

Клинические исследования онкопрепаратов

Людмила Жукова



Команда Московского клинического научного центра имени А. С. Логинова активно участвует в клинических исследованиях препаратов для лечения больных со злокачественными опухолями. Какую пользу получают сами врачи и пациенты, когда тестируют новые методы терапии? Что нужно знать и уметь врачу-исследователю?

Фото: НИИОЗММ ДЗМ

Людмила Жукова, онколог, руководитель научного отдела общей онкологии, заместитель директора Московского клинического научного центра имени А. С. Логинова по онкологии, специалист в области лекарственного лечения злокачественных опухолей и проведения клинических исследований по изучению новых противоопухолевых препаратов, д. м. н., член-корреспондент РАН

— Людмила Григорьевна, расскажите о новейших разработках лекарств против рака. В чем их преимущества? Как они помогают справиться с онкологическим процессом и как переносятся пациентами?

— Препараты против злокачественных опухолей подразделяются на классы. Основными вариантами системного противоопухолевого лечения в настоящее время являются препараты базового класса цитостатиков. Химиотерапия по-прежнему имеет большое

значение в лечении многих злокачественных опухолей. Следующий класс препаратов — это таргетная терапия, которая дает возможность специфического воздействия на опухолевую клетку, несущую мишень. Это позволяет уменьшить системное токсическое воздействие препарата, поскольку мишени преимущественно располагаются на опухолевых клетках.

Очень большой класс препаратов, называемый в обиходе таргетной терапией, таковой не является — это так называемая молекулярно-биологически направленная терапия, которая блокирует какой-то из механизмов активации опухоли. Дело в том, что на сегодняшний день нет убедительных данных, что присутствие мишеней, на которые воздействуют препараты этой группы, могут предсказать их эффективность.

Большой пул препаратов представлен лекарствами, обладающими антиангиогенной эффективностью, т. е. они подавляют рост измененных сосудов в опухоли, приводящих к ее разрастанию.

Из последних разработанных классов — препараты иммунотерапевтического действия, которые способны изменить собственный иммунитет пациента и обучить его бороться с опухолевыми клетками. В результате



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ – ОДНО ИЗ НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ. СЕЙЧАС ИДУТ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ РАЗРАБОТКИ

мы наблюдаем излечение даже при ряде опухолей, которые в свое время были фатальными. Самый яркий пример — метастатическая меланома.

Буквально последние несколько лет получает развитие класс обновленных конъюгатов моноклональных антител с цитостатиком. Что дает такой препарат? Он осуществляет адресную доставку цитотоксического яда непосредственно к опухоли, на которой есть мишень. Это комбинирование таргетной терапии и цитостатиков. Но цитостатики, присоединенные к этим моноклональным антителам, отличаются от общепринятых химиотерапевтических агентов. Нельзя просто присоединить классический химиотерапевтический препарат к моноклональному антителу, так как получится токсический эффект, несовместимый с жизнью пациента. Класс конъюгатов моноклональных антител с цитостатиками дает нам феноменальные результаты уже при значительном числе злокачественных опухолей. Сейчас это одно из самых перспективно развивающихся направлений лекарственной терапии опухолей. Причем не только солидных (то, что мы называем раком),



В МКНЦ имени А. С. Логинова врачи разных специальностей активно вовлекаются в клинические исследования

но и гемобластозов, которыми занимаются наши коллеги-гематологи.

Большая часть препаратов, о которых я говорю, проходила через отдел клинических исследований на всех необходимых этапах для попадания в клиническую практику.

Из новых развивающихся направлений выделю онколитические вирусы. Мы участвуем в одном из таких клинических исследований с нашей отечественной разработкой. В будущем это и CAR T-cell-терапия (является новым перспективным способом получения специализированных иммунных клеток, называемых Т-клетками, путем «доработки» клеток самого пациента в условиях лаборатории — ред.). Есть и наш вклад в развитие этого направления, которое на сегодняшний день является одним из основных в лекарственной терапии опухолей.



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

— Какие препараты проходят клинические исследования в вашем центре и на каких фазах они находятся?

— Важно понимать, что, прежде чем попасть на полку врача, а затем и в организм пациента, препарат в обязательном порядке проходит определенные этапы исследований. Помимо онкологической направленности исследований у нас, поскольку мы большая мультидисциплинарная команда многопрофильной клиники, есть еще клинические исследования у гематологов, ревматологов, гастроэнтерологов. Это те направления лечения, где мы все ждем появления новых препаратов и новых комбинаций.

У нас около 30 исследований онкологической направленности, четыре из которых — первой фазы, одно из них с онколитическим вирусом. Также пациенты получают лечение препаратами класса конъюгатов моноклональных антител с цитостатиками, а еще очень много новых молекул таргетной и условно-таргетной направленности, ну и, конечно, биосимиляры известных иммунотерапевтических агентов.



Проведение клинических исследований требует мощного лабораторного оснащения

Первые фазы — это один из самых ответственных, но для меня как для клинициста и исследователя один из самых интересных этапов развития лекарственного препарата. Потому что мы многое узнаем: фармакокинетику препарата в человеческом организме, фармакодинамику, переносимость человеческим организмом. Ведь особенности действия препарата на клеточной линии, на экспериментальное животное в доклинических исследованиях и на человека могут очень отличаться. Когда мы в рамках еще первых фаз исследований видим клинические эффекты — это особое удовольствие. Это означает, что против какой-то конкретной опухоли появляется абсолютно инновационное лекарство, открывающее нам перспективы для лечения.

Притом что это очень интересно, требуется высокая квалификация персонала, будь то медсестра

НА ТРЕТЬЕЙ ФАЗЕ ПРЕПАРАТ УЖЕ ГОТОВЯТ К РЕГИСТРАЦИИ И СРАВНИВАЮТ С СУЩЕСТВУЮЩИМ ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ ЛЕЧЕНИЯ



или врач-исследователь. Команда должна очень многое знать об исследуемой субстанции и быть готовой к ведению различных ситуаций, которые могут произойти с пациентом, так как это первое применение у человека. Могу сказать, что в наших первых фазах, к счастью, никаких совсем уж страшных ситуаций не случилось. Но всегда приятно, когда у тебя прошло исследование первой фазы и ты потом получаешь этот препарат в клиническую практику, понимая, что чуть больше знаешь о нем, чем врачи, которые просто получают этот новый препарат в коробочке с надписью.

Примерно половина из всех клинических исследований в нашем центре находится на второй фазе и оставшиеся — на третьей, когда препарат уже готовится к регистрации и сравнивается с существующим на сегодняшний день золотым стандартом лечения.

В настоящее время большая часть текущих исследований у нас — это различные варианты отечественных разработок биологически активных препаратов. Это очень приятно, я понимаю, что в перспективе наши

почечно-клеточным раком, раком желудка, головы и шеи, яичников, колоректальным раком, любыми вариантами солидных опухолей. У нас есть генно-инженерная отечественная разработка онколитического вируса, которая подходит для терапии практически всех опухолей. Почти все основные нозологии так или иначе у нас сейчас вовлечены в какие-то клинические исследования.

— Сколько сотрудников в центре имени Логинава задействовано в клинических исследованиях?

— Для того чтобы клиническое исследование проводилось с соблюдением надлежащей клинической практики, помимо команды врачей-исследователей,

Медицинские сестры — неотъемлемая часть команды исследователей



Фото: НИИОЗММ ДЗМ



Фото: НИИОЗММ ДЗМ

пациенты будут иметь возможность получать основные препараты всех направлений, которые сейчас существуют в мире. А еще это значит, что биологически активные новые молекулы и биосимиляры уже существующих лекарств будут доступны в нашем отечественном исполнении.

— Против каких онкозаболеваний эффективны препараты, которые проходят клинические исследования в центре имени А. С. Логинава?

— В данный момент у нас получают лечение пациенты с раком молочной железы, меланомой,

должен быть еще дополнительный персонал, и много. Это медицинские сестры, на которых возлагается очень большая ответственность с точки зрения соблюдения правил забора биологических образцов и их подготовки. Обязательно должен быть грамотный фармацевт, ответственный за хранение, учет и выдачу препарата исследовательской команде. Это сложная система. Если исследование слепое, то мы не знаем, что вводим конкретному человеку — исследуемый препарат или плацебо. Мы видим номер флакона. Ответственность фармацевта — выдать правильный флакон и правильно его учесть. Ни одно исследование не проходит без патоморфологов. Активно используется

информация с опухолевых образцов. В команде должны быть и лучевые диагносты, потому что точность оценки эффекта препарата дает компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ПЭТ/КТ. Также есть команда дата-менеджеров. Это специалисты, отвечающие за точность перенесения информации из первичной документации, которую ведет врач-исследователь, в индивидуальную регистрационную форму. Дата-менеджеры — это люди, которые обычно даже не имеют медицинского образования, но знают, какую информацию в какую графу должны внести. Обязательно нужен координатор, который понимает, кто с кем и когда взаимодействует, чтобы сложная система клинических исследований функционировала. Нам нужны и юристы, которые знают тонкости оформления документации по клиническим исследованиям. Нужен финансово-экономический отдел, на котором сложнейший документооборот.

Клиническое исследование — это живая система. Чтобы все проходило без сбоев, в процесс вовлечены практически все подразделения научного центра.

Многопрофильная медицинская организация защищает наших врачей и пациентов от всяких нюансов, касающихся нежелательных явлений. Я знаю, что у меня рядом есть гастроэнтеролог, гепатолог, хирург, клинический фармаколог и т. д., которые могут помочь и что-то подсказать в нужный момент. Поэтому многопрофильная медицинская организация — это просто идеальная площадка для проведения клинических исследований.

— Если говорить о медсестрах и врачах — какое обучение они должны пройти, чтобы стать полноценными участниками команды клинических исследователей?

— Нигде не обучают клиническим исследованиям. Нет такой специальности «врач-исследователь». Есть

При проведении клинических исследований требуется жесткое следование протоколу в каждом шаге



МНОГОПРОФИЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ – ЭТО ПРОСТО ИДЕАЛЬНАЯ ПЛОЩАДКА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова



понимание свода законов клинических исследований GCP (надлежащая клиническая практика). Если у врача есть желание, он может с этими правилами ознакомиться, пройти тестирование и получить сертификат. Раньше несколько компаний имели разрешение на проведение таких тренингов и выдачу сертификатов, сейчас такие курсы есть онлайн. Там около сотни вопросов, и, чтобы на них ответить, ты должен прочитать этот свод правил, понять и усвоить его. Только наличие сертификата GCP позволяет стать потенциальным участником команды исследователей.

Для каждого клинического исследования есть целый ряд так называемых тренингов.

Конечно же, команде всегда помогает главный исследователь. Это человек, который досконально знает, о чем протокол. Хорошо, когда главный исследователь из бывших соисследователей и прошел весь путь сам,

в клинической практике препарат будет в том месте, где он нужен, и с тем набором показаний, противопоказаний, ожидаемой токсичности.

— Какие задачи стоят перед врачами-исследователями в ходе работы?

— Все зависит от фазы исследований. Третья фаза — это уже сравнение исследуемой методологии и исследуемого лекарства с существующим золотым стандартом для данной клинической ситуации. То есть лицом к лицу сравнивается существующий подход и новый. Цель серьезная — оценить влияние на вы-

Работа в лабораториях МКНЦ имени А. С. Логинова



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

КОГДА В ИССЛЕДОВАНИИ НОВОЙ СУБСТАНЦИИ ТЫ ВИДИШЬ КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ И КЛИНИЧЕСКИЙ УСПЕХ — ЭТО ПОТРЯСАЮЩЕЕ ЧУВСТВО. ВЕДЬ ЗАЧАСТУЮ РЕЧЬ ИДЕТ О ПАЦИЕНТАХ, ДЛЯ КОТОРЫХ НЕТ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕЧЕНИЯ

знает все нюансы. Главный исследователь должен координировать всех вовлеченных людей и отвечать за соблюдение протокола исследования, быть готовым помочь по любому вопросу любому члену команды и коммуницировать с глобальной командой, потому что исследование обычно идет не в одном центре, а в нескольких, и есть глобальная команда, которая контактирует с главными исследователями. Такая сложная иерархия выстроена для того, чтобы препарат без нарушений дошел до регистрации. Самое главное, чтобы всё было сделано четко и точно — это залог того, что потом

живаемость. Оцениваются временные интервалы: сколько пациент будет жить без рецидива, без отдаленных метастазов и сколько он будет жить вообще. Но достижение увеличения общей выживаемости как цель ставят перед собой не все исследования. Иногда бывают ситуации, когда увеличение времени до прогрессирования болезни — это колоссальный клинически значимый успех, который важен, чтобы препарат попал в клиническую практику.

Во второй фазе цель — исследование конкретной клинической ситуации конкретного заболевания.

В первой фазе цель — познакомиться с препаратом и понять его применимость у человека с конкретной опухолью. Обычно испытания первых фаз проводятся у пациентов, не имеющих альтернативных перспектив с другими вариантами лечения. Поэтому я говорила, что, когда ты в первой фазе новой субстанции видишь клинический ответ и клинический успех, — это потрясающе! Ведь это означает, что у пациентов, для которых не было вариантов лечения, появляется шанс.

— Как проводится исследование? Кто утверждает протокол исследований?

— Если мы говорим о глобальных исследованиях международного уровня и наших отечественных, то протокол исследований утверждает команда ученых, которая выстраивает гипотезу, что, допустим, препарат «А» имеет шанс быть применяемым при болезни «Б»

врача при такой-то токсичности. Каждый протокол — это огромная книга, которую исследователь должен знать. Не обязательно наизусть. Но он должен знать, в каком разделе нужно смотреть алгоритм действий в определенной ситуации.

После того как протокол создан, на территории Российской Федерации необходимо получить разрешение Минздрава, где целая команда специалистов занимается оценкой этичности предлагаемого исследования. После того как получено одобрение, инициатор приступает к выбору команд исследовательских центров. Когда инициаторы убедились,

Лабораторная диагностика — одна из основ любого клинического исследования



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

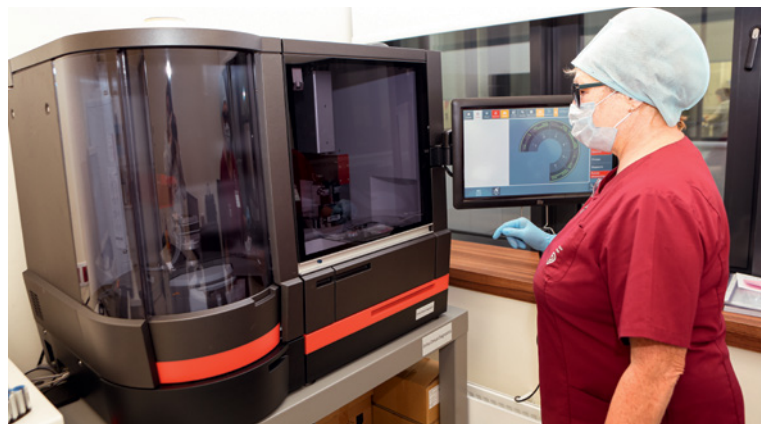


Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

при такой-то стадии, в такой-то линии, определенном режиме. Команда предполагает, что этот препарат будет эффективнее уже существующего подхода на столько-то процентов. Сложная статистическая система рассчитывает гипотезу. Стоит серьезная задача: правильно создать статистическую гипотезу, рассчитать необходимое количество пациентов в каждой группе, правильно сформулировать первичные, вторичные и эксплоративные цели, сформировать дизайн. Идет мозговой штурм с участием статистиков, планировщиков дизайнов, клиницистов, ученых, которые были заняты в разработке этой субстанции.

После этого создается так называемый протокол исследования, а проще говоря, подробное описание, что и почему оценивается, в каком порядке, цели, задачи, критерии включения или невключения, процедура исследования, возможная токсичность и действия

что выбранные центры подходят для клинического исследования, в обязательном порядке требуется одобрение локального этического комитета. Потому что всегда находятся те, кто говорит нам: «Вы ставите эксперименты на живых людях», — что в корне неверно. Клинические исследования — это возможность пациентов получить то, чего в мире еще нет, начать лечиться чуть лучше, по меньшей мере не хуже, потому что сравнение всегда идет с существующим золотым стандартом. Получить возможность лечиться чем-то более новым и лучшим до того, как это появится, и вообще неизвестно, появится ли в доступе. Бывает, что уже понятно: препарат феноменальный, дает невероятные результаты, но пока недоступен.

После того как локальный этический комитет одобрил исследование, начинается сложный процесс по отбору пациентов, которым можно предложить участие. Это



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

серьезная работа врача-клинициста, который пытается объяснить пациенту, что у него есть уникальная возможность, существуют определенные риски, но есть и преимущества, что будут обязательства, которые пациент принимает, участвуя в клиническом исследовании. Подписывается информированное согласие. Только после этого мы открываем протокол и начинаем пошагово действовать по процедурам.

— Расскажите подробнее о роли локального этического комитета.

— Он оценивает, во-первых, безопасность для пациента. Мы предлагаем на рассмотрение протокол исследования и варианты согласия. Члены этического комитета оценивают, соблюдены ли все правила. В любом случае к этому моменту уже есть разрешение Минздрава, и мы понимаем, что министерство одобряет наш подход. Я не помню, чтобы мы не прошли локальный этический комитет после разрешения Минздрава.



Здесь изучаются новые возможности лечения онкологических пациентов

Другое дело, что в процессе исследования все может измениться. Когда накапливается информация, которая инициировала исследование, и понятно, что существующий текст протокола устарел, выпускаются соответствующие поправки. Протокол опять проходит одобрение Минздрава и локальный этический комитет. Мы должны удостовериться, что любая поправка не навредит человеку. После этого пациент подписывает обновленное информированное согласие. Чтобы вы понимали: за время ведения исследования пациент может подписать до 10 вариантов информированного согласия. Во-первых, это показывает, что пациент долго лечится, и это здорово! Во-вторых, демонстрирует, насколько меняются подходы в процессе этого лечения. Все это обязательно должно быть одобрено локальным этическим комитетом.

**МЫ ЗАИНТЕРЕСОВАНЫ, ЧТОБЫ У НАС БЫЛО МНОГО ПАЦИЕНТОВ
В ИССЛЕДОВАНИЯХ, ПОТОМУ ЧТО ЛЮДИ ВЫИГРЫВАЮТ ОТ УЧАСТИЯ В НИХ**



Фото: МКНЦ им. А. С. Логинова

ИНТЕРЕСНО, ЧТО ЧАСТЬ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ СЕЙЧАС У НАС В ПОВСЕДНЕВНОМ ОБИХОДЕ, **БЫЛИ ОДОБРЕНЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ УЖЕ НА ОСНОВАНИИ ПЕРВОЙ ФАЗЫ**

— Насколько велики когорты пациентов, участвующих в клинических исследованиях?

— Опять все зависит от того, какая фаза исследования, какие цели, какая нозология. Редкие нозологии — это штучные пациенты, как и первая фаза. Третьи фазы бывают многотысячными. Из личного опыта участия в клинических исследованиях: были проекты, где только моих пациентов было больше сотни. Обычно в исследование стараются включить множество центров по всей стране, чтобы понимать, что результат не зависит от конкретного учреждения. Поэтому на каждый центр выделяется какое-то количество мест. Но, если в конкретном центре набор идет хорошо, всегда есть возможность запросить дополнительные места. Мы заинтересованы, чтобы у нас было много пациентов в исследованиях, потому что я абсолютно уверена: люди выигрывают от участия в них. Кстати, было интересное американское исследование, которое подтвердило, что пациенты, участвующие в любом клиническом исследовании, где соблюдаются протокол наблюдения, процедуры мониторинга,



Сложное современное оборудование позволяет проводить клинические исследования любой сложности

режим и т. д., получают большую продолжительность жизни по сравнению с теми, кто не участвовал. Это серьезный научный факт.

— Как происходит взаимодействие с пациентами — участниками клинического исследования?

— Сначала мы общаемся с врачом выбранного пациента, объясняем некоторые нюансы, которые могут на корню отсечь участие в исследованиях, например некомплаентность. Пациент, который не понимает, что с ним делают, не может участвовать в клинических исследованиях. Я считаю, что и лечить такого человека очень сложно. Есть критерии включения в исследование: пациент полностью понимает происходящее и условия предлагаемого исследования, готов выполнять предложенные процедуры. Если пациент нам



Я СЧИТАЮ, ЧТО КАЖДОМУ ВРАЧУ, КОТОРЫЙ ХОЧЕТ БЫТЬ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ХОРОШИМ СПЕЦИАЛИСТОМ, СТОИТ ПОПРОБОВАТЬ СЕБЯ В КАЧЕСТВЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

подходит, он приглашается на беседу. Это очень трудозатратная миссия, на которую уходит много времени и сил. Например, когда у нас начинались исследования конъюгатов моноклональных антител с цитостатиком, сначала многие пациенты отказались участвовать в клиническом исследовании. Потом, когда появились первые результаты, они приходили и спрашивали, можно ли включиться в исследование, но уже такой возможности не было.

Часто пациентов пугает слово «исследование». 15–20 % категорически заявляют, что они не подопытные кролики и не позволят на них проводить эксперименты. Но мы не занимаемся экспериментами на кроликах. Мы занимаемся серьезной работой — клиническими исследованиями препаратов, субстанций, молекул, которые прошли все необходимые процедуры и изучение, для того чтобы попасть в применение у человека. И мы понимаем, что как минимум не навредим, а можем в большинстве случаев получить значительную пользу. Времени на объяснение тратится очень много.

Есть и такие пациенты, которые сами приходят и говорят: «Я хочу что-то новое, хочу участвовать, возьмите меня на любое исследование». Они встают в очередь, надеясь, что подходящее исследование откроется. Если такое происходит, мы их обзваниваем и приглашаем. Они с удовольствием подписывают согласия. Таких пациентов меньшинство, но они есть. Я считаю, что это люди высокого интеллекта, хотя иногда, может быть, дело в предрасположенности к авантюре.

Некоторые из тех, кто отказался участвовать в клинических исследованиях, потом очень сильно жалеют о своем решении. До большинства пациентов нам удается донести информацию о плюсах и получить их согласие. Зачастую эти пациенты получают такой феноменальный выигрыш, о котором даже мечтать не приходится. Если препарат дошел до третьей фазы исследований, то в большинстве случаев он лучше, чем все то, что существует в доступе.

Интересно, что часть препаратов, которые сейчас у нас в повседневном обиходе, были одобрены для применения у пациентов уже на основании первой фазы. Например, многие иммунотерапевтические препараты попали в клиническую практику из первых фаз. Потом

они прошли необходимые вторые и третьи фазы уже по отдельным нозологиям. Но их успех был настолько феноменален, что после первой фазы они получили одобрение для лечения.

— Участие в клинических исследованиях сказывается на становлении личности врача?

— Лично мне участие в клинических исследованиях дало дисциплину. Принципы GCP я уже автоматически переношу на повседневную работу. Клинические исследования дали мне глубокое знание препаратов, которые изучаются нами, и некоторых нюансов, которые потом могут даже не попасть в инструкцию. Это наполняет, с одной стороны, чувством гордости, с другой — я понимаю, что мои пациенты чуть более защищены. Я в клинических исследованиях с 1996 года, и через мои руки прошло около 30 препаратов, которые сейчас в обиходе. Могу обучать своих коллег, и это приносит пользу пациентам.

Я считаю, что каждому врачу, который хочет быть действительно хорошим специалистом, стоит попробовать себя в качестве исследователя. Особенно если у врача пылкий ум и желание докопаться до того, как работает конкретный препарат и почему это происходит. Через клинические исследования врач обучается правильному описанию состояния пациента, структурности этого описания, приходит понимание оценки токсичности препарата, потому что условия протокола требуют обязательного репортирования всех нежелательных явлений, которые происходят с пациентом с момента подписания согласия. Каждое нежелательное явление должно быть оценено врачом с точки зрения степени выраженности, возможной связи с исследуемым препаратом и т. д. Этот опыт бесценен для повседневной практики. Врач, который участвовал в клинических исследованиях, уже приучен опрашивать пациента дотошно, качественно записывать эту информацию и давать оценку своим записям.

Я считаю, что, если есть желание стать врачом глубокого смысла, надо обязательно попробовать поучаствовать в клинических исследованиях. 