

Т.К. Ефимцева

Государственный
фармакологический центр
МЗ Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: разработка
противоопухолевых препаратов,
I фаза клинических исследований.

МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Резюме. Представлена современная технология проведения I фазы клинических испытаний новых противоопухолевых препаратов: обоснованы главные и дополнительные задачи таких испытаний, правила выбора пациентов, основные подходы к дизайну исследования, а также критерии, которые должны быть использованы для оценки эффективности лечения.

В настоящее время к клинической разработке нового лекарственного средства (ЛС) предъявляются очень высокие требования [4]. В процессе клинического изучения необходимо получить всеобъемлющую информацию, начиная с характеристики фармакокинетических и фармакодинамических свойств и заканчивая подтверждением эффективности и безопасности применения препарата. Стоимость клинической разработки новых ЛС неуклонно растет. В настоящее время она составляет в среднем около 800 млн долларов США. Кроме того, участвующие в исследованиях пациенты подвергаются определенному риску. Поэтому очень важно, чтобы клинические испытания планировались и проводились в соответствии с требованиями Надежной клинической практики и современными технологиями научных исследований [1–3].

В данной статье описываются методологические подходы к первым клиническим исследованиям новых противоопухолевых ЛС — I фазе клинических испытаний. Эти исследования часто называют клинико-фармакологическими, так как в их задачи входит получение предварительных данных по безопасности (переносимости) препарата, предоставление первого описания фармакодинамики и фармакокинетики у человека.

Первые клинические испытания противоопухолевых препаратов имеют свои особенности, связан-

ные, прежде всего, с потенциально высокой токсичностью препаратов этой группы. При этом **основная задача** состоит в том, чтобы установить максимально переносимую дозу (МПД) и определить границы дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности [6, 9]. В табл. 1 представлены основные и второстепенные задачи I фазы клинических испытаний противоопухолевых препаратов.

ВЫБОР ПАЦИЕНТОВ

В исследования I фазы, как правило, включают здоровых добровольцев. Исследования противоопухолевых препаратов являются исключением. Если препараты предназначены только для лечения онкологических заболеваний, испытания I фазы проводят на больных. При этом руководствуются следующими правилами. У всех пациентов диагноз рака должен быть гистологически (цитологически) подтвержден. В связи с тем что исследования на I фазе — первый опыт клинического применения препарата и его эффективность еще не изучена, в испытаниях включают пациентов с заболеванием, для которого не установлено эффективного лечения, или с подтвержденной резистентностью к известным формам терапии (например, проведенное ранее стандартное лечение пациента оказалось неэффективным). Можно также включать пациентов, которым применение исследуемого средства (по тем или иным показани-

Таблица 1

Задачи I фазы клинических испытаний противоопухолевых препаратов

| | |
|-----------------------------------|--|
| Основные (первичные) задачи | <ul style="list-style-type: none"> • Определить МПД ЛС для каждого способа применения с учетом всех побочных реакций для того, чтобы установить безопасные дозы для изучения на II фазе. При этом необходимо учитывать: <ol style="list-style-type: none"> а) любые корректирующие мероприятия, которые могут быть использованы как часть лечения и иметь положительное влияние на соотношение польза/риск; б) получали ранее или нет пациенты цитотоксическую химио- и/или лучевую терапию • Охарактеризовать частоту побочных реакций исследуемого ЛС и их связь с дозой. Идентифицировать дозолIMITИРУЮЩУЮ токсичность с помощью качественной (орган-мишень) и количественной (степень предсказуемости, длительность и обратимость) характеристики токсичности ЛС • Определить основные фармакокинетические и при возможности фармакодинамические параметры, используя соответствующие методы изучения <p>За исключением изучения величины доз, описанные исследования могут также проводиться на II фазе</p> |
| Дополнительные (вторичные) задачи | <ul style="list-style-type: none"> • Оценить размеры опухоли и ее ответ на изучаемое ЛС (является полезной информацией, которую можно получить на I фазе испытаний). Однако отсутствие возможности дать количественную оценку динамики заболевания (например, размера опухоли) не является критерием невключения в I фазу испытания • Как и при других исследованиях специфической токсичности, определение необходимой симптоматической терапии или применение других превентивных мер |

ям) может принести пользу на основании доклинических данных. Такой подход к выбору пациентов продиктован этическими аспектами, так как допускается, что вероятность положительного клинического результата в I фазе испытания является низкой [6]. Если пациенту можно оказать эффективную помощь современными методами лечения, его в исследовании I фазы не включают. Главные критерии отбора пациентов [9] представлены в табл. 2.

Таблица 2
Критерии отбора пациентов для I фазы испытаний цитотоксических ЛС

| Показатель | Критерий |
|---|--|
| Диагноз | Гистологически или цитологически подтвержденный |
| Возраст | Только взрослые |
| Статус заболевания | Заболевания, поддающиеся лечению известными методами |
| Предшествовавшая лучевая терапия, предшествовавшая химиотерапия | ≥ 4 нед ≥ 4–6 нед |
| Статус | < 3 (по шкале ВОЗ) |
| Ожидаемая продолжительность жизни | > 8–12 нед |
| Функция костного мозга | Нормальная |
| Функция почек | Не основное поражение |
| Функция печени | Не основное поражение |
| Функция сердца | Не основное поражение |
| Функции других органов | Не основное поражение в месте известного или предполагаемого токсического воздействия ЛС |
| Поражения | Желательно по крайней мере одно оцениваемое (измеряемое) |
| Информированное согласие | Обязательно |

ДИЗАЙН I ФАЗЫ

Стандартным дизайном I фазы является *эскалация доз* (прогрессивное повышение дозы) для определения МПД и выбора диапазона доз, который будет впоследствии изучаться. Методика проведения такого исследования заключается в следующем. Небольшим группам пациентов (иногда их называют «когорты») назначают исследуемое ЛС в последовательно повышающихся дозах до тех пор, пока у некоторых пациентов не возникнут неприемлемые побочные реакции [5, 7].

Стартовая доза. Если препарат является принципиально новым и отсутствует опыт его применения у человека, стартовая доза основывается на дозе с точно установленным отсутствием токсичности (выраженной в мг/м²), которая была определена в исследованиях на животных. Дозы для детей могут рассчитываться в мг/кг. К сожалению, дозы и схемы, первоначально предложенные для людей на основании доклинических исследований, нередко требуют значительного изменения из-за различий во всасывании, распределении, метаболизме и экскреции у различных видов животных и человека. Тем не менее, максимальная нетоксическая доза, полученная на животных, используется для расчета стартовой дозы ранних исследований I фазы.

В большинстве испытаний I фазы, проводящихся в настоящее время, количество пациентов в каждой когорте составляет от 2 (3) до 5 (6). Первая когорты, как правило, получает очень низкую дозу. Если никаких особых проявлений токсичности не возникает, дозу повышают. В случае возникновения явной

токсичности у какого-либо пациента число пациентов в этой группе рекомендуют увеличить до 6 для последующей оценки токсичности и определения МПД. Кроме того, должно пройти достаточное время до включения следующих пациентов в исследование с более высоким уровнем дозы с тем, чтобы оценить обратимость проявлений токсичности.

Если проведенные исследования однократной стартовой дозы показали ее хорошую переносимость, исследование продолжают. Для определения МПД и выбора диапазона доз, который будет впоследствии изучаться на II фазе, используют методы эскалации доз (прогрессивное повышение дозы).

Существуют различные методики повышения доз [5, 11]. Эскалацию доз противоопухолевых препаратов рекомендуют оценивать с участием разных пациентов, а не одного и того же пациента для того, чтобы можно было определить происхождение токсического эффекта: от введенной дозы или от кумуляции ЛС. Обычно повышение доз варьирует от 100% на первом уровне до 20–25% от предшествующей дозы в конце испытания. Незначительно повышать дозу следует в случаях, когда манифестация токсичности уже отмечалась или когда включенные в исследование пациенты ранее серьезно лечились.

Повышение доз проводят до тех пор, пока не обнаруживается выраженная неприемлемая для использования препарата токсичность у ряда пациентов (одного из трех). В таком случае предшествующий уровень дозы считается *максимально переносимым*.

При планировании испытания требуется, чтобы выбор методики и схемы повышения доз (например, схема Фибоначчи с модификацией или фармакокинетически направляемая эскалация доз путем сравнения значений площади под фармакокинетической кривой (AUC) у человека и мыши) были тщательно обоснованы, продуманы и описаны в соответствующей документации. На рисунке представлен пример формирования групп (когорт) пациентов для изучения эскалации доз.

Изучение многократных доз. В связи с тем что в исследовании I фазы противоопухолевых препаратов включают пациентов с заболеванием, для которого отсутствует эффективное лечение, но все-таки предполагается, что новый препарат может быть полезным, желательно, чтобы все исследуемые получили лечение. С учетом данных доклинических исследований или информации о действии аналогичных известных препаратов можно параллельно изучать различные режимы назначения (например, 5-дневное введение, недельные введения или длительные инфузии).

При этом пациенты различных групп получают препарат в определенных дозах ежедневно в течение установленного времени (например, 7 дней). Переносимость курсового применения препарата изучается в зависимости от величины суммарной дозы, повышение которой может проводиться за счет:

- удлинения курса приема препарата (например, с 7 до 15 дней) при сохранении величины разовой дозы;

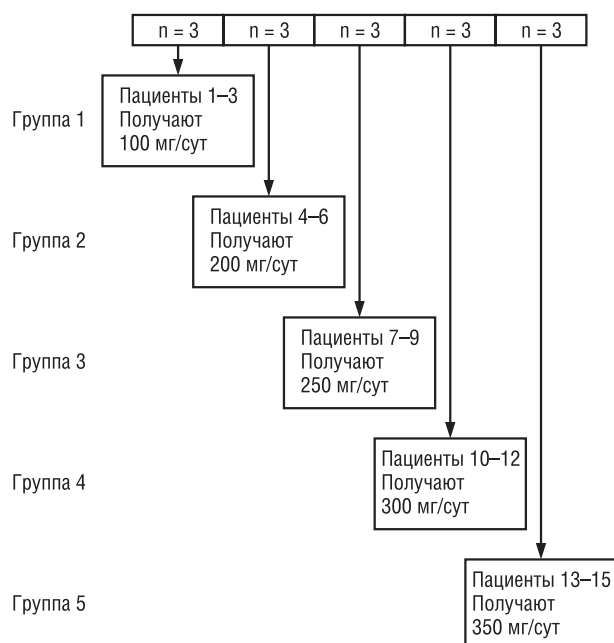


Рисунок. Группы пациентов при проведении эскалации доз противоопухолевого препарата (пример)

- повышения разовой дозы (например, на 30–50%) при сохранении продолжительности курса;
- повышения разовой дозы и сокращения продолжительности курса лечения.

Рекомендуется, чтобы каждый пациент получил по крайней мере 2 курса лечения исследуемым ЛС, назначаемым в одной и той же дозе [9]. При отсутствии признаков прогрессирования онкологического процесса, при условии полного исчезновения признаков токсичности 2-й курс проводят не ранее чем через 3–4 нед, а при изучении препаратов с отсроченной токсичностью — через 1,5–2 мес. Если 1-й курс вызвал выраженные проявления токсичности, вопрос о целесообразности повторного назначения препарата решается индивидуально для каждого пациента. Если решение будет все же положительным, дозу препарата снижают на 30–50%.

Лечение полностью прекращают в следующих случаях:

- если очевидно прогрессирование заболевания после двух курсов приема препарата;
- если возникают неприемлемые побочные эффекты;
- по решению пациента.

Те пациенты, у которых отмечается очевидный положительный эффект, должны продолжать лечение, при условии его удовлетворительной переносимости, до наступления прогрессирования заболевания. В табл. 3 и 4 представлены критерии, которые могут быть использованы для оценки эффекта лечения.

В ходе I фазы испытаний следует получить информацию о фармакокинетике и фармакодинамике ЛС в каждой дозе, каждой изучаемой лекарственной форме и при каждом способе назначения. Одна из задач этой фазы разработки препарата состоит в том, чтобы найти и описать его влияние на различные

Оценка эффекта ЛС при измеряемых размерах опухоли

| Эффект лечения | Характеристика эффекта |
|---------------------------|--|
| Полная регрессия | Исчезновение всех опухолевых образований на срок не менее 1 мес |
| Частичная регрессия | Уменьшение размеров опухолевых образований на 50% и более (указать количество образований) |
| Незначительное уменьшение | Уменьшение размеров опухолевых образований на 25–40% (указать количество образований) |
| Стабилизация | Стабилизация размеров опухоли не менее 1 мес |
| Прогрессирование | Увеличение на 25% и больше одного или большего количества новообразований |

Таблица 4

Оценка эффекта ЛС при неизмеряемых опухолях

| Эффект лечения | Характеристика эффекта |
|---------------------|---|
| Полная регрессия | Исчезновение всех опухолей |
| Частичная регрессия | Значительное уменьшение опухолевых образований |
| Стабилизация | Отсутствие изменений, незначительное уменьшение или увеличение опухолей |
| Прогрессирование | Увеличение опухолей или появление новых образований |

системы человеческого организма, а также определить биохимические и физиологические показатели, за которыми необходимо вести тщательное наблюдение в последующих испытаниях [3, 7, 9].

Кроме выявления направленности действия препарата и определения его «полезного» и «вредного» профиля проводят изучение связи выраженности действия препарата с величиной дозы. Испытания ЛС с повышением доз, как правило, обнаруживают только дозозависимую токсичность. Однако в этих исследованиях можно выявить только обычные эффекты. Редко проявляющиеся побочные реакции выявить на I фазе весьма проблематично вследствие малочисленности групп исследуемых и кратковременности назначения препарата. Если в этих исследованиях установлена связь побочного эффекта с дозой или концентрацией вещества в крови, то полученные данные обязательно учитываются при планировании последующих испытаний.

Исследования I фазы — поисковые. Поэтому они продолжаются до тех пор, пока не будут решены основные задачи, стоящие перед I фазой испытания: оценка максимально переносимой дозы и характеристика токсических проявлений, лимитирующих дозу.

При изучении токсических проявлений требуется, как минимум, оценка выявленных неблагоприятных симптомов, проведение физикального и, возможно, рентгенологического обследования, лабораторных анализов крови и мочи, а также обследований, поданных доклиническими исследованиями. Эти данные необходимы для того, чтобы количественно оценить токсичность, ее длительность и обратимость. Любое проявление токсичности должно тщательно фиксироваться, затем систематизироваться в соответствии с общепризнанными системами, например критериями токсичности ВОЗ и Международного противоракового союза по оценке степени выраженности побочных реакций ЛС для учета его токсичности.

В настоящее время для оценки токсичности используют различные шкалы и критерии. Основными из них являются критерии токсичности, предло-

ЛЕКЦИЯ

женные Национальным институтом рака (CTC-NCIC CRITERIA; Version 1994, revised). Согласно этим критериям, рекомендуется оценивать острую и подострую токсичность по 5 степеням (от 0 до 4) в зависимости от проявлений токсического воздействия: возникновение аллергии, изменения показателей крови; нарушения функций сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, мочеполовой, нервной и других систем; симптомы, обусловленные опухолью; местные проявления и т.д.

Если проявления токсичности не могут быть классифицированы с помощью критериев CTC-NCIC, используют другие шкалы (табл. 5).

Таблица 5

Шкала степени выраженности токсичности (пример)

| Степень | Оценка | Описание выраженности токсичности |
|---------|---------|--|
| 1 | Легкая | В целом не прогрессирующая, вызывает минимальную степень дискомфорта |
| 2 | Средняя | Неблагоприятно влияет на обычную ежедневную активность, но не приводит к полной недееспособности |
| 3 | Тяжелая | Выраженная, может приводить к полной недееспособности или значительно влиять на нормальную ежедневную активность |

Кроме непосредственной регистрации токсичности проводится общая оценка статуса пациентов. С этой целью можно использовать шкалу Карновского, критерии Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), а также ВОЗ [8, 10].

Проводимые в ходе исследования записи должны позволить не только оценить исследуемый препарат, но также выявить факторы, оказывающие влияние на проявления токсичности (например, органная дисфункция, сопутствующая терапия). Эти факторы будут требовать полного объяснения во II фазе испытаний.

ВЫВОДЫ

Проведенные на I фазе исследования должны позволить охарактеризовать новый противоопухолевый препарат с точки зрения выраженности его токсического влияния и, по возможности, действия на опухоль. В выводы для каждого режима и способа назначения необходимо включать соответственно:

- МПД;
- дозу, рекомендуемую для II фазы испытаний (в соответствии с известными факторами риска; если возможно, например, в соответствии с предшествовавшим лечением);
- рекомендации в отношении интервалов времени для оценки специфической токсичности с помощью определенных тестов;

- рекомендации по превентивным мерам для использования в будущих испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. Руководство по надлежащей клинической практике. Укр мед часопис 2002; 1/27: 65–96.
2. Ефимцева Т.К. Удосконалення організації клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. Вісн соц гігієни та організації охорони здоров'я України 2001; (2): 55–60.
3. Клинические испытания лекарств/Под ред ВИ Мальцева, ТК Ефимцевой, ЮБ Белоусова, ВН Коваленко. Киев: Морион, 2002. 352 с.
4. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС/Под ред АВ Стефанова и др., Киев: Морион, 2002. 256 с.
5. Spilker B. Dose-Response Relationships in Clinical Trials. DN&P, 1991; 4 (5): 295–303.
6. CancerGuide: Steve's Strategic Guide to Phase I Trials (http://cancerguide.org/trials_phase1.html, 07.07.02)
7. Edward LP, Allen JS. New Drugs: First Time in Man. J Clin Pharmacol 1989; 29: 961–6.
8. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: Evaluation of chemotherapeutic agents, ed. By McLeod, Columbia University Press, New York, 1949: 191–205.
9. Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 rev. 1 corr).
10. Oken MM, Creech RH, Torney DC, et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649–55.
11. Simon R, Freidlin B, Rubinstein L, et al. Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology. J Natl Cancer Inst 1997; 89 (15): 1138–47.

METHODOLOGY OF PHASE I CLINICAL TRIALS OF ANTI-TUMOR DRUGS

T.K. Efimtseva

Summary. A modern technology for phase I clinical trials of new anti-tumor drugs is presented. The rationales are provided for the principal and additional tasks of such trials; rules for selecting patients; essential approaches to the design of a study, as well as the criteria to be used in the assessment of the effects of a treatment.

Key Words: development of anti-tumor drugs, phase I clinical trials.

Адрес для переписки:

Ефимцева Т.К.
03065, Киев, просп. Комарова, 3
Государственный фармакологический центр
МЗ Украины