μήνες έναντι 4,6 μηνών (HR: 0,355 [95% CI: 0,292-0,431]; P < ,001) (Richardson, 2011).

Σε μια άλλη αναδρομική ανάλυση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας των ασθενών που έλαβαν Len ± Dex rMM, συγκεντρώθηκαν 3839 ασθενείς από 11 μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Celgene. Η μέση ηλικία για την ένταξη ήταν 64 ετών (εύρος ηλικίας 29-92) και η μέση διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδα για όλες τις μελέτες ήταν 5 μήνες (εύρος διάρκειας 0,03-58,27), καθώς 313 (8,2%) ασθενείς ακολουθούσαν θεραπεία ≥24 μήνες (μέση διάρκεια 34 μήνες [εύρος 24-58,3]). Αναφέρθηκαν συνολικά 57 SPM: 8 MDS, 1 AML, 2 κακοήθειες B-κυττάρων, 46 συμπαγείς όγκοι. Οι SPM με συμπαγείς όγκους αντιστοιχούν σε λόγο εμφάνισης επεισοδίων 2,15 και τυποποιημένο λόγο εμφάνισης επεισοδίων (SIR) 0,77 (95% CI 0,43-1,28). Δεν αναφέρθηκαν κακοήθειες B-κυττάρων σε ασθενείς με διάρκεια θεραπείας ≥24 μήνες με λεναλιδομίδα. Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων με SPM είναι ευνοϊκή συγκριτικά με τη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων με SEER (εύρος 1,3-2,2/100 έτη ασθενών [PY] για άτομα ηλικίας 60-85+). Η ανάλυση έδειξε επίσης ότι η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων με SPM δεν διέφερε ιδιαίτερα ανεξάρτητα από την ηλικία, τη συγκεντρωτική δόση λεναλιδομίδης, τη διάρκεια της θεραπείας ή το αρχικό σχήμα θεραπείας (Morgan 2011)

Σύμφωνα με αυτές τις αναφορές των δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών σε μερικές μελέτες της Celgene και επειδή δεν είναι σαφές αν η λεναλιδομίδα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας, η Celgene ζητά από όλους τους ασθενείς σε όλα τα σκέλη μελέτης να επιβεβαιώνουν αν έχει γίνει διάγνωση AML, MDS, Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (CLL), Οξείας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (ALL), μυελοϋπερπλαστικής διαταραχής ή οποιασδήποτε κακοήθειας με συμπαγή όγκο.

Για να παρακολουθηθούν και να αξιολογηθούν πλήρως όλες οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες που εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε αγωγή της μελέτης ή στη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, ζητούμε να καταγράφονται οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες στο CRF και να

αναφέρονται επίσης στο Τμήμα Ασφάλειας Φαρμάκων ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της μελέτης, καθώς και στη φάση παρακολούθησης. Όλοι οι ασθενείς που θα ενταχθούν στη μελέτη θα παρακολουθούνται προοπτικά έως και για 36 μήνες, εφόσον είναι δυνατό, μετά το τέλος της παρατηρούμενης θεραπείας. Θα ισχύουν σημαντικά κριτήρια ιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε περίπτωση που απουσιάζουν άλλα κριτήρια σοβαρότητας.

2.4. Δράσεις της Συγκεκριμένης Κατηγορίας Φαρμάκων

Τα φαρμακολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα της λεναλιδομίδης είναι διαφορετική από εκείνη της θαλιδομίδης και τα αποτελέσματα διάφορων κλινικών μελετών συντείνουν στο συμπέρασμα ότι και το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου είναι, επίσης, διαφορετικό.

Ο αναφερόμενος ρυθμός εμφάνισης επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής με τις θεραπείες θαλιδομίδης ποικίλλει στη βιβλιογραφία από 0% έως 43%. Τα ποσοστά επίπτωσής της φαίνεται ότι εξαρτώνται από την υποκείμενη νόσο και την παράλληλη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή χημειοθεραπείας πολλαπλών παραγόντων (Osman et al. 2001; Zangari et al. 2001; Bowcock et al. 2002; Rajkumar et al. 2002).

Η πρόκληση τερατογένεσης από τη θαλιδομίδη είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

Αναφέρθηκε υπερευαισθησία στη θαλιδομίδη, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την ανάπτυξη ερυθματώδους κηλιδώδους εξανθήματος, το οποίο, μερικές φορές, συσχετίζεται με εμπύρετο, ταχυκαρδία και υπόταση. Με τη χορήγηση θαλιδομίδης έχει αναφερθεί τοξική επιδερμόλυση και σύνδρομο Steven-Johnson (Horowitz 1999, Thalomid™ US Product Information).

Η περιφερική νευροπάθεια έχει μια αναφερόμενη επίπτωση ποσοστού 1% ως 70% σχετιζόμενη με τη θαλιδομίδη ανάλογα με την υποκείμενη νόσο (Tseng et al. 1996).

Η νευροπάθεια από τη θαλιδομίδη παραμένει μερικώς χαρακτηρισμένη, και, κατά κοινή αποδοχή, δεν είναι και πλήρως αναστρέψιμη. Οι αναφορές ποικίλουν σχετικά με την ύπαρξη ή όχι συσχετισμού μεταξύ της επίπτωσης της περιφερικής νευροπάθειας και των αθροιστικών δόσεων της θαλιδομίδης (Apfel 2004). Μια μελέτη που διενεργήθηκε από τον Chaudhry et al (2002) κατέδειξε ότι και στους επτά ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτήν εμφανίστηκαν ηλεκτροφυσιολογικά και κλινικά στοιχεία περισσότερο αισθητικής παρά κινητικής πολυνευροπάθειας, η οποία παρουσίαζε εξίσου επώδυνη παραισθησία και αιμωδίες.

Αναφέρθηκε, επίσης, φλεβοκομβική βραδυκαρδία σε ποσοστό 5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θαλιδομίδη. Η βραδυκαρδία ήταν αρκετά σοβαρή ώστε να προκαλεί συγκοπτικά επεισόδια, και για το λόγο αυτόν θα μπορούσε να κριθεί απαραίτητη η εμφύτευση βηματοδότη (Kaur et al. 2003, Escudier et al. 2002). Ο μηχανισμός των παρενεργειών που προκαλούνται από τη χορήγηση θαλιδομίδης δεν έχει γίνει ακόμη αντιληπτός με σαφήνεια.

Υπάρχουν αναφορές σχετικά με την ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού και τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης στον ορό (TSH) σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Ο μηχανισμός δεν είναι σαφής (Badros et al 2002).

2.5. Πρόγραμμα Διαχείρισης Κινδύνου Λεναλιδομίδης

Η λεναλιδομίδη συσχετίζεται δομικά με τη θαλιδομίδη, ένα γνωστό τερατογονικό φάρμακο για τον άνθρωπο. Καθώς επί του παρόντος δε μπορεί να αποκλειστεί ο δυνητικός κίνδυνος τερατογένεσης από τη χορήγηση της λεναλιδομίδης, εφαρμόζεται ένα Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης.

Όλες οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει:

- ο Να ακολουθούν πρόγραμμα Συμβουλευτικής σε ό,τι αφορά το δυνητικό κίνδυνο τερατογένεσης από τη λεναλιδομίδα και να αποφεύγουν μια ενδεχόμενη εγκυμοσύνη.
- ο Να χρησιμοποιούν κάποια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο για 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τη διάρκεια των διαστημάτων διακοπής της χορήγησης των δόσεων και για 4 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας, εκτός εάν η ασθενής δεσμεύεται για απόλυτη και συνεχή αποχή από τη σωματική επαφή, η οποία θα επιβεβαιώνεται σε μηνιαία βάση.
- ο Να παρουσιάσουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης – με ιατρική επίβλεψη – από την έναρξη της αντισυλληπτικής αγωγής για 4 εβδομάδες, στα 4 εβδομαδιαία διαλείμματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις 4 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας.

Κατά τον παρόντα χρόνο δεν είναι γνωστό εάν η λεναλιδομίδα εμφανίζεται στο σπέρμα. Συνεπώς, όλοι οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, κατά τα διαστήματα διακοπής της χορήγησης των δόσεων, καθώς και για μια εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας εάν η σύντροφός τους βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία και δε λαμβάνει προφυλακτικά μέτρα αντισύλληψης.

Το έντυπο Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος παρέχει περαιτέρω καθοδήγηση σχετικά με το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης, το οποίο περιλαμβάνει τον ορισμό της γυναίκας σε αναπαραγωγική ηλικία, τη Συμβουλευτική, την αποτελεσματική αντισύλληψη και τον έλεγχο εγκυμοσύνης.

Κατά την αρχική επίσκεψη και κάθε εβδομάδα, για τις οκτώ πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, και στη συνέχεια σε μηνιαία βάση, θα πρέπει να διενεργείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος, ο οποίος θα περιλαμβάνει τιμές λευκών αιμοσφαιρίων με έλεγχο του τύπου, αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτη.

Μπορεί να ζητηθεί μείωση των δόσεων. Σε περίπτωση ουδετεροπενίας, ο ερευνητής θα πρέπει να λάβει υπόψη του για τη διαχείριση του ασθενούς τη χρήση αυξητικών παραγόντων. Η συν-χορήγηση της λεναλιδομίδης μαζί με άλλους μυελοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ο συνδυασμός λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και πνευμονικής εμβολής (PE) στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Η παράλληλη χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων ή προηγούμενο ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) μπορούν, επίσης, να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιθρομβωτικών φαρμάκων, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση. Η απόφαση για λήψη προφυλακτικών αντιθρομβωτικών μέτρων θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των υποκειμένων παραγόντων κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

3. ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στόχοι:

Πρωταρχικός

- Ο χαρακτηρισμός και ο καθορισμός της επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος: ειδικότερα, ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, οξείες και ευκαιριακές λοιμώξεις, αιμορραγικά επεισόδια, φλεβική θρομβοεμβολή, καρδιακές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία, παράταση του QT διαστήματος), νευροπάθεια, εξάνθημα, υπερευαισθησία, υποθυρεοειδισμός και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη σε πραγματικές συνθήκες καταγραφής με τη βασική επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μια κοόρτη ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που δε λαμβάνουν λεναλιδομίδη, και οι οποίοι μόλις ξεκίνησαν τη λήψη 2^{ης} ή ακόλουθης γραμμής θεραπείας για το πολλαπλούν μυέλωμα.

Δευτερεύοντες

- Η παρακολούθηση της εξέλιξης ή της υποχώρησης της νευροπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη, οι οποίοι παρουσίαζαν προ-υπάρχουσα νευροπάθεια στην αρχική επίσκεψη.
- Ταυτοποίηση νέων δεδομένων ασφαλείας για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη (με 95% εμπιστοσύνη ότι το σύμβαμα δεν παρατηρείται με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στα 500).
- Η παρακολούθηση της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις για έλεγχο εγκυμοσύνης και αποτελεσματική αντισύλληψη σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, καθώς και με τις απαιτήσεις για Συμβουλευτική για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδη.

4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ

4.1. Συνολικός Σχεδιασμός της Μελέτης

Πρόκειται να στρατολογηθούν ασθενείς από περίπου 300 αιματολογικά/ ογκολογικά κέντρα σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Σε όλες τις περιπτώσεις, η απόφαση για χορήγηση της θεραπείας στον ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από την απόφαση για ένταξη του ασθενούς στη μελέτη.

Η μελέτη θα στρατολογήσει μια κοόρτη ασθενών που θα λαμβάνουν λεναλιδομίδη και η στρατολόγηση θα συνεχιστεί μέχρις ότου συμπληρωθεί ο προβλεπόμενος αριθμός των 1500 ασθενών που θα έχουν ξεκινήσει τον 3^ο κύκλο θεραπευτικής αγωγής. Όταν επιτευχθεί ο στόχος αυτός, δεν θα στρατολογηθούν άλλοι ασθενείς για την αγωγή της λεναλιδομίδης.

Προκειμένου να καταγραφούν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον συγκεκριμένο πληθυσμό με αυτή τη νόσο, η βασική επίπτωση των αναφερομένων συμβαμάτων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος θα καθορίζεται σε μια βασική κοόρτη έως 1500 ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι δε θα λαμβάνουν λεναλιδομίδη. Οι ασθενείς θα ενταχθούν στη βασική κοόρτη όταν θα έχει ληφθεί η απόφαση για την έναρξη νέας θεραπείας. Η στρατολόγηση θα είναι διαδοχική.

Όλοι οι ασθενείς που θα στρατολογηθούν θα παρακολουθούνται προοπτικά για έως και 36 μήνες, εφόσον είναι δυνατό, μετά το τέλος της παρατηρούμενης περιόδου θεραπείας. Αυτή η περίοδος παρατήρησης των 36 μηνών θα ξεκινήσει από την ημερομηνία του τέλους της θεραπείας (λεναλιδομίδη ή βασική θεραπεία). Η περίοδος παρακολούθησης της παρατήρησης θα τερματιστεί 36 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας λεναλιδομίδης ή της περιόδου βασικής παρατηρούμενης θεραπείας ή κατά το χρόνο θανάτου, απόσυρσης της συγκατάθεσης ή διακοπής επικοινωνίας με τον ασθενή κατά την παρακολούθηση. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, οι ασθενείς θα παρακολουθούνται ύστερα από 30 ημέρες και μετά κάθε 6 μήνες για αξιολόγηση της κατάστασης.

Οι ασθενείς θα στρατολογούνται διαδοχικά και θα τηρείται ειδικός κατάλογος για τους ασθενείς που δεν παραχωρούν συγκατάθεση για την καταγραφή των δεδομένων που τους αφορούν. Στον κατάλογο αυτόν θα καταγράφονται επίσης η ηλικία, το φύλο και η γραμμή θεραπείας για το πολλαπλούν μυέλωμα την οποία έχει λάβει ο ασθενής, εφόσον επιτρέπεται από τους τοπικούς νόμους για την προστασία δεδομένων.

Οι ασθενείς τόσο στην κοόρτη λεναλιδομίδης όσο και στη βασική κοόρτη, οι οποίοι διακόπτουν προσωρινά τη θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο για περισσότερο από 30 ημέρες θα αποσύρονται από την παρατήρηση της θεραπείας και θα παρατηρούνται για ασφάλεια για έως 36 μήνες (από το τέλος της θεραπείας). Αν ο λόγος της διακοπής για τους ασθενείς της λεναλιδομίδης είναι κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, η παρακολούθηση της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν θα περιορίζεται χρονικά και θα συνεχίζεται έως την υποχώρηση ή τη σταθεροποίηση του συμβάματος, ή έως το χρόνο κατά τον οποίο, κατά την κρίση του ερευνητή, δεν είναι δυνατή η άντληση οποιωνδήποτε περαιτέρω χρήσιμων πληροφοριών από το σύμβαμα, ή εάν ο ασθενής αποσύρει τη συγκατάθεση που έχει δώσει για τη συλλογή οποιωνδήποτε περαιτέρω δεδομένων.

Οι ασθενείς και στις δύο κοόρτες θα παύσουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη εάν ξεκινήσουν τη λήψη άλλης φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, εάν ο ασθενής στη βασική κοόρτη αλλάξει άμεσα την αγωγή του και ξεκινήσει τη λήψη λεναλιδομίδης, ή του έχει συνταγογραφηθεί η λήψη λεναλιδομίδης για κάποια στιγμή στο μέλλον, ο ασθενής αυτός μπορεί να επανενταχθεί στη μελέτη ως νέος και να συνεχίσει η συλλογή των δεδομένων του για όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής χορήγησης λεναλιδομίδης. Στην περίπτωση κατά την οποία αυτοί οι ασθενείς συνεχίζουν τη λήψη λεναλιδομίδης έως τον 3^ο κύκλο της θεραπείας, τότε τα δεδομένα τους θα καταχωρίζονται μαζί με εκείνα των 1500

ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με θαλιδομίδη και οι οποίοι αποτελούν το στόχο της παρούσας μελέτης.

Τα δεδομένα της κοόρτης των ασθενών που λαμβάνουν λεναλιδομίδη θα συγκριθούν, επίσης, με την εμπειρία που προκύπτει από τις κλινικές μελέτες MM009 και MM010.

Για όλους τους ασθενείς τα δεδομένα θα συλλεγούν ως «βασικά, της αρχικής επίσκεψης», με την έναρξη της θεραπείας της λεναλιδομίδης. Κατά τα μηνιαία διαστήματα διακοπής της θεραπείας, οι ερευνητές θα συμπληρώνουν το Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού (είτε μέσω κάποιου ασφαλούς διαδικτυακού συστήματος είτε εγγράφως στα τυπωμένα φύλλα), το οποίο θα συλλέγει:

- Δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Δεδομένα για τη δοσολογία και τη διακοπή λήψης των δόσεων.
- Για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, την ημερομηνία του τελευταίου τεστ εγκυμοσύνης, καθώς και την επιβεβαίωση ότι η ασθενής χρησιμοποιεί κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Εάν παρατηρείται νευροπάθεια στην αρχική επίσκεψη, το βαθμό βαρύτητας της νόσου (NCI CTCAE Version3.0).
- Δεδομένα σχετικά με τη νεφρική λειτουργία.
- Μέτρα προφύλαξης για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE).

Σε περιπτώσεις διακοπής της συμμετοχής ενός ασθενούς στη μελέτη, θα καταγράφεται και η αιτία της διακοπής αυτής.

Δεδομένα για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων των δεύτερων πρωτοπαθών κακοηθειών, SPM) θα συλλέγονται σε συνεχή βάση, τα οποία, στη συνέχεια, θα εισάγονται στην παγκόσμια βάση δεδομένων ασφάλειας της Celgene (δες Παράρτημα 1).

Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες θα παρακολουθούνται ως συμβάματα ενδιαφέροντος και πρέπει να αναφέρονται ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για τους ασθενείς και των δύο κοόρτεων. Περιλαμβάνουν οποιαδήποτε δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια, ανεξάρτητα από την αιτιώδη σχέση με οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή, που εμφανίζεται οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της μελέτης. Τα συμβάματα οποιασδήποτε δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας θα αναφέρονται στο έντυπο αναφοράς των SAE και πρέπει να θεωρούνται «Σημαντικό Ιατρικό Σύμβαμα», ακόμη κι αν δεν ισχύουν άλλα σοβαρά κριτήρια. Αυτά τα συμβάματα πρέπει επίσης να τεκμηριώνονται στο CRF και στα έγγραφα πηγής του ασθενούς. Η τεκμηρίωση για τη διάγνωση της δεύτερης πρωτοπαθούς κακοήθειας πρέπει να παρέχεται όταν αυτή αναφέρεται ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. οποιαδήποτε επιβεβαιωτικά αποτελέσματα ιστολογικής ή κυτταρολογικής εξέτασης).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη βασική κοόρτη θα κοινοποιούνται στο σχετικό κάτοχο της άδειας εμπορικής κυκλοφορίας (MAH), όπου αυτό απαιτείται.

Όλες οι περιπτώσεις εγκυμοσύνης που αναφέρονται από τους ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη θα κοινοποιούνται άμεσα στη Celgene και θα παρακολουθούνται (δες Παράρτημα 1).

Θα χρησιμοποιούνται, επίσης, ειδικά ερωτηματολόγια συμβαμάτων προκειμένου να εξασφαλιστεί σαφής παρακολούθηση των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

Η ασφάλεια θα εκτιμάται με την αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα βαθμολογείται με τη χρήση των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE VERSION 3.0.).

4.2. Λογική του Σχεδιασμού

Η παρούσα μελέτη θα παρατηρήσει ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με την κανονική κλινική πρακτική, π.χ. σε πραγματικές συνθήκες χωρίς τους περιορισμούς μιας κλινικής μελέτης.

Η μελέτη θα καθορίζει την επίπτωση και θα χαρακτηρίζει συμβάματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

Αυτά είναι συμβάματα τα οποία:

- Έχουν αναγνωριστεί στις μελέτες MM009 και MM010 ως συσχετιζόμενα με τη λήψη λεναλιδομίδης (ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία (με δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων και αιμορραγικών αντιδράσεων), διαταραχές φλεβικής θρομβοεμβολής), ή
- Έχουν παρατηρηθεί στις μελέτες MM009 και MM010, αλλά χωρίς επαρκή στοιχεία αιτιώδους σχέσης με το φάρμακο, τα οποία συμβάματα, όμως, απαιτούν περαιτέρω παρακολούθηση (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, παράταση του QT διαστήματος), ή
- Έχουν ταυτιστεί με τη χρήση θαλιδομίδης και, κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την έγκριση της εμπορικής κυκλοφορίας με τη λεναλιδομίδα (νευροπάθεια, τοξική επιδερμολύση και Σύνδρομο Steven-Johnson, υποθυρεοειδισμό, υπερευαισθησία, βραδυκαρδία), ή
- Έχουν επισημανθεί για παρακολούθηση εξαιτίας της φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής της λεναλιδομίδης και της κατάστασης της νόσου (νεφρική ανεπάρκεια, οξείες και ευκαιριακές λοιμώξεις)

Όλοι οι ασθενείς που θα ενταχθούν θα παρακολουθούνται προοπτικά για έως 36 μήνες, εφόσον είναι δυνατό, μετά το τέλος της περιόδου παρατηρούμενης θεραπείας. Αυτή η περίοδος παρατήρησης των 36 μηνών θα ξεκινήσει από την ημερομηνία του τέλους της θεραπείας (θεραπεία λεναλιδομίδης ή βασική θεραπεία). Η περίοδος παρακολούθησης της παρατήρησης θα λήξει 36 μήνες μετά το τέλος της περιόδου της παρατηρούμενης θεραπείας με λεναλιδομίδα ή της βασικής θεραπείας ή κατά το χρόνο θανάτου, απόσυρσης της συγκατάθεσης ή διακοπής επικοινωνίας με τον ασθενή κατά την παρακολούθηση.

Θα ενταχθούν ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με λεναλιδομίδα από περίπου 300 κέντρα, και η στρατολόγηση θα συνεχιστεί έως ότου 1500 ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδα θα έχουν ξεκινήσει τον τρίτο κύκλο της θεραπείας τους.

Το μέγεθος του δείγματος έχει καθοριστεί με βάση τη γνωστή επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, όπως αυτή ορίζεται στις μελέτες προ-έγκρισης, και έχει ειδικά επιλεγεί για την ενεργοποίηση του πρωταρχικού στόχου της παρούσας μελέτης που αφορά το χαρακτηρισμό αυτών των συμβαμάτων. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος θα επιτρέψει την αξιολόγηση μη καταγεγραμμένων προηγούμενων ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων με μια επίπτωση της τάξεως του 1/500 να ανιχνεύεται με ποσοστό 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Η λογική για αυτή τη διάρκεια παρακολούθησης έχει ως εξής:

- Το Πολλαπλόν Μυέλωμα είναι μια νόσος των ηλικιωμένων, οι θεραπευτικοί χειρισμοί για την οποία είναι θέμα τριτοβάθμιας ή δευτεροβάθμιας φροντίδας. Ο πληθυσμός των ασθενών, κατά

συνέπεια, δεν είναι ιδιαίτερα ευκίνητος. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί στη μελέτη MM010 η οποία διενεργήθηκε στην Ευρώπη, όπου σημειώθηκε 0% ρυθμός απώλειας κατά την παρακολούθηση. Συνεπώς, στην παρούσα μελέτη αναμένεται χαμηλός ρυθμός απώλειας της παρακολούθησης.

- Κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας σημειώνονται πολλές ανεπιθύμητες φαρμακολογικές αντιδράσεις. Κατά συνέπεια, με την εξασφάλιση της συνέχειας της στρατολόγησης έως τη συμπλήρωση 1500 ασθενών που θα έχουν λάβει την τρίμηνη αυτή θεραπεία, υπάρχει μέγιστη δυνατότητα αναγνώρισης και ταυτοποίησης αυτών των συμβαμάτων.
- Το Πολλαπλούν Μυέλωμα είναι θανατηφόρα νόσος, με μέσο προσδόκιμο επιβίωσης τα 3.5 έτη. Καθώς η επιτρεπόμενη χρήση της λεναλιδομίδης αφορά ασθενείς που έχουν λάβει σε προηγούμενο χρόνο τουλάχιστον μια θεραπεία, πολλοί από αυτούς θα έχουν προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από τα 3.5 έτη κατά την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδα. Κατά συνέπεια, μια χρονική περίοδος παρακολούθησης 3 ετών αποτελεί κατάλληλο χρόνο. Από τις 12 Απριλίου 2007, στη μελέτη MM010, 27/176 (ποσοστό 15.3%) ασθενείς παραμένουν στη θεραπευτική αγωγή, με το 49.4% να την έχει διακόψει λόγω της προόδου της νόσου και το 6.3% να την έχει διακόψει λόγω θανάτου. Σε ό,τι αφορά τη μελέτη MM010, 76/176 (ποσοστό 43%) ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία για τουλάχιστον 52 εβδομάδες. Οι 57/176 (ποσοστό 32%) ασθενείς για τουλάχιστον 78 εβδομάδες και μόνο οι 42/176 (ποσοστό 24%) ασθενείς για τουλάχιστον 2 έτη. Με την παρακολούθηση ασθενών για 36 μήνες τουλάχιστον μετά το τέλος της θεραπείας θα έχουμε ως αποτέλεσμα την παρακολούθηση μερικών ασθενών για μια περίοδο από 4 έτη τουλάχιστον έως το δυνητικό μέγιστο όριο των 7 ετών.
- Δεδομένα από τις μελέτες MM009 και MM010 έδειξαν ότι ποσοστό 83% των ασθενών συμπλήρωσαν τις 12 εβδομάδες ή περισσότερο και ποσοστό 24% συμπλήρωσαν τα 2 έτη λήψης του φαρμάκου της μελέτης. Κατά συνέπεια, υπολογίζεται ότι περίπου 1800 ασθενείς θα ενταχθούν στη μελέτη προκειμένου να επιτευχθεί ο αριθμός των 1500 στους 3 μήνες, καθώς και ότι περίπου οι 430 από αυτούς θα συνεχίσουν τη λήψη του φαρμάκου έως τα 2 έτη.
- Οι ασθενείς που έχουν ενταχθεί θα έχουν ήδη λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία για τη νόσο τους και επομένως η αναμενόμενη διάρκεια θεραπείας (τρέχων μέσος όρος 5-6 μήνες) και η προγραμματισμένη παρατήρηση της παρακολούθησης των 36 μηνών μετά το τέλος της παρατηρούμενης θεραπείας συμφωνούν με τη σύντομη διάρκεια του προσδόκιμου ζωής για αυτόν τον πιο προηγμένο πληθυσμό.

Κατά συνέπεια, τα δεδομένα από τη μελέτη αυτή θα συμπληρώσουν τα δεδομένα άλλων κλινικών μελετών σε ό,τι αφορά τη μακροπρόθεσμη έκθεση στη λεναλιδομίδα.

Η χρήση βινκριστίνης, θαλιδομίδης και μπορτεζομίδης συσχετίζεται με τη νευροπάθεια. Η παρούσα μελέτη θα παρατηρήσει σε πραγματικές συνθήκες την πρόοδο της νευροπάθειας στους ασθενείς εκείνους που παρουσιάζουν τη νόσο αυτή στην αρχική επίσκεψη.

Στην αρχική επίσκεψη, θα ταυτοποιηθούν οι ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδα και είναι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Γι' αυτή την υποομάδα των ασθενών, θα γίνει αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο έχει διαπιστωθεί συμμόρφωση με το Πρόγραμμα Πρόληψης Εγκυμοσύνης (PPP) σε ό,τι αφορά την ολοκλήρωση των 4 εβδομαδιαίων τεστ εγκυμοσύνης, καθώς και με τη χρήση αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μεθόδων. Επιπλέον, θα διακριβωθεί ο συνολικός αριθμός των ασθενών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά την εμπορική κυκλοφορία στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 1.7% του πληθυσμού που είχε εκτεθεί στη λήψη του φαρμάκου ήταν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Με την υπόθεση ότι κάτι παρόμοιο συμβαίνει και στην Ευρωπαϊκή Ένωση,

μπορεί να αναμένεται ότι η παρούσα μελέτη θα ταυτοποιήσει περίπου 25 γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Αναγνωρίζεται ότι αυτό μπορεί να αποτελεί ένα εργαλείο για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας του PPP και ότι διερευνώνται κι άλλα εργαλεία από την εταιρία σε συνεργασία με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές. Κατά την αρχική επίσκεψη, θα δημιουργηθεί αρχείο προκειμένου να αποδειχθεί η παρακολούθηση συμβουλευτικής εκ μέρους όλων των ασθενών που χρήζουν αποφυγής εγκυμοσύνης, καθώς και η παρακολούθηση ειδικής συμβουλευτικής για τη χρήση προφυλακτικών, εάν η σύντροφός τους είναι γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία.

Η εγκεκριμένη ένδειξη για τη χρήση λεναλιδομίδης έχει ληφθεί για ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία.

Προκειμένου να τεθεί σε σωστές βάσεις η διερεύνηση των συλλεγμένων δεδομένων στην παρούσα μελέτη, είναι χρήσιμο να ληφθεί υπόψη η βασική επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Για το σκοπό αυτόν αρχικά θεωρήθηκαν κατάλληλες διάφορες πιθανές διαθέσιμες βάσεις δεδομένων, οι οποίες, τελικά, είτε είναι περιορισμένες σε ό,τι αφορά το μέγεθος, τη χρήση μιας συγκεκριμένης θεραπείας και την έκταση των διαθέσιμων δεδομένων για ανεπιθύμητες ενέργειες, είτε είναι βάσεις δεδομένων με πληροφορίες από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, στις οποίες τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού δε θα ήταν τα ίδια με εκείνα των πραγματικών συνθηκών. Για την εξασφάλιση δεδομένων σχετικά με την βασική επίπτωση, ο πληθυσμός θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στην εγκεκριμένη ένδειξη για χορήγηση της λεναλιδομίδης. Για το λόγο αυτόν, θα παρακολουθηθεί μια βασική κοόρτη έως 1500 ασθενών με πολλαπλόν μυέλωμα, οι οποίοι θα έχουν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία. Τα δεδομένα θα συλλεγούν με την ίδια μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στην κοόρτη της λεναλιδομίδης.

Η λογική για αυτή τη βασική κοόρτη μπορεί να συνοψισθεί ως εξής:

- Οι ασθενείς της βασικής κοόρτης θα είναι ασθενείς που θα έχουν την ίδια ένδειξη με εκείνη που έχει λάβει έγκριση για χορήγηση λεναλιδομίδης.
- Κατά κανόνα, το μέγεθος της βασικής κοόρτης θα πρέπει να είναι το ίδιο με εκείνο της κοόρτης της λεναλιδομίδης.
- Η βασική κοόρτη θα αντικατοπτρίζει τις πραγματικές συνθήκες και, κατά συνέπεια, θα είναι συγκρίσιμη με την κοόρτη της λεναλιδομίδης, π.χ. δε θα υπάρχουν οι περιορισμοί που προκύπτουν από τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, όπως γίνεται στις κλινικές μελέτες.
- Τα δεδομένα της βασικής κοόρτης θα συλλεγούν προοπτικά και με την ίδια μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στην κοόρτη της λεναλιδομίδης.
- Και από τις δύο κοόρτες θα συλλεγούν τα ίδια δεδομένα, επιτρέποντας, με τον τρόπο αυτόν, τη διενέργεια μιας πιο ουσιαστικής αξιολόγησης.
- Η μεθοδολογία αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών θα είναι η ίδια και στις δύο ομάδες.

Είναι αντιληπτό ότι η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και η επίπτωση των παραγόντων νοσηρότητας των ασθενών μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη γραμμή θεραπείας του ασθενούς, π.χ. ένας ασθενής που έχει λάβει 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας μπορεί να διαφέρει από έναν ο οποίος λαμβάνει θεραπευτική αγωγή δεύτερης γραμμής. Για το λόγο αυτόν, στην ανάλυση θα πραγματοποιηθεί διαστρωμάτωση των ασθενών σύμφωνα με τη γραμμή θεραπείας τους.

Επιπρόσθετα, το προφίλ ασφαλείας που καθορίζεται από αυτή την κοόρτη της λεναλιδομίδης στην παρούσα μελέτη θα ληφθεί υπόψη στο πλαίσιο του προφίλ ασφαλείας που προκύπτει από τις δύο πιλοτικές μελέτες φάσης III, τις MM009 και MM010. Αυτή θα είναι μια περιγραφική ανάλυση για την ταυτοποίηση και τη συζήτηση των συμβαμάτων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που παρατηρούνται στην κλινική μελέτη και στις πραγματικές συνθήκες.

4.3. Περιορισμοί της Μελέτης

Μελέτες παρατήρησης μετά τη χορήγηση έγκρισης για εμπορική κυκλοφορία κάποιου νέου φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος παρέχουν τη δυνατότητα χαρακτηρισμού του προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου σε όλους τους τύπους ασθενών και κλινικής πρακτικής. Η δυνατότητα γενίκευσης αποτελεί ένα δυνατό σημείο αυτού του σχεδιασμού διενέργειας της μελέτης. Ωστόσο, επειδή οι ασθενείς δεν έχουν τυχαιοποιηθεί σε θεραπείες, η μεροληψία στον καταμερισμό των θεραπειών μπορεί να επηρεάσει τα ευρήματα της μελέτης.

Μπορεί να σημειωθεί σύγχυση από την ένδειξη εάν η απόφαση για τη συνταγογράφηση μιας συγκεκριμένης θεραπείας επηρεάζεται από τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Μπορεί, επίσης, να σημειωθεί σφάλμα από την επιλογή της θεραπείας όταν φάρμακα με παρόμοιες θεραπευτικές ενδείξεις συνταγογραφούνται σε ασθενείς με διαφορές στην πρόγνωση της νόσου τους, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την έκβασή της. Η παρούσα μελέτη θα συλλέξει πληροφορίες για τη βαρύτητα της νόσου, τους προγνωστικούς παράγοντες και τους παράγοντες νοσηρότητας κατά την αρχική επίσκεψη, καθώς και τα δεδομένα αρχικής επίσκεψης σχετικά με προηγούμενες θεραπείες για το πολλαπλό μυέλωμα. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για την κατάδειξη της συγκρισιμότητας μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν λεναλιδομίδη και εκείνων που δε λαμβάνουν, ή, εναλλακτικά, για τη ρύθμιση αυτών των διαφορών που παρατηρούνται στην αρχική επίσκεψη κατά την αξιολόγηση των διαφορών του ρυθμού εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Από αυτήν τη μελέτη θα αποκλείονται ασθενείς που έχουν ήδη συμμετάσχει σε επεμβατική κλινική μελέτη που περιλαμβάνει τη λεναλιδομίδη ή που συμμετέχουν σε άλλες επεμβατικές κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, υπάρχει η πιθανότητα μεροληψίας, με την έννοια της ένταξης στην παρούσα μελέτη ασφαλείας, διεξαγόμενης μετά από τη σχετική έγκριση, περισσότερων ασθενών οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια αποκλεισμού για κλινικές μελέτες.

Έχοντας λάβει υπόψη όλες τις εναλλακτικές εξασφάλισης βασικών δεδομένων σχετικά με τη βασική επίπτωση, και ενώ η δημιουργία μιας βασικής κοόρτης θεωρείται ως η καλύτερη προσέγγιση για την εξασφάλιση των δεδομένων υποβάθρου που αφορούν την επίπτωση, είναι αντιληπτό ότι υφίστανται και κάποιοι περιορισμοί:

- Γενικά, καθώς ο ασθενής προχωρά προς τα επόμενα στάδια της θεραπείας, η νόσος θα γίνεται πιο σοβαρή. Ως εκ τούτου, ένας ασθενής που λαμβάνει θεραπεία 4^{ης} γραμμής είναι πιθανό να εμφανίζει μεγαλύτερη νοσηρότητα από έναν άλλον που βρίσκεται στο 2^ο θεραπευτικό στάδιο.
- Επιπλέον, με τη στρατολόγηση ασθενών που δε λαμβάνουν λεναλιδομίδη σε μια βασική κοόρτη, είναι αντιληπτό ότι καθώς οι άρρωστοι αυτοί προχωρούν σε κατοπινό θεραπευτικό στάδιο μπορεί να αρχίσουν τη λήψη λεναλιδομίδης. Κατά συνέπεια, με δεδομένο το γεγονός ότι η βασική κοόρτη στρατολογείται σε ένα κέντρο, η «δεξαμενή» ασθενών για την κοόρτη της λεναλιδομίδης μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Συνεπώς, ενώ οι ασθενείς θα διακόψουν τη συμμετοχή τους στη βασική κοόρτη εάν προχωρήσουν σε κατοπινή θεραπευτική γραμμή, θα μπορούν να εντάσσονται στην κοόρτη της λεναλιδομίδης εάν η κατοπινή θεραπευτική αγωγή είναι η λεναλιδομίδη.
- Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Για το λόγο αυτόν, προκειμένου ο πληθυσμός της βασικής κοόρτης να είναι όσο το δυνατόν παρόμοιος με εκείνον της κοόρτης της λεναλιδομίδης, οι ασθενείς θα εντάσσονται στη βασική κοόρτη με την έναρξη της νέας θεραπευτικής τους γραμμής. Ως εκ τούτου, με την ένταξη και οι δύο κοόρτες θα ξεκινήσουν τη λήψη ενός νέου θεραπευτικού σχήματος. Άρα, το χρονικό «παράθυρο» κατά το οποίο είναι πιο πιθανή η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών θα είναι συγκρίσιμο ανάμεσα στις δύο κοόρτες.

5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς θα εντάσσονται μετά την έναρξη της λεναλιδομίδης και η στρατολόγηση θα συνεχιστεί έως ότου 1500 ασθενείς να έχουν ξεκινήσει τον 3^ο κύκλο της θεραπείας τους. Παράλληλα, θα ενταχθεί μία βασική κοόρτη έως 1500 ασθενών που δεν έχουν ακολουθήσει αγωγή με λεναλιδομίδα.

Ως όρο για την Έγκριση Εμπορικής Κυκλοφορίας, όλοι οι ερευνητές που προτίθενται να συνταγογραφήσουν λεναλιδομίδα θα παραλάβουν ένα πακέτο ενημέρωσης ερευνητή, στο οποίο θα περιγράφεται λεπτομερώς το ελεγχόμενο σύστημα διανομής. Εκεί όπου αυτό επιτρέπεται από τους τοπικούς κανονισμούς, οι ίδιοι ερευνητές θα λάβουν, επίσης, επικοινωνία σχετικά με τη μελέτη. Με την εξασφάλιση ευρείας διάδοσης αυτών των πληροφοριών, θα μειωθούν τα σφάλματα από την επιλογή της θεραπείας.

Η παροχή υπηρεσιών υγείας για τους ασθενείς με Πολλαπλούν Μυέλωμα διαφέρει σε κάθε χώρα της Ευρώπης. Ο Αιτών θα επιχειρήσει να εξασφαλίσει όσο το δυνατόν πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα κέντρων το οποίο θα αντικατοπτρίζει την κατανομή των θεραπευτικών κέντρων ανά χώρα. Μερικοί ασθενείς θα λάβουν τη θεραπεία σε κέντρα τριτοβάθμιας υγειονομικής φροντίδας, άλλοι σε κέντρα δευτεροβάθμιας φροντίδας και άλλοι σε ιδιωτικά ιατρεία. Θα γίνουν προσπάθειες για την καταγραφή της κατηγοριοποίησης των κέντρων και κατά διαστήματα στη διάρκεια της μελέτης θα συγκρίνονται αυτά τα δεδομένα με διαθέσιμες εμπορικές πληροφορίες σχετικά με την κατανομή των κέντρων που συνταγογραφούν το φάρμακο, προκειμένου να διασφαλιστεί το γεγονός ότι η συμμετοχή του κάθε κέντρου αντικατοπτρίζει τον πληθυσμό στον οποίο συνταγογραφείται το φάρμακο. Επιπλέον, θα τηρείται αρχείο για εκείνα τα κέντρα στα οποία έχει δοθεί η ευκαιρία συμμετοχής στη μελέτη αλλά δεν την έχουν αποδεχθεί. Ο λόγος της άρνησής τους θα πρέπει να καταγράφεται. Σε εξαμηνιαία βάση στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (RMP), ο Αιτών θα παράσχει αναφορά ένταξης στην οποία θα περιγράφεται λεπτομερειακά το αποτέλεσμα αυτών των διαδικασιών.

Οι διαδοχικοί ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία σε κάθε κέντρο θα εντάσσονται στη μελέτη μέχρι τη χρονική ολοκλήρωση του στόχου στρατολόγησης για αυτή την ομάδα. Θα ζητηθεί από τον ερευνητή η τήρηση ειδικού καταλόγου όλων των ασθενών που έχουν προσκληθεί να συμμετέχουν σε αυτή τη μελέτη. Εάν οποιοσδήποτε από αυτούς τους ασθενείς δεν εντάσσεται στη μελέτη, το γεγονός αυτό θα καταγράφεται σε κατάλογο μαζί με την αιτία για τη μη ένταξη. Στον κατάλογο αυτόν θα καταγράφονται επίσης η ηλικία, το φύλο και η γραμμή θεραπείας για το πολλαπλούν μυέλωμα την οποία έχει λάβει ο ασθενής, εφόσον επιτρέπεται από τους τοπικούς νόμους για την προστασία δεδομένων. Οι πληροφορίες θα παρέχονται στο χορηγό ως αθροιζόμενα δεδομένα.

Η ίδια διαδικασία στρατολόγησης θα εφαρμοστεί και για τη βασική κοόρτη, π.χ. σε αυτήν θα στρατολογηθούν διαδοχικά ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα οι οποίοι έχουν λάβει μια προηγούμενη θεραπεία σύμφωνα με τη γραμμή θεραπείας τους, με τήρηση καταλόγου και καταγραφή των αιτιών μη ένταξης. Στον κατάλογο αυτόν θα καταγράφονται επίσης η ηλικία, το φύλο και η γραμμή θεραπείας για το πολλαπλούν μυέλωμα την οποία έχει λάβει ο ασθενής, εφόσον επιτρέπεται από τους τοπικούς νόμους για την προστασία δεδομένων. Οι πληροφορίες θα παρέχονται στο χορηγό ως αθροιζόμενα δεδομένα.

5.1. Κριτήρια Ένταξης Ασθενών

Κριτήρια Ένταξης:

Για όλους τους ασθενείς: Η κατανόηση και η οικειοθελής υπογραφή του εντύπου ενημερωμένης συγκατάθεσης. Οι ασθενείς που θα συμμετάσχουν σε αυτήν τη μελέτη δεν θα πρέπει να έχουν λάβει λεναλιδομίδα στο παρελθόν.

Για την κοόρτη της λεναλιδομίδης: Ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με λεναλιδομίδα.

Για τη βασική κοόρτη: Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι ξεκινούν νέα, αλλά όχι με λεναλιδομίδη.

Κριτήρια Αποκλεισμού:

Για όλους τους ασθενείς: Άρνηση συμμετοχής στη μελέτη ή τρέχουσα συμμετοχή σε άλλη επεμβατική κλινική μελέτη.

Ασθενείς οι οποίοι κατά το παρελθόν έλαβαν λεναλιδομίδη είτε ως μέρος τακτικής πρακτικής συνταγογράφησης, είτε στο πλαίσιο διεξαγωγής κάποιας κλινικής μελέτης.

Βασική κοόρτη: Ασθενείς που ξεκινούν τη λήψη μιας νέας γραμμής θεραπείας, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ενταχθεί στη μελέτη όταν λάμβαναν άλλη θεραπεία προηγούμενης γραμμής.

Υποσημείωση: Ασθενείς που είχαν ενταχθεί προηγούμενα στην παρούσα μελέτη και στη συνέχεια τους συνταγογραφήθηκε λεναλιδομίδη μπορούν να στρατολογηθούν στη μελέτη ως μέρος της κοόρτης της λεναλιδομίδης.

6. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

6.1. Περιγραφή του Φαρμάκου Ενδιαφέροντος

Οι ασθενείς θα λάβουν τη θεραπεία σύμφωνα με την τακτική κλινική πρακτική. Όλοι οι ερευνητές που συμμετέχουν στη μελέτη θα παραλάβουν ένα αντίγραφο του εντύπου Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC) για τη λεναλιδομίδη.

Η λεναλιδομίδη θα συνταγογραφηθεί από τον ερευνητή της θεραπείας σύμφωνα με την τακτική κλινική πρακτική. Η λεναλιδομίδη δε θα παρασχεθεί από τη Celgene.

Σε ό,τι αφορά την κοόρτη που δε λαμβάνει λεναλιδομίδη, οι ασθενείς θα λάβουν τη θεραπεία σύμφωνα με την τακτική κλινική πρακτική.

6.2. Κατανομή της Θεραπείας

Ο ερευνητής θα λάβει την απόφαση για χορήγηση της θεραπείας στον ασθενή σύμφωνα με τις κλινικές του ανάγκες, πριν αποφασιστεί η ένταξη του ασθενούς στην αντίστοιχη κοόρτη. Ακολουθώντας προς τα αναφερόμενα στην ενότητα 5.0, στις κοόρτες θα ενταχθούν διαδοχικοί ασθενείς.

6.3. Προηγούμενη/ Παράλληλη λήψη Φαρμακευτικής Αγωγής

Οι ερευνητές που συμμετέχουν στη μελέτη θα παραλάβουν ένα αντίγραφο του εντύπου Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC) για τη λεναλιδομίδη και θα μπορούν να χρησιμοποιήσουν προηγούμενη ή παράλληλη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διακριτική τους ευχέρεια και σύμφωνα με την κρίση τους σχετικά με την ύπαρξη τέτοιας κλινικής αναγκαιότητας.

6.4. Διακοπή της Θεραπείας

Ο ερευνητής και/ ή οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα της διακοπής της θεραπείας σε οποιονδήποτε χρόνο, όπως προκύπτει και από την τακτική κλινική πρακτική. Οι ασθενείς και των δύο κοόρτων θα πρέπει να διακόπτουν τη συμμετοχή τους από την περίοδο παρατήρησης της θεραπείας αλλά θα παρακολουθούνται για ασφάλεια για έως και 36 μήνες (από το τέλος της παρατηρούμενης θεραπείας) στην περίπτωση που αλλάζουν τη θεραπεία τους και ξεκινούν άλλη. Επίσης, οποιοσδήποτε ασθενής

που παύει προσωρινά τη θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο για περισσότερες από 30 ημέρες θα πρέπει επίσης να θεωρείται ότι διακόπτει τη θεραπεία. Ωστόσο, εάν ένας ασθενής της βασικής κοόρτης ξαναρχίσει την αγωγή με λεναλιδομίδη, ή του συνταγογραφηθεί η λήψη του φαρμάκου για κάποια στιγμή στο μέλλον, τότε ο ασθενής αυτός μπορεί να δώσει νέα συγκατάθεση και να επανενταχθεί στη μελέτη ως νέος ασθενής, και τα δεδομένα του μπορούν να συλλέγονται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Εάν οι ασθενείς αυτοί συνεχίσουν τη θεραπεία με λεναλιδομίδη έως τον 3^ο θεραπευτικό κύκλο, τότε τα δεδομένα τους θα καταγραφούν και θα προσμετρηθούν στους 1500 ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη και οι οποίοι αποτελούν το στόχο στρατολόγησης της παρούσας μελέτης.

7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Οι τελικές στατιστικές αναλύσεις θα διενεργηθούν στο χρόνο κατά τον οποίο όλοι οι ασθενείς θα έχουν παύσει τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

7.1. Ορισμοί του Πληθυσμού της Μελέτης

Θα αναλυθούν δεδομένα από όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν τουλάχιστον μια δόση της θεραπείας. Στην ανάλυση ασφάλειας μπορούν, επίσης, να περιληφθούν δεδομένα από οποιονδήποτε ασθενή στον οποίο έχει χορηγηθεί λεναλιδομίδη εκτός της εγκεκριμένης χρήσης της, π.χ. εκτός ενδείξεων. Θα παρασχεθούν περιλήψεις δεδομένων ανά κοόρτη και κατάλογοι ανά κοόρτη και χώρα.

7.2. Υπόβαθρο και Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Όλες οι συνεχείς δημογραφικές μεταβλητές και οι μεταβλητές της βασικής επίσκεψης θα συνοψισθούν με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, μέγιστη και ελάχιστη), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές θα συνοψίζονται με πίνακες συχνότητας. Θα παρασχεθούν μεμονωμένοι κατάλογοι ασθενών. Τα βασικά δεδομένα των ασθενών που έχουν ενταχθεί στην ομάδα της λεναλιδομίδης τα οποία αφορούν στην ηλικία, το φύλο και τη γραμμή θεραπείας για το πολλαπλούν μυέλωμα θα συγκριθούν με εκείνα των ασθενών που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με λεναλιδομίδη, οι οποίοι, όμως, δεν παραχωρούν τη συγκατάθεσή τους για την καταγραφή των δεδομένων που τους αφορούν. Παρόμοια σύγκριση θα διενεργηθεί και στη βασική ομάδα.

7.3. Φάρμακο της Μελέτης

Για τη λεναλιδομίδη, θα παρασχεθούν στατιστικά στοιχεία δοσολογίας (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος, μέγιστη και ελάχιστη) σχετικά με το υψηλότερο δοσολογικό επίπεδο που επετεύχθη, την τελική δόση και τη μέση ημερήσια δόση. Τα στοιχεία που αναφέρονται στη διάρκεια έκθεσης στο φάρμακο θα συνοψισθούν με παρόμοιο τρόπο, μαζί με μια περίληψη των διακοπών και των μειώσεων της δοσολογίας.

Οι περιλήψεις της δοσολογίας θα παρασχεθούν για όλους τους ασθενείς και ξεχωριστά για τους ασθενείς στους οποίους η λεναλιδομίδη έχει χορηγηθεί εκτός της εγκεκριμένης χρήσης της, π.χ. εκτός ενδείξεων.

7.4. Εκτίμηση ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα κατηγοριοποιηθούν με τη χρήση του συστήματος κατάταξης MedDRA. Η διαβάθμιση της βαρύτητας των τοξικών αντιδράσεων θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE), ΕΚΔΟΣΗ 3.0, όταν αυτό είναι δυνατό.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα καταγράφεται σε πίνακες ανά οργανικό σύστημα και όρο του MedDRA. Στην ανάλυση ανά ασθενή, ένας ασθενής που παρουσιάζει το ίδιο σύμπτωμα περισσότερες από μια φορές θα καταμετράται μόνο μια φορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα συντάσσονται σε περίληψη σύμφωνα με το χειρότερο βαθμό των Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE), ΕΚΔΟΣΗ 3.0.

Σε ειδική ξεχωριστή λίστα θα καταχωρίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε θάνατο ή σε διακοπή της θεραπείας, εκείνες που χαρακτηρίζονται ως 3^ο ή μεγαλύτερου βαθμού σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE), ΕΚΔΟΣΗ 3.0., τα συμβάματα που σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης, καθώς και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Για τις μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα παρασχεθεί ένταση επίπτωσης (ID) μαζί με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης. Ως ένταση επίπτωσης (ID) ορίζεται ο λόγος του αριθμού των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών στον ημερολογιακό χρόνο προς το χρόνο ένταξης αυτού του πληθυσμού στη μελέτη.

Θα παρασχεθούν περιληπτικοί πίνακες προκειμένου να επιτραπεί η επιμέρους σύγκριση της ένταξης της επίπτωσης που παρατηρείται στην κοόρτη της λεναλιδομίδης, της βασικής κοόρτης και των κλινικών μελετών MM009 και MM010. Θα υπολογιστεί ο λόγος πιθανοτήτων, μαζί με 95% διάστημα εμπιστοσύνης διπλής κατεύθυνσης για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου μεταξύ των δύο κοόρτεων της μελέτης. Εκ των υστέρων θα πραγματοποιηθούν οι ανάλογες προσαρμογές στους υπολογισμούς για τον έλεγχο οποιωνδήποτε διαφορών στους συγκρινόμενους πληθυσμούς.

Θα χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία κατά Kaplan-Meier για το χαρακτηρισμό του χρόνου μέχρι την εγκατάσταση και του χρόνου έως την υποχώρηση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

Σε διερευνητικές αναλύσεις θα διενεργηθεί πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για τον καθορισμό των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των χαρακτηριστικών της βασικής επίσκεψης τα οποία αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ενδιαφέροντος. Θα χρησιμοποιηθεί η προς τα εμπρός κατά βήματα διαδικασία επιλογής για να προσδιοριστεί η υπο-ομάδα των συσχετιζόμενων παραγόντων.

Θα παρασχεθούν, επίσης, περιληπτικοί πίνακες για κλινικά σημαντικές υπο-ομάδες, π.χ. με βάση τη γραμμή θεραπείας και τη βαρύτητα της νόσου, προκειμένου να καταστεί εφικτή η επιμέρους σύγκριση για την κοόρτη της λεναλιδομίδης, την βασική κοόρτη και τις κλινικές μελέτες MM009 και MM010.

Επιπλέον, θα διενεργηθούν αναλύσεις για τη διερεύνηση της πορείας της νευροπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδα και οι οποίοι παρουσιάζουν τη νευροπάθεια ήδη από την αρχική επίσκεψη. Ειδικότερα, θα χρησιμοποιηθούν διασταυρούμενοι περιγραφικοί πίνακες για την περίληψη των μεταβολών στη βαρύτητα της πάθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδα και θα χρησιμοποιηθεί περιληπτική στατιστική για άλλες σχετικές μεταβλητές.

Θα δοθούν σχετικοί περιληπτικοί κατάλογοι ανά χώρα, π.χ. συγκεντρώνοντας όλα τα δεδομένα από όλα τα κέντρα μιας συγκεκριμένης χώρας.

7.5. Επιτροπή Ελέγχου Ασφαλείας

Μια εξωτερική Επιτροπή Ελέγχου Ασφαλείας θα ανασκοπήσει τα δεδομένα που αφορούν τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Επιπλέον, θα εξεταστούν τα ειδικά ερωτηματολόγια για τα συμβάματα αυτά και τα πορίσματα θα είναι αποδεκτά από ανεξάρτητους συμβούλους.

8. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η καταγραφή όλων των δεδομένων που συλλέγονται για την παρούσα μελέτη θα πρέπει να γίνεται άμεσα και με σαφήνεια. Τα πρόσωπα που θα φέρουν την ευθύνη για την ακεραιότητα των δεδομένων θα πρέπει να διαθέτουν την κατάλληλη εκπαίδευση, άσκηση και εμπειρία για τη διεκπεραίωση του έργου που τους έχει ανατεθεί. Ειδικότερα, όλα τα πρόσωπα αυτά θα πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών και τις διαδικασίες επίσπευσης των αναφορών. Οι φάκελοι εκπαίδευσης θα τηρούνται στο αρχείο του κέντρου.

Θα διενεργηθεί τυχαία επιλογή κέντρων για την παρακολούθηση των επισκέψεων σε αυτά, τα δεδομένα των οποίων θα ελέγχονται για τη σωστή τους συμπλήρωση σε σχέση με τα έγγραφα πηγής. Εάν κάποιο κέντρο δεν πληροί τα προκαθορισμένα κριτήρια για τη συμπλήρωση των αναφορών που αφορούν στο ρυθμό εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, τότε αυτό θα πρέπει να επανα-υποβληθεί στις διαδικασίες της σχετικής εκπαίδευσης και όλα τα κέντρα της μελέτης θα λάβουν πρόσθετες υπομονήσεις σχετικά με τη σπουδαιότητα τήρησης των προτύπων αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα επιλεγούν και επιπλέον κοόρτες διαφόρων κέντρων για έλεγχο των κέντρων, προκειμένου να διασφαλιστεί η τήρηση των προτύπων αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ασφάλεια των δεδομένων θα πρέπει να τηρείται συνεχώς σύμφωνα με τους ισχύοντες τοπικούς κανονισμούς και διαδικασίες. Η πρόσβαση σε αυτά θα περιορίζεται μόνο στα εξουσιοδοτημένα πρόσωπα. Θα χρησιμοποιηθούν διάφορες μέθοδοι ελέγχου, όπως η κωδικοποίηση εγγράφων, για τη διασφάλιση της αυθεντικότητας, της ακεραιότητας και της εμπιστευτικότητας των ηλεκτρονικών αρχείων, όταν αυτά μεταδίδονται μέσω ανοιχτών συστημάτων (π.χ. μέσω του διαδικτύου). Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να τηρούνται επαρκή αντίγραφα των δεδομένων.

9. ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ

9.1. Κανονιστική Αρχή /Ανασκόπηση και Έγκριση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Βιοηθικής και Δεοντολογίας

Η παρούσα μελέτη θα διεξαχθεί σύμφωνα με τον Τόμο 9 Α των Κανονισμών που Διέπουν τα Ιατρικά Ιδιοσκευάσματα στην Ευρωπαϊκή Ένωση, και σε πλήρη συμμόρφωση με τους κανόνες της Ορθής Φαρμακο-επιδημιολογικής Πρακτικής.

Το παρόν πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Ανθρωπίνων Φαρμακευτικών Προϊόντων (CHMP). Θα πρέπει να εξασφαλιστεί πρόσθετη έγκριση από τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές και τις Εθνικές/ Τοπικές Επιτροπές Βιοηθικής και Δεοντολογίας, σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.

9.2. Τροποποιήσεις Πρωτοκόλλου

Οποιαδήποτε κύρια τροποποίηση του παρόντος πρωτοκόλλου που παρουσιάζεται κατάλληλη, κατά την εξέλιξη της μελέτης, θα αναφέρεται στον κύριο Υπεύθυνο και στον υπο-Υπεύθυνο.

9.3. Ενημερωμένη Συγκατάθεση

Η παρούσα μελέτη είναι μη επεμβατική και εξ ορισμού δε μπορούν να διενεργηθούν πρόσθετες ιατρικές πράξεις στον ασθενή πέραν από εκείνες που προβλέπει η τυπική κλινική πρακτική του θεράποντος ερευνητή. Θα εξασφαλιστεί η Ενημερωμένη Συγκατάθεση εκ μέρους όλων των ασθενών σχετικά με την ανώνυμη καταγραφή των κλινικών δεδομένων που τους αφορούν. Η διαδικασία συλλογής των εντύπων συγκατάθεσης πρέπει να τεκμηριώνεται στις ιατρικές σημειώσεις του ασθενούς. Ιδανικά η ενημερωμένη συγκατάθεση πρέπει να υπογραφεί πριν από τη συλλογή και εισαγωγή στο έντυπο συγκατάθεσης οποιωνδήποτε δεδομένων του ασθενούς. Οι ασθενείς θα ενημερωθούν, επίσης, σχετικά με το δικαίωμά τους για απόσυρση της συγκατάθεσης αυτής σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή επιθυμούν κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της μελέτης.

9.4. Εμπιστευτικότητα του Ασθενούς

Θα υπάρξει πλήρης συμμόρφωση με τη σχετική νομοθεσία που αφορά την Προστασία Δεδομένων. Τα προσωπικά στοιχεία ταυτοποίησης του ασθενούς θα αντικαθίστανται από έναν ειδικό κωδικό σε όλα τα έγγραφα της μελέτης, και μόνο εξουσιοδοτημένα πρόσωπα θα έχουν πρόσβαση σε αυτά, για το σκοπό της περάτωσης των διαδικασιών επαλήθευσης των δεδομένων. Την ευθύνη για την ανάκτηση πληροφοριών από προσωπικούς ιατρικούς φακέλους φέρει ο ειδικός πάροχος υπηρεσιών υγείας που είναι υπεύθυνος για τη φροντίδα του συγκεκριμένου ασθενούς.

9.5. Καταβολή Αμοιβών στους Ερευνητές

Οι αμοιβές στους συμμετέχοντες ερευνητές θα καταβληθούν ως αποζημίωση για τον πρόσθετο χρόνο και τις δαπάνες με τις οποίες επιβαρύνθηκαν, σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες. Οι αμοιβές αυτές θα περιλαμβάνουν την προετοιμασία για τη διεξαγωγή της μελέτης και το χρόνο που απαιτήθηκε για τη σχετική εκπαίδευση, τη συνεχή διοικητική διαχείριση του κέντρου και τις επαφές με το χορηγό ή τον εργοληπτικό του εκπρόσωπο, καθώς και τον πρόσθετο χρόνο που απαιτήθηκε για την καταγραφή των δεδομένων στα ειδικά έντυπα συλλογής δεδομένων, και για την καταγραφή πρόσθετων δεδομένων παρακολούθησης ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

9.6. Αναφορές στις Κανονιστικές Αρχές

Οι αναφορές σχετικά με όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λεναλιδομίδα, οι οποίες προκύπτουν από τη μελέτη, θα πραγματοποιούνται με διαδικασίες επίσπευσης (π.χ. εντός 15 ημερών) στις Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους εντός του οποίου σημειώθηκε το σύμβαμα. Όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, π.χ. και οι μη σοβαρές, θα περιλαμβάνονται στην τελευταία αναφορά της μελέτης σε πίνακες συχνότητας.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βασική κοόρτη θα κοινοποιούνται στον Κάτοχο της Άδειας Εμπορικής Κυκλοφορίας, όπου αυτός είναι γνωστός.

Η κατάσταση και τα διαθέσιμα δεδομένα της μελέτης θα αναφέρονται σε κάθε ενημέρωση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) με το έντυπο της Περιοδικής Ενημέρωσης Αναφορών Ασφαλείας (PSUR), και θα παρέχονται και στην Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Αξιολόγηση Ιατρικών Προϊόντων (EMA), στην Επιτροπή Ανθρωπίνων Φαρμακευτικών Προϊόντων (CHMP) και τις Αρμόδιες Αρχές των περιοχών στις οποίες διεξάγεται η μελέτη.

Σε κάθε ενημέρωση θα περιλαμβάνονται τουλάχιστον οι ακόλουθες πληροφορίες.

- Κατάσταση της μελέτης στη χώρα
- Επίπεδο στρατολόγησης
- Δεδομένα ασφαλείας, μόλις είναι διαθέσιμα

9.7. Δημοσίευση

Υπάρχει πρόθεση δημοσίευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης.

10. ΠΗΓΕΣ

Η παρούσα μελέτη θα διενεργηθεί σε διάφορα Κράτη Μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η παροχή υποστήριξης στα ερευνητικά κέντρα θα προέρχεται από τοπικές κρατικές πηγές, ενώ ευθύνη των ίδιων πηγών θα αποτελεί και ο κεντρικός συντονισμός της μελέτης, για τη διασφάλιση επαρκούς επικοινωνίας.

Οι πηγές αυτές θα περιλαμβάνουν Διευθυντή Έργου, Διαχείριση Δεδομένων, Στατιστική, Ιατρικούς Ειδικούς Επιστήμονες και τοπικούς υπεύθυνους ελέγχου. Οι εκπρόσωποι ιατρικών πωλήσεων δε θα εμπλέκονται στη στρατολόγηση ερευνητών ή ασθενών, ενώ οι Συνεργάτες Κλινικής Έρευνας θα χρησιμοποιούνται για τη διευκόλυνση της διαδικασίας συλλογής των δεδομένων.

11. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Για την ταυτοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ο ερευνητής θα ακολουθεί την τακτική ιατρική πρακτική του. Δε θα χρησιμοποιηθούν συγκεκριμένα ερωτηματολόγια ασθενών.

Η συλλογή των δεδομένων της βασικής επίσκεψης και των διαλειμμάτων χορήγησης της θεραπείας θα γίνει με τη χρήση ηλεκτρονικών ή ειδικών Εντύπων Αναφοράς Περιστατικού (CRFs), ανάλογα με την προτίμηση του ερευνητή.

Στο Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού (CRF) ο ερευνητής θα καταγράφει κατά λέξη τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στον ασθενή, μαζί με μια αξιολόγηση της σοβαρότητάς τους, της σχέσης τους με το φάρμακο της μελέτης και της έκβασής τους. Από τον ερευνητή θα ζητηθεί και η συμπλήρωση του Εντύπου Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας για όλες τις αντιδράσεις που κρίνονται ως τέτοιες. Στη συνέχεια, τα συμβάματα αυτά θα παρακολουθούνται από το Τμήμα Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene, ενώ θα αποσταλούν στον ερευνητή Ειδικά Ερωτηματολόγια Συμβάματος, ως μέσο παρακολούθησης όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος.

Όλα τα δεδομένα από τα Έντυπα Αναφοράς Περιστατικού (CRFs) θα εισάγονται σε μια ασφαλή κλινική βάση δεδομένων. Τα δεδομένα των Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών θα περιληφθούν στη Βάση Δεδομένων Ασφάλειας της Celgene. Επιπλέον, περιοδικά θα λαμβάνει χώρα συγκριτικός έλεγχος. Οι Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες που γνωστοποιούνται στη Celgene και οι οποίες αφορούν άλλες θεραπευτικές αγωγές εκτός της λεναλιδομίδης θα κοινοποιούνται στο σχετικό Κάτοχο της Άδειας Εμπορικής Κυκλοφορίας, όπου αυτός είναι γνωστός.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Alexanian R. Treatment of multiple myeloma. *Acta Haemat* 1980; 63: 237-240.
2. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330: 484-489.
3. Apfel SC, Zochodne DW. Thalidomide Neuropathy: Too much or too long. *Neurology* 2004;62: 2158-2159
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized, trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
5. Badros A, Siegel E, Bodenner D, et al. Hypothyroidism in subjects with multiple myeloma following treatment with thalidomide. *Am J Med* 2002;112: 412-3.
6. Bowcock S, Rassam S, Ward S, et al. Thromboembolism in subjects on thalidomide for myeloma. *Hematology* 2002;7:51-3.
7. Cancer Research UK. 2005;
<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/multiplemyeloma/?a=5441>
8. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002;59(12):1872
9. Corral LG, Haslett PAJ, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999; 163: 380-386.
10. Durie BGM, Salmon SE. The current status and future prospects of treatment for multiple myeloma. *Clinics Haematol* 1982; 11: 181-210.
11. Dimpoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:2147-2152.
12. Escudier B, Lassau N, Leborgne S, Angevin E, Laplanche A. Thalidomide and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2002;136(9):711.
13. EUCAN database. 1998; <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
14. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: An overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334-342.
15. Hideshima, T., Chauhan, D. et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-2950
16. Horowitz SB, Striling AL. Thalidomide –Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (10).

17. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide-induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother* 2003;37(7-8):1040-3.
18. Lewis JA (1981) Post marketing Surveillance: How many subjects. *Trends in Pharmaceutical Sciences* 2 (4): 93-94
19. Michiels JJ. Multiple myeloma: Prognostic factors and treatment modalities. *Neth J Med* 1992; 40: 254-270.
20. Morgan G, Durie B, San Miguel J, et al. Restropective Analysis of the Long-Term Safety of Lenalidomide (Len) ± Dexamethasone (Dex) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (PTS): Analysis of Pooled Data and Incidence Rates (IR) of Second Primary Malignancy (SPM). 13th International Myeloma Workshop 2011: May 3-6; Paris; France: Abstract # is unnumbered; *haematologica*/ 2011; 96(s1)/S24.
21. Osman K, Comenzo R, Rajkumar S. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001;344:1951-2.
22. Rajkumar S, Hayman S, Gertz M, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:4319-23
23. Richardson P, Orlowski R, San Miguel J, Niesvizky R, Attal M, Baz R, Brandenburg N, Lonial S, Bensinger W. Risk of Second Primary Malignancies (SPM) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (PTS) Treated With Lenalidomide and Dexamethasone (Len + Dex): Analysis of MM-009/010 SPM Incidence Rate (IR). 13th International Myeloma Workshop 2011 : May 3-6; Paris; France: Abstract # P-266bis; *haematologica*/ 2011; 96(s1)/S25.
24. Richardson P, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in subjects with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100:3063-3067.
25. Richardson P. Personal communication. July 2002. Thalomid US Product Information
26. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(6):969-79.
27. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in subjects with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614-5.
28. Zangari M, Tricot G, Zeldis J, Eddlemon P, Saghaififar F, Barlogie B. results of phase I study of CC-5013 for the treatment of multiple myeloma (MM) subjects who relapse after high dose chemotherapy (HDCT). *Blood* 2001; 98:775a (Abstract 3226).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Ως ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) εννοείται κάθε βλαπτικό, απρομελέτητο ή δυσμενές ιατρικό σύμβαμα που παρατηρείται σε έναν ασθενή με τη χορήγηση οποιασδήποτε δόσης του φαρμάκου της μελέτης, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. Αυτό μπορεί να είναι κάποια νέα παρεμπόμπουσα ή παράλληλη επιδεινούμενη νόσος, τραυματισμός ή οποιαδήποτε παράλληλη βλάβη της υγείας του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων και των τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων (όπως αυτές καθορίζονται από τα ακόλουθα κριτήρια), ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Δε θα πρέπει να καταγράφεται ως ΑΕ οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση που προϋπήρχε της έναρξης της θεραπείας της μελέτης και που παραμένει ως έχει ή βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδα. Εάν σημειωθεί επιδείνωση αυτής της ιατρικής κατάστασης, τότε πρέπει να θεωρηθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Στην ενδεδειγμένη σελίδα του Εντύπου Αναφοράς Περιστατικού, όπου πρέπει να αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι προτιμότερο να καταγράφονται η διάγνωση ή το σύνδρομο αυτά καθ' εαυτά, παρά τα μεμονωμένα συμπτώματα της διάγνωσης ή του συνδρόμου.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα καταγράφονται από τον ερευνητή από τη χορήγηση της πρώτης δόσης της αγωγής της μελέτης μέχρι και την παρακολούθηση των 30 ημερών μετά την τελευταία δόση της αγωγής της μελέτης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα καταχωρίζονται στην ενδεδειγμένη σελίδα του Εντύπου Αναφοράς Περιστατικού (CRF) και στα έντυπα πηγής του ασθενούς.

Παθολογικές εργαστηριακές τιμές που ορίζονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες

Μια εργαστηριακή μέτρηση θεωρείται ως ανεπιθύμητη ενέργεια μόνο στην περίπτωση κατά την οποία ισχύει κάποιο από τα παρακάτω:

Έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της μελέτης.

Απαιτεί θεραπεία, τροποποίηση/διακοπή της χορήγησης των δόσεων της μελέτης, ή οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική παρέμβαση.

Κρίνεται από τον ερευνητή ότι είναι σοβαρής κλινικής σημασίας.

Εάν η παθολογική εργαστηριακή τιμή αποτελεί παράγοντα κάποιας διάγνωσης ή συνδρόμου, τότε στην ενδεδειγμένη σελίδα του Εντύπου Αναφοράς Περιστατικού (CRF) θα πρέπει να καταγράφεται μόνο η διάγνωση ή το σύνδρομο.

Εάν η παθολογική εργαστηριακή τιμή δεν αποτελεί παράγοντα κάποιας διάγνωσης ή συνδρόμου, τότε στην ενδεδειγμένη σελίδα του Εντύπου Αναφοράς Περιστατικού (CRF) θα πρέπει να καταγράφεται αυτή η παθολογική εργαστηριακή τιμή ως ανεπιθύμητη ενέργεια.

Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια

Ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (SAE) θεωρείται οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) η οποία:

Έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο του ασθενούς.

Είναι απειλητική για τη ζωή (δηλαδή, κατά την κρίση του ερευνητή ο ασθενής διατρέχει άμεσο κίνδυνο θανάτου εξαιτίας της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας).

Απαιτεί νοσηλεία, ή παράταση της νοσηλείας ήδη νοσηλευομένου ασθενούς.

Έχει ως αποτέλεσμα εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία/ ανικανότητα (δηλαδή, ουσιαστική διαταραχή της ικανότητας του ασθενούς για την εκτέλεση των κανονικών καθημερινών δραστηριοτήτων του).

Αποτελεί συγγενή ανωμαλία/ εκ γενετής διαμαρτία.

Αποτελεί σημαντικό ιατρικό σύμπτωμα.

Ως σημαντικά ιατρικά συμβλήματα ορίζονται οι αντιδράσεις εκείνες οι οποίες μπορεί να μην είναι άμεσα απειλητικές για τη ζωή του αρρώστου ή να μην έχουν ως αποτέλεσμα θάνατο, νοσηλεία ή αναπηρία, αλλά μπορεί να θέτουν σε κίνδυνο τον ασθενή, ή να απαιτούν ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση για την πρόληψη μιας από τις ανωτέρω αναφερόμενες εκβάσεις. Θα πρέπει να ασκείται η ιατρική και επιστημονική κριτική ικανότητα για το χαρακτηρισμό μιας τέτοιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ) ως σοβαρής.

Γεγονότα τα οποία δε θεωρούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) είναι οι νοσηλείες οι οποίες είχαν προγραμματιστεί πριν από την ένταξη στη μελέτη, προορίζονται για επιλεκτική θεραπεία κάποιας νόσου που δε σχετίζεται με την υπό μελέτη αγωγή, εμφανίζονται με το χαρακτήρα του επείγοντος σε εξωτερικούς ασθενείς και δεν απαιτούν εισαγωγή του ασθενούς για νοσηλεία (εκτός εάν πληρούν άλλα κριτήρια που αναφέρονται παραπάνω), αποτελούν μέρος της τακτικής θεραπείας ή της παρακολούθησης της υπό μελέτη αγωγής, και δε συσχετίζονται με οποιουδήποτε είδους επιδείνωση της κατάστασής τους.

Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες θα παρακολουθούνται ως σημαντικά ιατρικά συμβάντα και πρέπει να περιλαμβάνονται στο πλαίσιο της αξιολόγησης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ολόκληρη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς θα αναφέρουν κάθε δεύτερη πρωτοπαθή κακοήθεια ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ανεξάρτητα από την αιτιώδη σχέση με οποιαδήποτε αγωγή, που εμφανίζεται οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της μελέτης, από τη στιγμή της χορήγησης της πρώτης δόσης του φαρμάκου της μελέτης έως τη λήξη της μελέτης συμπεριλαμβανομένης της περιόδου παρακολούθησης. Όλοι οι ασθενείς που θα ενταχθούν στη μελέτη θα παρακολουθούνται διαδοχικά για 36 μήνες, εφόσον είναι δυνατό, μετά το τέλος της περιόδου της παρατηρούμενης θεραπείας. Οι ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη (υπό θεραπεία ή εντός 30 ημερών από τη διακοπή του φαρμάκου), όταν εγκριθεί αυτή η τροποποίηση, θα κληθούν να δώσουν νέα συγκατάθεση για την πιο παρατεταμένη περίοδο παρακολούθησης της παρατήρησης.

Εάν μια ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρείται σοβαρή, θα πρέπει να συμπληρωθούν και οι δύο ενδεδειγμένες σελίδες, δηλαδή και εκείνη του Εντύπου Αναφοράς Περιστατικού (CRF) και εκείνη του Εντύπου Αναφοράς Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας (SAE).

Για κάθε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (SAE), ο ερευνητής θα παράσχει πληροφορίες σχετικά με τη βαρύτητά της, τις ημερομηνίες έναρξης και υποχώρησής της, τη σχέση της με το φάρμακο της μελέτης, τις ενέργειες που πραγματοποιήθηκαν αναφορικά με το φάρμακο της μελέτης και τη χορήγησή του και, τέλος, την έκβασή της.

Κατηγοριοποίηση της βαρύτητας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Τόσο σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και σε ό,τι αφορά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο ερευνητής θα πρέπει να διενεργεί αξιολόγηση της βαρύτητας του συμβάματος.

Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών θα βαθμολογείται κατά τα συμπτώματα, σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE, Version 3.0) (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>). Για ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν περιλαμβάνονται στο NCI CTCAE, η βαρύτητα θα αξιολογείται σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια:

Βαθμός 1 = Ήπια

Βαθμός 2 = Μέτρια

Βαθμός 3 = Σοβαρή

Βαθμός 4 = Απειλητική για τη ζωή

Βαθμός 5 = Θάνατος

Κατηγοριοποίηση της Σχέσης/ Αιτιότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών (SAE/AE) με το φάρμακο της μελέτης

Ο ερευνητής θα πρέπει να καθορίζει τη σχέση μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ή σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (AE/SAE) ως Μη Πιθανή ή Πιθανή, σύμφωνα με τα παρακάτω:

Μη Πιθανή:

Όταν η χρονική σχέση της εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας με τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης καθιστά **την αιτιολογική σχέση απίθανη ή απομακρυσμένη**, ή όταν κάποια άλλου είδους φαρμακευτική αγωγή, θεραπευτικές παρεμβάσεις ή υποκείμενες παθήσεις παρέχουν σαφή εξήγηση για το παρατηρούμενο σύμβαμα.

Πιθανή:

Όταν η χρονική σχέση της εμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας με τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης καθιστά **την αιτιολογική σχέση πιθανή**, ή όταν κάποια άλλου είδους φαρμακευτική αγωγή, θεραπευτικές παρεμβάσεις ή υποκείμενες παθήσεις δεν παρέχουν άλλη σαφή εξήγηση για το παρατηρούμενο σύμβαμα.

Παρακολούθηση και αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών

Όλοι οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (AEs) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αξιολόγησή τους μπορεί να περιλαμβάνει την παρακολούθηση οποιασδήποτε ή όλων των ακόλουθων παραμέτρων: τα κλινικά συμπτώματα του ασθενούς, τα εργαστηριακά, παθολογικά, ακτινολογικά ή χειρουργικά ευρήματα, τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης του ασθενούς ή άλλα ενδεδειγμένες εξετάσεις και τεστ.

Οι ασθενείς τόσο της κοόρτης λεναλιδομίδης όσο και της βασικής κοόρτης, οι οποίοι διακόπτουν προσωρινά τη θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο για περισσότερες από 30 ημέρες θα αποχωρήσουν από την παρατήρηση της αγωγής αλλά θα παρατηρούνται ως προς την ασφάλεια μέχρι 36 μήνες (από το τέλος της παρατηρούμενης αγωγής). Αν ο λόγος για τη διακοπή των ασθενών που λαμβάνουν λεναλιδομίδα είναι κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, η παρακολούθηση της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν θα είναι χρονοπεριοριστική και οι ασθενείς θα συνεχίσουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη έως την υποχώρηση ή τη σταθεροποίηση της ανεπιθύμητης ενέργειας ή μέχρι την επαναφορά τους στις τιμές

που είχαν καταγραφεί στη βασική επίσκεψη (εφόσον η αξιολόγηση της βασικής επίσκεψης είναι διαθέσιμη) ή έως ότου κατά την κρίση του ερευνητή δεν θα μπορούν πλέον να αντληθούν από αυτήν πρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες ή μέχρι ο ασθενής να αποσύρει τη συγκατάθεσή του για τη συλλογή περαιτέρω δεδομένων.

Άμεση αναφορά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

Όταν εμφανίζεται οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) που πληροί τα κριτήρια της σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (SAE), θα πρέπει να συμπληρώνεται ένα ειδικό Έντυπο Αναφοράς Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας (SAE), ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να καταγράφεται στις ενδεδειγμένες σελίδες του Εντύπου Αναφοράς Περιστατικού (CRF). Θα ζητηθεί από τον ερευνητή να εξασφαλίσει την ακρίβεια και τη συνεκτικότητα αυτών των καταγεγραμμένων δεδομένων. Αυτό θα ισχύει για όλες τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs), ανεξάρτητα από τη σχέση με την αγωγή, οι οποίες εμφανίζονται στην περίοδο κατά την οποία ο ασθενής λαμβάνει τη θεραπεία (από την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης μέχρι 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου της μελέτης). Αυτές πρέπει να αναφέρονται αμέσως στο Τμήμα Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene με τη χρήση του ειδικού Εντύπου Αναφοράς Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας (SAE), το οποίο παρέχει η Celgene, δηλ. εντός 24 ωρών από το χρόνο κατά τον οποίο το συμβάν γίνεται γνωστό από τον ερευνητή).

Στην αναφορά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να περιλαμβάνεται λεπτομερής περιγραφή της σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες επέρχεται ο θάνατος του ασθενούς και στη συνέχεια διενεργείται νεκροτομή, θα πρέπει να αποστέλλονται αντίγραφα των πορισμάτων και των πιστοποιητικών θανάτου στη Celgene, μόλις αυτά είναι διαθέσιμα. Οποιαδήποτε άλλα δεδομένα παρακολούθησης θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερειακά σε άλλο Έντυπο Αναφοράς Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας που θα συμπληρώνεται αργότερα, ή σε Ειδικό Ερωτηματολόγιο Συμβάματος, και να αποστέλλονται στη Celgene.

Όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των ασθενών που λαμβάνουν λεναλιδομίδη, οι οποίες δεν υποχωρούν με τη διακοπή της συμμετοχής του ασθενούς στη μελέτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται είτε έως την πλήρη υποχώρηση, τη σταθεροποίηση/υποχώρηση με υπολειπόμενες βλάβες, την μη ανάκτηση (λόγω θανάτου από άλλη αιτία) ή το θάνατο (λόγω της SAE) ή την επιστροφή τους στις τιμές που είχαν καταγραφεί στη βασική επίσκεψη (εάν αυτές είναι διαθέσιμες).

Εγκυμοσύνες

Οι εγκυμοσύνες ή οι πιθανές εγκυμοσύνες μιας γυναίκας ασθενούς ή της συντρόφου άνδρα ασθενούς (που θα αναδεικνύονται από θετικό αποτέλεσμα τεστ εγκυμοσύνης, ανεξάρτητα από την ηλικία ή το στάδιο της νόσου), οι οποίες συμβαίνουν ενώ ο ασθενής λαμβάνει ακόμα θεραπεία με λεναλιδομίδη, ή εντός 30 ημερών από τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της θεραπείας, θεωρούνται αυτομάτως ως συμβάματα που χρήζουν αναφοράς. Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση της λεναλιδομίδης θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Η εγκυμοσύνη, η πιθανή εγκυμοσύνη ή το θετικό αποτέλεσμα ενός τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να αναφέρονται άμεσα στο Τμήμα Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene με το ειδικό Έντυπο Αναφοράς Εγκυμοσύνης ή με το έντυπο των SAE.

Η γυναίκα αυτή θα πρέπει να παραπέμπεται σε μαιευτήρα – γυναικολόγο με εμπειρία σε περιστατικά αναπαραγωγικής τοξικότητας για περαιτέρω αξιολόγηση και συμβουλευτική.

Ο ερευνητής θα παρακολουθεί την ασθενή μέχρι την περάτωση της εγκυμοσύνης, ενώ θα πρέπει να ενημερώσει και το Τμήμα Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene για την έκβασή της, μέσω των Εντύπων

Παρακολούθησης Εγκυμοσύνης, εντός 24 ωρών από το χρόνο κατά τον οποίο το γεγονός περιέρχεται σε γνώση του.

Στην περίπτωση κατά την οποία η έκβαση της εγκυμοσύνης πληροί τα κριτήρια άμεσης κατάταξής της ως Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια (δηλαδή αυτόματη ή θεραπευτική έκτρωση [οπότε και θα πρέπει να καταγράφεται οποιαδήποτε συγγενής ανωμαλία ανιχνεύεται σε κάθε τέτοιο έμβρυο], θνησιγένεια, νεογνικός θάνατος ή συγγενής ανωμαλία [συμπεριλαμβανομένης και εκείνης που τυχόν παρατηρείται στο έμβρυο]), ο ερευνητής θα πρέπει να ακολουθεί τις διαδικασίες που προβλέπονται για την αναφορά Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (SAEs).

Σε περίπτωση «φυσιολογικής» γέννησης ζωντανού εμβρύου, θα πρέπει να ενημερώνεται ο Υπεύθυνος Ελέγχου Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene εντός 24 ωρών από το χρόνο κατά τον οποίο το γεγονός περιέρχεται σε γνώση του ερευνητή.

Όλα τα βρέφη που γεννιούνται μετά την έκθεσή τους στο φάρμακο της μελέτης κατά την εμβρυική ζωή θα πρέπει να παρακολουθούνται για τους πρώτους 12 μήνες μετά τη γέννησή τους.

Όλοι οι θάνατοι νεογνών που συμβαίνουν εντός 30 ημερών από τη γέννησή τους θα πρέπει να αναφέρονται ως Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενέργειες, ανεξάρτητα από την αιτιολογική τους συσχέτιση. Επιπλέον, στον Υπεύθυνο Ελέγχου Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene θα πρέπει να αναφέρεται και κάθε θάνατος βρέφους που σημειώθηκε μετά τις πρώτες 30 ημέρες, για τον οποίο ο Ερευνητής υποψιάζεται ότι συνδέεται με την ενδομήτρια έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο της μελέτης, εντός 24 ωρών από το χρόνο κατά τον οποίο το γεγονός περιέρχεται σε γνώση του ερευνητή.

Εάν βρεθεί ότι η γυναίκα ασθενής δεν είναι έγκυος, οποιαδήποτε περαιτέρω συνεχιζόμενη συμμετοχή της ασθενούς στη μελέτη θα καθορίζεται από τον ερευνητή και τον Υπεύθυνο Ιατρικού Ελέγχου της Celgene.

Εάν ένα συμβάν που σχετίζεται με εγκυμοσύνη αφορά σε γυναίκα σύντροφο ενός άντρα ασθενούς, ο γιατρός πρέπει να ρωτήσει αν η γυναίκα σύντροφος επιθυμεί να ενημερώνει το Τμήμα Ασφάλειας Φαρμάκων της Celgene και αν επιτρέπει την παρακολούθηση του σχετικού με την εγκυμοσύνη συμβάντος μέχρι την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης. Οι πληροφορίες που θα δοθούν πρέπει να καταγραφούν σε έντυπο αναφοράς SAE.

Πληροφορίες επικοινωνίας με τη Celgene για την ασφάλεια

Πληροφορίες επικοινωνίας για την ασφάλεια περιλαμβάνονται στις Οδηγίες Συμπλήρωσης του Εντύπου Αναφοράς των SAE

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΜΕΝΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ECOG)	
ΒΑΘΜΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
0	Ασθενής πλήρως ενεργός, ικανός να εξακολουθήσει κάθε δραστηριότητα που εκτελούσε πριν τη νόσησή του, χωρίς κανέναν περιορισμό.
1	Ασθενής ο οποίος δεν είναι σε θέση να εκτελέσει φυσική εργώδη δραστηριότητα, αλλά είναι περιπατητικός και ικανός να εκτελέσει ελαφριές ή καθιστικές εργασίες, π.χ. ελαφριά οικιακή δραστηριότητα ή δουλειά γραφείου.
2	Ασθενής περιπατητικός και ικανός για πλήρη αυτό-εξυπηρέτηση, αλλά ο οποίος δεν είναι σε θέση να εκτελέσει εργασιακές δραστηριότητες. Κινητοποιημένος για περισσότερο από το 50% του χρόνου εγρήγορσής του.
3	Ασθενής ικανός μόνο για περιορισμένη αυτό-εξυπηρέτηση, ο οποίος πρέπει να περιορίζεται στην κλινήρη ή καθήμενη παραμονή για περισσότερο από το 50% του χρόνου εγρήγορσής του.
4	Ασθενής σε κατάσταση πλήρους αναπηρίας. Δεν είναι καθόλου σε θέση να αυτό-εξυπηρετείται. Πλήρως περιορισμένος στην κλινήρη ή καθήμενη παραμονή.
5	Νεκρός

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

Διακήρυξη του Ελσίνκι

Έναρξη: 1964 17.C

Πρωτότυπο: Αγγλικά

ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ ΤΗΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

Αρχές Ηθικής και Δεοντολογίας για την Ιατρική Έρευνα που Αφορά τον Άνθρωπο

Υιοθετήθηκε από τη 18^η Γενική Συνέλευση της WMA

Ελσίνκι, Φινλανδία, Ιούνιος 1964, και τροποποιήθηκε από:

Την 29^η Γενική Συνέλευση της WMA, Τόκιο, Ιαπωνία, Οκτώβριος 1975

Την 35^η Γενική Συνέλευση της WMA, Βενετία, Ιταλία, Οκτώβριος 1983

Την 41^η Γενική Συνέλευση της WMA, Χονγκ Κονγκ, Σεπτέμβριος 1989

Την 48^η Γενική Συνέλευση της WMA, Δυτικό Σόμερσετ, Δημοκρατία της Νοτίου Αφρικής, Οκτώβριος 1996 και

Την 52^η Γενική Συνέλευση της WMA, Εδιμβούργο, Σκωτία, Οκτώβριος 2000

Διευκρινιστικό Σημείωμα στην Παράγραφο 29, το οποίο προσετέθη από την Γενική Συνέλευση της WMA, Ουάσιγκτον, 2002

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Η Παγκόσμια Ιατρική Ένωση δημιούργησε τη Διακήρυξη του Ελσίνκι ως μια δήλωση αρχών ηθικής και δεοντολογίας, η οποία έχει σκοπό να παράσχει καθοδήγηση στους ερευνητές και τους άλλους συμμετέχοντες σε προγράμματα ιατρικής έρευνας που διεξάγονται σε ανθρώπους. Η ιατρική έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο περιλαμβάνει και εκείνη που αφορά ταυτοποιήσιμο ανθρώπινο υλικό ή ταυτοποιήσιμα δεδομένα.

2. Είναι καθήκον του ερευνητή η προαγωγή και περιφρούρηση της υγείας των ανθρώπων. Οι γνώσεις και η συνείδηση του ερευνητή είναι αφιερωμένες στην εκπλήρωση αυτού του καθήκοντος.

3. Η Διακήρυξη της Γενεύης της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης δεσμεύει τον ερευνητή με τα λόγια «Η υγεία του ασθενούς μου θα αποτελεί το πρώτο μου μέλημα», και ο Διεθνής Κώδικας Ιατρικής Ηθικής και Δεοντολογίας διακηρύσσει ότι «Ένας ερευνητής θα ενεργεί μόνο προς το συμφέρον του ασθενούς του όταν παρέχει υπηρεσίες ιατρικής φροντίδας οι οποίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την εξασθένιση της φυσικής ή διανοητικής κατάστασης του ασθενούς».

4. Η ιατρική πρόοδος βασίζεται στην έρευνα, η οποία, τελικά, με τη σειρά της θα πρέπει να βασίζεται μερικώς στη διεξαγωγή πειραματικών μελετών σε ανθρώπους.

5. Κατά την ιατρική έρευνα που διεξάγεται στον άνθρωπο άμεση προτεραιότητα έναντι του συμφέροντος της επιστήμης και της κοινωνίας θα πρέπει να έχει κάθε εκτίμηση που αφορά την καλή υγεία και το συμφέρον του ασθενούς.

6. Ο πρωταρχικός σκοπός της ιατρικής έρευνας που διεξάγεται στον άνθρωπο είναι η βελτίωση των προφυλακτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών ιατρικών πράξεων που διενεργούνται σε αυτόν, καθώς και η κατανόηση της αιτιολογίας και της παθογένειας της νόσου του. Ακόμα και οι πλέον ορθά αποδεδειγμένες προφυλακτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι θα πρέπει να ελέγχονται συνεχώς μέσω της έρευνας για την αποτελεσματικότητα, την επάρκεια, την προσβασιμότητα και την ποιότητά τους.

7. Στην τρέχουσα ιατρική πρακτική και στην ιατρική έρευνα, οι περισσότερες προφυλακτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές ιατρικές πράξεις ενέχουν κινδύνους και επιβαρύνσεις.

8. Η ιατρική έρευνα υπόκειται σε πρότυπα ηθικής και δεοντολογίας, τα οποία προάγουν το σεβασμό για όλα τα ανθρώπινα πλάσματα και προστατεύουν την υγεία και τα δικαιώματά τους. Μερικοί πληθυσμοί που αποτελούν αντικείμενο έρευνας είναι ευάλωτοι και χρήζουν ειδικής προστασίας. Θα πρέπει να αναγνωρίζονται οι ιδιαίτερες ανάγκες των μη ευνοημένων οικονομικά και ιατρικά. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται, επίσης, για εκείνους που δε μπορούν να δώσουν ή αρνούνται τη συγκατάθεση για τους ίδιους, για εκείνους που μπορεί να υποχρεώνονται να δώσουν τη συγκατάθεσή τους υπό συνθήκες πίεσης, για εκείνους που δε θα ωφεληθούν προσωπικά από την έρευνα και για εκείνους για τους οποίους η έρευνα συνδυάζεται με παροχή ιατρικής φροντίδας.

9. Οι ερευνητές θα πρέπει να έχουν γνώση των νομοθετικών και κανονιστικών απαιτήσεων, καθώς και εκείνων που αφορούν τις αρχές ηθικής και δεοντολογίας, για την έρευνα στον άνθρωπο, τόσο στη χώρα τους, όσο και διεθνώς. Καμία δεοντολογική, νομοθετική ή κανονιστική απαίτηση δεν επιτρέπεται να μειώνει ή να εξαλείφει οποιοδήποτε από τα προστατευτικά μέτρα για τον άνθρωπο τα οποία ορίζονται στην παρούσα Διακήρυξη.

B. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΥΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

10. Είναι καθήκον του ερευνητή να προστατεύει τη ζωή, την υγεία, τα προσωπικά δεδομένα και την αξιοπρέπεια του ασθενούς.

11. Η ιατρική έρευνα που διεξάγεται σε ανθρώπους θα πρέπει να προσαρμόζεται στις γενικώς αποδεκτές επιστημονικές αρχές, και να βασίζεται σε εκτενή γνώση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, άλλες σχετικές πηγές πληροφοριών, καθώς και σε επαρκή εργαστηριακό πειραματισμό και, όπου κρίνεται απαραίτητο, και σε πειραματισμό σε ζώα.

12. Δέουσα προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη διεξαγωγή οποιασδήποτε έρευνας η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει το περιβάλλον, ενώ θα πρέπει να γίνεται σεβαστή και η ευημερία των ζώων που χρησιμοποιούνται για τις ανάγκες της έρευνας.

13. Ο σχεδιασμός και η εκτέλεση κάθε ερευνητικής διαδικασίας που διεξάγεται σε ανθρώπους θα πρέπει να διατυπώνονται με σαφήνεια σε ειδικό πειραματικό πρωτόκολλο. Το πρωτόκολλο αυτό θα πρέπει να υποβάλλεται για ανασκόπηση, σχολιασμό, καθοδήγηση και, όπου απαιτείται, για έγκριση σε ειδικά διορισμένη επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας, η οποία θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη από τον ερευνητή, το χορηγό, ή οποιαδήποτε άλλη ακατάλληλη επιρροή. Αυτή η ανεξάρτητη επιτροπή θα πρέπει να λειτουργεί σε πλήρη συμφωνία με τη νομοθεσία και τους κανονισμούς της χώρας στην οποία διενεργείται το ερευνητικό πείραμα. Η επιτροπή θα έχει το δικαίωμα να ελέγχει συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες. Ο ερευνητής έχει την υποχρέωση της παροχής πληροφοριών που θα επιτρέπουν οποιονδήποτε έλεγχο εκ μέρους της επιτροπής, ειδικά για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο ερευνητής θα πρέπει, επίσης, να υποβάλλει στην επιτροπή για ανασκόπηση, πληροφορίες σχετικά με τη χρηματοδότηση, τους χορηγούς, άλλες εργασιακές σχέσεις με οποιονδήποτε τρίτους, άλλες δυνητικές συγκρούσεις συμφερόντων και κίνητρα για τους ασθενείς.

14. Ένα ερευνητικό πρωτόκολλο θα πρέπει πάντοτε να περιέχει δήλωση δεοντολογικής θεώρησης και θα πρέπει να υποδεικνύει πλήρη συμμόρφωση με τις αρχές που διατυπώνονται στην παρούσα Διακήρυξη.

15. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους θα πρέπει να διενεργείται μόνο από επιστημονικώς κατάλληλα πρόσωπα, και υπό την επίβλεψη ενός κλινικά αρμόδιου ιατρού. Η ευθύνη για τον άνθρωπο που αποτελεί αντικείμενο της μελέτης είναι πάντοτε θέμα του υπεύθυνου ιατρού και δεν πρέπει να αναζητείται ποτέ στο πρόσωπο που συμμετέχει στη μελέτη, παρά το γεγονός ότι αυτό έχει δώσει τη συγκατάθεσή του για τη διεξαγωγή της μελέτης.

16. Πριν από την έναρξη εφαρμογής κάθε προγράμματος ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους θα πρέπει να προηγείται η διενέργεια προσεκτικής αξιολόγησης των πιθανών προβλεπόμενων κινδύνων και επιβαρύνσεων, σε σχέση με τα προβλεπόμενα οφέλη για τον ασθενή ή για άλλα πρόσωπα. Κάτι τέτοιο δεν αποκλείει τη συμμετοχή υγιών εθελοντών στην ιατρική έρευνα. Ο σχεδιασμός όλων των μελετών θα πρέπει να είναι δημόσια διαθέσιμος.

17. Οι ερευνητές θα πρέπει να απέχουν από οποιαδήποτε δέσμευση για τη συμμετοχή τους σε ερευνητικά προγράμματα που περιλαμβάνουν ανθρώπους, εκτός εάν είναι πεπεισμένοι ότι οι κίνδυνοι που ενέχονται έχουν αξιολογηθεί επαρκώς και μπορεί κανείς να τους διαχειριστεί σε ικανοποιητικό βαθμό. Οι ερευνητές θα πρέπει να παύουν τη διεξαγωγή οποιασδήποτε έρευνας, εάν ανακαλυφθεί ότι οι κίνδυνοι είναι δυνατό να υπερκεράσουν τα δυνητικά οφέλη, ή εάν υπάρξει τεκμηριωμένη απόδειξη για την επίτευξη θετικών και ευεργετικών αποτελεσμάτων.

18. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους θα πρέπει να διενεργείται μόνο στην περίπτωση κατά την οποία η σημαντικότητα του στόχου μπορεί να υπερκεράσει τους ενεχόμενους κινδύνους και επιβαρύνσεις για τον ασθενή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν οι ασθενείς είναι υγιείς εθελοντές.

19. Η ιατρική έρευνα δικαιολογείται μόνο στην περίπτωση ύπαρξης εύλογης πιθανότητας ωφέλειας των πληθυσμών στους οποίους διενεργείται η έρευνα από τα αποτελέσματά της.

20. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει να είναι εθελοντές και να έχουν ενημερωθεί πλήρως για το ερευνητικό πρόγραμμα.

21. Το δικαίωμα των συμμετεχόντων στην έρευνα για τη διαφύλαξη της ακεραιότητάς τους θα πρέπει να γίνεται πάντοτε σεβαστό. Θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε μέτρο προφύλαξης για το σεβασμό των προσωπικών δεδομένων του συμμετέχοντος και της εμπιστευτικότητας των πληροφοριών που τον αφορούν, καθώς και για την ελαχιστοποίηση του αντίκτυπου της μελέτης τόσο στη φυσική και διανοητική ακεραιότητα, όσο και στην προσωπικότητα του ασθενούς.

22. Σε κάθε έρευνα που διεξάγεται σε ανθρώπους, ο κάθε δυνητικός συμμετέχων θα πρέπει να ενημερώνεται επαρκώς για τους σκοπούς, τις μεθόδους, τις πηγές χρηματοδότησης, οποιεσδήποτε πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων, τις άλλες εργασιακές σχέσεις του ερευνητή, τα αναμενόμενα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της μελέτης, καθώς και για την οποιαδήποτε ταλαιπωρία που μπορεί να ενέχεται σε αυτήν. Ο συμμετέχων θα πρέπει να ενημερώνεται για το δικαίωμα που έχει για αποχή από τη συμμετοχή στη μελέτη, ή για απόσυρση της συγκατάθεσης συμμετοχής εκ μέρους του σε οποιοδήποτε χρόνο, χωρίς επιπτώσεις. Αφού διασφαλιστεί η κατανόηση των πληροφοριών αυτών από τον ασθενή, ο ερευνητής θα πρέπει να εξασφαλίσει την ελεύθερη συγκατάθεσή του μετά από ενημέρωση, κατά προτίμηση εγγράφως. Εάν η συγκατάθεση δε μπορεί να είναι έγγραφη, η προφορική συγκατάθεση θα πρέπει να καταγράφεται και να αποδεικνύεται από μάρτυρες.

23. Όταν λαμβάνει την ενημερωμένη συγκατάθεση για το ερευνητικό πρόγραμμα, ο ερευνητής θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός μήπως ο ασθενής βρίσκεται σε σχέση εξάρτησης από τον ερευνητή, ή μήπως δίνει τη συγκατάθεσή του υπό συνθήκες πίεσης. Στην περίπτωση αυτή, η

ενημερωμένη συγκατάθεση θα πρέπει να λαμβάνεται από έναν άλλο πλήρως ενημερωμένο ερευνητή ο οποίος δεν έχει σχέση με την έρευνα, και ο οποίος είναι πλήρως ανεξάρτητος από αυτή τη σχέση.

24. Για κάποιον συμμετέχοντα στο ερευνητικό πρόγραμμα ο οποίος είναι νομικά ανίκανος, δεν είναι σε φυσική ή διανοητική κατάσταση για την παροχή συγκατάθεσης ή είναι νομικά ανήλικος, ο ερευνητής θα πρέπει να εξασφαλίσει την ενημερωμένη συγκατάθεση από τον νόμιμα εξουσιοδοτημένο εκπρόσωπό του, σε πλήρη συμφωνία με την ισχύουσα νομοθεσία. Αυτές οι ομάδες δε θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην έρευνα, εκτός εάν η έρευνα αυτή είναι απαραίτητη για την προαγωγή της υγείας του αντιπροσωπευμένου πληθυσμού, και δε μπορεί, αντ' αυτού, να διενεργηθεί σε νομικώς ικανά πρόσωπα.

25. Όταν ένας συμμετέχων που θεωρείται νομικώς ανίκανος, όπως, για παράδειγμα, ένα ανήλικο παιδί, είναι σε θέση να συναινεί σε αποφάσεις για συμμετοχή σε έρευνα, ο ερευνητής θα πρέπει να εξασφαλίζει και αυτή τη συναίνεση μαζί με τη συγκατάθεση του νόμιμα εξουσιοδοτημένου εκπροσώπου.

26. Η έρευνα σε πρόσωπα από τα οποία δεν είναι δυνατή η εξασφάλιση συγκατάθεσης, συμπεριλαμβανομένης της εκ των προτέρων ή κατοπινής συγκατάθεσης, θα πρέπει να διεξάγεται μόνο εάν η φυσική/ διανοητική κατάσταση που εμποδίζει το άτομο από το να παράσχει τη συγκατάθεσή του αποτελεί ένα απαραίτητο χαρακτηριστικό του διερευνώμενου πληθυσμού. Οι ακριβείς λόγοι για τους οποίους στρατολογούνται στη μελέτη άτομα τα οποία βρίσκονται σε κατάσταση που τα καθιστά ανίκανα να παράσχουν ενημερωμένη συγκατάθεση θα πρέπει να αναφέρονται στο ερευνητικό πρωτόκολλο, προκειμένου να υποβάλλονται για ανασκόπηση και έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας. Το πρωτόκολλο θα πρέπει να αναφέρει ότι η συγκατάθεση για την παραμονή του ασθενούς στη μελέτη θα πρέπει να εξασφαλίζεται το συντομότερο δυνατό από το ίδιο το άτομο ή το νόμιμα εξουσιοδοτημένο αντικαταστάτη του.

27. Τόσο οι συγγραφείς, όσο και οι εκδότες έχουν δεοντολογικές υποχρεώσεις. Κατά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης, οι ερευνητές είναι υποχρεωμένοι να διατηρούν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Θα πρέπει να δημοσιεύονται, ή να καθίστανται άλλως πως δημοσίως διαθέσιμα, τόσο αρνητικά, όσο και θετικά αποτελέσματα. Στη δημοσίευση θα πρέπει να δηλώνονται οι χρηματοδοτικές πηγές, οι εργασιακές σχέσεις και οποιεσδήποτε πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων. Αναφορές σχετικές με πειραματισμό που δε διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές που διατυπώνονται στην παρούσα Διακήρυξη δε θα πρέπει να γίνονται αποδεκτές προς δημοσίευση.

Γ. ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΧΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

28. Ο ερευνητής μπορεί να συνδυάζει την ιατρική έρευνα με την παροχή ιατρικής φροντίδας μόνο στο βαθμό που η έρευνα δικαιολογείται από την προφυλακτική, διαγνωστική ή θεραπευτική της αξία. Όταν η ιατρική έρευνα συνδυάζεται με την παροχή ιατρικής φροντίδας, ισχύουν και πρόσθετα πρότυπα για την προστασία των ασθενών που αποτελούν το αντικείμενο της έρευνας.

29. Τα οφέλη, οι κίνδυνοι, οι επιβαρύνσεις και η αποτελεσματικότητα μιας νέας μεθόδου θα πρέπει να ελέγχονται έναντι εκείνων των καλύτερων τρεχουσών προφυλακτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων. Αυτό δεν αποκλείει τη χρήση εικονικού φαρμάκου (placebo), ή καμίας θεραπείας, σε μελέτες στις οποίες δεν υφίσταται καμία αποδεδειγμένη προφυλακτική, διαγνωστική ή θεραπευτική μέθοδος.

30. Κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, κάθε ασθενής που εντάχθηκε σε αυτήν θα πρέπει να λάβει διαβεβαίωση της πρόσβασής του σε κάθε αποδεδειγμένη προφυλακτική, διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδο που ταυτοποιήθηκε από τη μελέτη.

31. Ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώσει πλήρως τον ασθενή σχετικά με το ποιες πτυχές της ιατρικής φροντίδας συνδέονται με την έρευνα. Η άρνηση εκ μέρους ενός ασθενούς να συμμετέχει σε μια μελέτη δε θα πρέπει να διαταράσσει τη σχέση του με τον ερευνητή.

32. Κατά τη θεραπεία ενός ασθενή, εκεί όπου αποδεδειγμένες προφυλακτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι δεν υφίστανται ή έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές, ο ερευνητής, με ενημερωμένη συγκατάθεση από τον ασθενή, θα πρέπει να είναι ελεύθερος να λάβει και να χρησιμοποιήσει μη αποδεδειγμένα ή νέα προφυλακτικά μέτρα, εάν κάτι τέτοιο, κατά την κρίση του, προσφέρει ελπίδα για τη σωτηρία μιας ζωής, την επαναφορά σε υγιή κατάσταση ή την απάλυνση του πόνου. Εκεί που αυτό είναι δυνατό, αυτά τα μέτρα θα πρέπει να αποτελέσουν το αντικείμενο μιας έρευνας που θα έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους. Σε κάθε περίπτωση, όλες οι νέες πληροφορίες θα πρέπει να καταγράφονται, και εκεί όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο, να δημοσιεύονται. Θα πρέπει, δε, να τηρούνται όλες οι άλλες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες της παρούσας Διακήρυξης.