

Оценка физибильности как краеугольный камень успешного клинического исследования

Саватеев А.В.¹, Белоцерковский М.В.², Мосчицка Катаржина³, Палумбо Доменико⁴

Международная контрактная исследовательская организация PSI CRO AG, Швейцария

1 — Россия; 2 — Германия; 3 — Польша; 4 — США

Введение

Традиционно задача по выполнению оценки возможности проведения клинического исследования (КИ) в определённых клиниках, странах и регионах (то есть то, что на профессиональном сленге называется оценка физибильности) возлагалась (а во многих компаниях до сих пор возлагается) на опытных клинических проектных менеджеров (clinical project manager). Однако постепенно увеличивающийся спектр и объём задач по оценке физибильности, связанный как с ростом количества новых исследований и расширением их географии, так и с возрастанием сложности проектов, актуализировал необходимость разработки методологии оценки физибильности и концентрации опыта в рамках специального структурного подразделения — отдела физибильности, сотрудники которого занимаются исключительно оценкой физибильности, что и было сделано в нашей компании в 2002 году.

Профессиональный подход к оценке физибильности позволил нашей компании разрабатывать оптимальные и надёжные сценарии выполнения КИ и, как результат, брать на себя более жёсткие контрактные обязательства. Эта статья обобщает опыт работы отдела физибильности компании PSI в период с 2002 по 2013 годы. За этот период отдел физибильности произвёл оценку возможности проведения более чем 1 500 клинических исследований в странах Северной и Южной Америки, Азии, Европы, Африки и Австралии.

Алгоритм оценки физибильности

По нашему мнению оценка физибильности включает следующие ключевые этапы:

1. Анализ концепции и главных задач исследования:
 - a. анализ ключевых медицинских аспектов исследования;
 - b. анализ регуляторных и этических аспектов исследования;
 - c. анализ логистических ограничений и возможных решений в рамках исследования.
2. Разработка конкретного плана оценки физибильности и назначение руководителя (лидера):
 - a. определение профиля потенциальных исследовательских центров;
 - b. планирование объёма интервьюирования — все потенциально подходящие центры или только авторитетные специалисты;
 - c. разработка опросника по физибильности.
3. Сбор информации.
4. Анализ полученной информации:
 - a. анализ наличия целевой популяции пациентов;
 - b. анализ масштаба конкуренции;
 - c. анализ отрицательных ответов и причин отказа от участия в исследовании;
 - d. анализ наличия потенциальных исследовательских центров с учётом логистических ограничений и технических требований.
5. Разработка потенциальных сценариев исследования и составление отчёта по физибильности.
6. Расчёт гранта исследователя и оценка необходимости закупки дополнительных материалов исследования (препараты сопутствующей терапии, лабораторные расходные материалы и другое).

7. Помощь в подготовке презентации для тендера и непосредственное участие в тендере.

В результате скрупулёзной оценки каждого проекта становится возможным более точно и надёжно оценивать стоимость проектов, длительность набора и лечения пациентов, а также планировать оптимальную географию каждого конкретного проекта.

Анализ исследования

Только сама компания-спонсор может решить, в каком объёме предоставлять контрактной исследовательской организации (CRO) документы исследования на этапе подготовки к тендеру. По нашему опыту в подавляющем большинстве случаев это были черновые версии синопсисов протокола, и значительно реже протоколы исследования в разной степени завершенности. Исключительно редко на этом этапе предоставляются различные лабораторные мануалы или мануалы (протоколы) организаций, отвечающих за централизованную экспертизу снимков/ЭКГ и пр.

То есть, как правило, информация, которую получает CRO, по определению, является неполной, что, естественно не делает процесс оценки физибиельности каждого проекта легче.

Первым этапом анализа полученных документов, определяющих тактику дальнейших действий, является медицинский этап, преследующий несколько целей:

- сопоставление лечебных и диагностических алгоритмов протокола исследования с принятыми международными стандартами и рекомендациями;
- сравнение дизайна исследования и критериев включения с предыдущими проектами PSI для определения потенциальных трудностей и поиска проверенных способов их решения;
- идентификация главных критериев включения, характеризующих целевую популяцию пациентов;
- определение профиля потенциального исследовательского центра.

Международные стандарты диагностики и лечения

На сегодняшний день большая часть разработчиков лекарственных препаратов — это компании США и Европы, которые, в первую очередь, стремятся вывести свои разработки на рынок США, на долю которого приходится около половины мировых продаж лекарств.

В связи с этим, одним из важных элементов медицинской оценки физибиельности проекта является сравнение дизайна исследования с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства

США (*раздел — рекомендации для индустрии*) [15], Европейского агентства лекарственных средств [11-14] и профессиональных медицинских ассоциаций и институтов США, которые регулярно публикуются в открытом доступе.

В качестве примера таких ассоциаций можно привести Национальную всеобщую онкологическую сеть (National Cancer Comprehensive Network), Американскую неврологическую ассоциацию (American Neurology Association), Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention), Американскую коллегия ревматологов (American College of Rheumatology) и другие.

Очевидно, что при проведении международных КИ пациенты должны лечиться в соответствии с самыми современными стандартами, чтобы результаты лечения пациентов, которые включены в исследование в разных странах, можно было бы сравнивать между собой, и они бы соответствовали таковым в наиболее развитых странах (прежде всего в США и странах Западной Европы).

Опыт изучения физибиельности протоколов КИ свидетельствует о том, что понимание стандартов диагностики и лечения одного и того же состояния у представителей профессиональных медицинских сообществ разных стран может различаться. Так, в ряде КИ на больных раком головы и шеи, мы столкнулись с тем, что в некоторых странах по экономическим и организационным причинам практически невозможно выполнить современные американские и западно-европейские протоколы лучевой терапии.

Причина этого в том, что современным международным стандартом лучевой терапии является использование трёхмерного планирования облучаемой зоны для снижения лучевой нагрузки на интактные ткани. Одновременно это позволяет усилить мощность облучения зоны опухоли по сравнению с конвенциональной терапией без создания чрезмерно высокого риска таких серьёзных осложнений как, например, мукозит слизистой оболочки полости рта.

Однако, как показал наш опыт, в тех странах, где трёхмерное планирование не используется или используется редко, радиологи просто снижают разовые и курсовые дозы облучения и увеличивают периоды между курсами для уменьшения риска развития побочных эффектов. Риск тяжёлых осложнений при одновременном использовании конвенциональной лучевой терапии и современного протокола дозирования столь высок, что радиологи нередко отказываются менять рутинный режим лечения даже в рамках клинического испытания.

Бывают и обратные ситуации: протокол исследования накладывает излишние ограничения на использование методов диагностики и лечения пациентов, что может существенно ограничить как количество потенциальных центров в стране, так и количество потенциальных пациентов.

Так, проводя ряд исследований на больных раком яичников, кандидатах на 2-ую линию химиотерапии, мы сталкивались с тем, что подавляющее большинство врачей онкогинекологов документирует ответ опухоли на лечение, используя критерии Гинекологической онкологической международной группы (Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg)), основанные на анализе уровня маркера СА-125. При этом часто в протоколах КИ указано требование документировать ответ на предыдущее лечение по критериям RECIST, которые в рутинной практике используется далеко не всегда даже в наиболее развитых странах, так как были специально разработан для проведения КИ.

Такое требование протокола исключает сразу же большинство пациентов, которые могли бы быть включены в КИ, и делает набор больных очень трудным, а исследование очень дорогим.

Любое несоответствие международных рекомендаций, требованиям протокола и национальным стандартам может сильно осложнить выбор потенциальных центров в стране, поэтому мы стараемся правильно транслировать критерии и требования исследования (даже если они только косвенно сформулированы в синопсисе или протоколе исследования) интервьюируемым исследователям, чтобы понять, есть ли причины организационной или технической природы, которые могут в будущем помешать эффективно набирать пациентов.

С другой стороны, если национальные стандарты диагностики и/или сопутствующей терапии лучше подходят целям исследования (и одновременно соответствуют международным рекомендациям), чем те методы, которые запланированы в протоколе исследования (как в случае с СА125 vs. RECIST 1.1), то мы стараемся объяснить это и аргументировано доказать клиенту целесообразность изменения протокола КИ на раннем этапе.

Следует помнить, что во многих регионах, где финансирование медицины значительно уступает уровню США и Западной Европы, доступность методов, рекомендованных для диагностики и лечения конкретного заболевания, ограничена финансовым фактором.

Так, если в онкологическое исследование планируется включать пациентов, получивших одну-две линии химиотерапии, то финансовый фактор может ограничить количество пациентов, получивших до исследования лечение, которое соответствует международным рекомендациям.

Например, в исследование ингибитора тирозинкиназы третьего поколения планировалось включать больных хроническим миелоцитарным лейкозом, рефрактерных к ингибиторам тирозинкиназы первого и второго поколения. Из-за высокой стоимости таких препаратов страны с недостаточным финансированием медицины не могут эффективно включать пациентов в такое исследование и предпочтительным местом являются США и Западная Европа.

В другом онкологическом исследовании планировалось включать больных HER2-позитивным раком молочной железы с отсутствием ответа на две предыдущих линии химиотерапии на основе трастузумаба или анти-HER2-направленной химиотерапии. Этот критерий, например, практически полностью исключил возможность проведения такого исследования в восточноевропейских странах, не являющихся членами ЕС, в связи с очень ограниченной доступностью такого лечения, в особенности в течение двух последовательных линий (см. рис.).

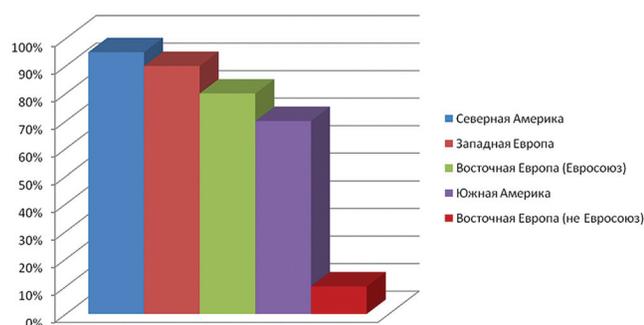


Рис. Процент больных HER2-позитивным раком молочной железы, получающих 2 последовательные линии анти-HER2-направленной химиотерапии в рутинной практике.

Аналогичным образом, необходимость использовать сложные и дорогие диагностические методы (например, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ, ВРКТ, 3.0 Т МРТ и другие) в рамках исследования, а также необходимость иметь результаты таких исследований у пациентов до начала клинического испытания может сильно ограничить как количество потенциальных центров, так и количество потенциальных пациентов. Поэтому, мы рекомендуем тщательно учитывать подобные ограничения на этапе первичной оценки физибильности. В PSI эти ограничения формируют профиль потенциального центра и профиль целевой популяции пациентов и учитываются при выборе подходящих стран и дизайне опросника физибильности исследования.

Определив для себя характеристики потенциальных центров и ключевые требования к участникам исследования (от которых может зависеть выбор стран для исследования), мы приступаем к более детальному изучению целевой популяции.

Анализ целевой популяции

Эпидемиология. Анализ доступности целевой популяции пациентов для исследования мы начинаем с изучения данных о частоте регистрации пациентов с искомым диагнозом.

Частоту встречаемости пациентов определяют два параметра:

- Заболеваемость — медико-статистический показатель, определяющий число новых диагнозов заболевания, зарегистрированных в стране в год на 100 000 населения.

- Распространённость заболевания — *медико-статистический показатель определяющий количество диагнозов на 100 000 населения, установленных в определённой стране на сегодняшний день.*

Заболеваемость определяется как собственно частотой развития заболевания в популяции, так и способностью медицинских центров это заболевание диагностировать.

Поэтому, заболеваемость некоторыми болезнями, диагностика которых требует наличия в центрах сложных методов, а также соответствующего опыта исследователей, может различаться в странах с одинаковой эпидемиологической обстановкой, но разными уровнями медицинского обслуживания населения.

Распространённость искомого заболевания, с одной стороны, зависит от заболеваемости им (*чем выше заболеваемость, тем выше распространённость*), а с другой существенно ограничивается выживаемостью пациентов с этим диагнозом. Для тяжёлых заболеваний с низким уровнем выживаемости распространённость всегда будет оставаться низкой.

Поэтому, при анализе доступности пациентов с диагнозом, имеющим небольшую распространён-

ность, мы больше ориентируемся на вновь выявляемых пациентов и менее на пациентов, зарегистрированных в базах данных. Напротив, если диагноз имеет высокую распространённость, то при анализе доступности пациентов можно учитывать как вновь выявленные пациенты, так и пациенты из баз данных.

Очевидно, что во многих развивающихся регионах имеется дефицит таких статистических данных, поэтому в таких случаях приходится ориентироваться иногда не только на имеющиеся статистические данные в стране, но и данные отчётов ведущих медицинских учреждений и оценочные суждения местных авторитетных специалистов (*opinion leaders*), что требует дополнительных усилий, но повышает надёжность получаемых результатов.

Факторы, лимитирующие целевую популяцию пациентов. В результате медицинского анализа протокола и его сравнения с международными рекомендациями, а также изучения собственного опыта, мы можем определить для себя главные характеристики пациента-участника исследования. Эти характеристики можно разбить на несколько основных групп (см. табл.).

Таблица

Примеры факторов, лимитирующих целевую популяцию пациентов

Лимитирующие факторы	Примеры
Основные критерии	Гистологические и цитологические подвиды в онкологических показателях (<i>немелкоклеточная аденокарцинома лёгкого, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, фолликулярная лимфома и т.п.</i>)
	Молекулярные механизмы экспрессии генов (<i>HER2/неи, эстроген/прогестерон, Ras, c-kit, CD20</i>)
	Геномные подгруппы (<i>генотипы 1-6 вируса гепатита С, транслокация t (11;14) в лимфомах</i>)
	Микробиологический спектр (<i>соотношение грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробно-анаэробный баланс, штаммы определённых микроорганизмов и т.п.</i>)
Тяжесть заболевания	Шкала ECOG, индекс Карновского в онкологических исследованиях
	Шкала PORT в исследованиях по пневмонии
	Шкала APACHE II в исследованиях по сепсису
	Шкалы EDSS в исследованиях по рассеянному склерозу
	HbA _{1c} и уровень глюкозы натощак в исследованиях по диабету
	Уровень оксида азота и параметры спирометрии в исследованиях по астме и хронической обструктивной болезни лёгких
Предшествующая терапия	Гормональная/радио/био/химиотерапия у пациентов с онкологическими показателями
	Системное антибактериальное лечение инфекционных заболеваний
	Антигиперлипидемические препараты в исследованиях по диабету
	Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) в исследованиях ревматоидного артрита, рассеянного склероза, язвенного колита и т.п.
Предшествующее хирургическое вмешательство	Обширная диссекция лимфоузлов в паховой области в исследованиях рака простаты
	Консервативная хирургия в исследованиях по раку молочной железы
	Циторедуктивная хирургия в исследованиях рака яичников

Накладывая выявленные ключевые ограничения на общую популяцию пациентов с искомым диагнозом, пользуясь дедуктивным принципом (*от общего к частному*) мы получаем понимание того, какую часть от общей популяции пациентов составляет целевая популяция.

Выявив лимитирующие факторы, мы формулируем их в виде вопросов в опроснике по физибильности исследования, расставляя их так же в дедуктивном порядке.

Например, если в исследование планируется включать пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы с отсутствием ответа, по крайней мере, на одну предшествующую линию анти-HER2-направленной химиотерапии, то вопросы исследователям будут заданы в таком порядке:

Уровень 1	Сколько пациентов с метастатическим раком молочной железы вы наблюдаете в вашем центре в год?
Уровень 2	Какой % этих пациентов является кандидатами на 2-ую линию химиотерапии?
Уровень 3	Какой % кандидатов на 2-ую линию химиотерапии имеет подтверждённый HER2-позитивный статус?
Уровень 4	Какой % кандидатов на 2-ую линию химиотерапии с HER2-позитивным статусом получили 1-ую линию анти-HER2-направленной химиотерапии?

Логика «от общего к частному» позволяет понять, какой процент от общей популяции пациентов отсекается каждым из ключевых критериев исследования. Практика показывает, что такое построение вопросов повышает внимательность исследователей и достоверность их ответов.

Данные из заполненных опросников обобщаются в сводных таблицах по каждой стране и формируют общую базу знаний по физибильности исследования по данному показанию, которую мы используем для анализа физибильности, дизайна сценариев и составления отчёта.

Параллельно с использованием опросников мы проводим и анализ медицинской литературы и собственного опыта для оценки влияния критериев на ограничение общей популяции пациентов. Это особенно важно, если критерии исследования предполагают использования методов диагностики, не входящих в рутинную практику исследовательских центров.

Например, если в исследование ингибитора тирозинкиназы планируется включать больных распространённой меланомой с подтверждённой мутацией в гене кодирующего серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (*BRAFV600E* — *положительная меланома*), то в тех странах, где этот тест не выполняется рутинно, нет смысла задавать вопрос исследовате-

лям о том, какой процент их пациентов будет отвечать этому критерию при проверке в центральной лаборатории.

Разумнее изучить данные литературы о частоте этой мутации в популяции пациентов с распространённой меланомой и учесть этот процент при проектировании процента пациентов, непрошедших скрининг («процент отсева»). Поэтому для упомянутого исследования мы рассчитали скорость скрининга, не принимая во внимание частоту мутации, а уже при расчёте скорости набора пациентов учли высокий процент отсева в центральной лаборатории (*около 50% от всех присланных образцов*).

В другом исследовании предполагалось включать пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого и подтверждённым положительным с-MET статусом. Для этого исследования так же скорость скрининга была рассчитана без учёта частоты встречаемости с-MET-положительного фенотипа, а предполагаемый процент отсева учитывал эту статистику из литературы (*около 55% всех скринированных пациентов*). Таким образом, сценарий исследования правильно учёл это требование протокола, а бюджет исследования учёл траты на значительное количество процедур скрининга.

Дефицит или отсутствие целевой популяции могут быть опосредованно связаны с уровнем развития не диагностических, а лечебных технологий в регионе. Так в одном исследовании по остеоартриту предполагалось вводить испытываемый препарат во время аутотрансплантации хондроцитов. Но из-за того, что эта высокотехнологическая процедура в ряде развивающихся регионов практически не выполняется, найти центры там не удалось, хотя были пациенты, подходящие под остальные критерии исследования.

Ограничение целевой популяции может быть и не связано с доступностью медицинских технологий. Например, в исследовании по констипации, вызванной опиоидами у неонкологических пациентов оказалось, что в некоторых регионах, например, в странах Восточной Европы опиоиды рутинно назначаются только онкологическим пациентам на поздних стадиях заболевания из-за регуляторных ограничений, и, таким образом, пациентов с констипацией, вызванной опиоидами, в этих странах просто нет. Причём, проблема с дефицитом таких пациентов в этих странах даже не медицинская, а скорее законодательная.

Другая оценка физибильности по исследованию у больных с недержанием кала научила нас тому, что на доступность целевой популяции может оказать влияние и уровень развития сестринской помощи, а также общественного внимания к бытовым проблемам пациентов с хроническими заболеваниями. Для лечения недержания кала не существует стандартного международного протокола, и высокоэффективных средств пока также нет. Но, если научить

пациента определённым правилам в быту, то можно сильно повысить качество его жизни. В странах с развитой медициной этим занимаются не столько врачи, сколько сестринские центры, где и имеются базы данных пациентов. А в странах, где сестринская служба не развита, эти пациенты предоставлены сами себе, и в медицинских учреждениях их баз данных нет.

Анализ популяции пациентов и факторов её ограничивающих — это самая наукоёмкая часть оценки физибиальности, поэтому мы стараемся использовать все возможные источники информации: интервьюирование исследователей, обсуждение с внутренними экспертами, опыт PSI в схожих исследованиях и анализ литературы.

Анализ интенсивности конкурентных исследований

Критерии целевой популяции — это не единственный фактор, определяющий способность исследовательских центров набирать пациентов в исследования. Значительное влияние оказывает и ситуация с идущими в исследовательских центрах и планируемыми конкурентными исследованиями.

КИ могут конкурировать за часть целевой популяции пациентов или за всю популяцию пациентов (такие исследования называют непосредственно конкурирующие), или за исследовательские ресурсы (*время главных исследователей и членов исследовательских команд, загруженность локальных лабораторий и локальных диагностических, лечебных или складских ресурсов*): такие исследования называют косвенно конкурирующими.

Как правило, оценка физибиальности проекта происходит примерно за пол-года-год до реального начала исследования. За это время ситуация с конкурентными исследованиями в потенциальных исследовательских центрах (*а как правило, разные CRO планируют одни и те же центры для исследований с одинаковыми показаниями*) может существенно измениться. Поэтому в таких случаях нам больше приходится полагаться на свой опыт для оценки того, как ситуация с конкурентными исследованиями в планируемый период может сказаться на способности исследовательских центров набирать пациентов.

Несколько иначе выглядит ситуация с теми исследованиями, в которых набор пациентов, за который отвечает другая CRO, уже существенно отстаёт от плана, и возникает реальная угроза не выполнить исследование в срок, в связи с чем исследование передаётся в компанию PSI.

В таких случаях клиент, как правило, обращается с просьбой выполнить оценку физибиальности исследования в новых странах. Такая ситуация ближе к отбору конкретных центров для участия в исследовании, так как уже понятны и требования к центрам

и реальный их потенциал набора пациентов в ряде стран, а также реально работающие логистические схемы. Кроме того, уже, как правило, известны причины плохого набора пациентов. Поэтому в случае с такими исследованиями мы больше полагаемся на оценку исследователей, так как физибиальность и начало исследования разделяет лишь срок, необходимый для получения разрешения на исследование в конкретной стране.

Существенным подспорьем в оценке интенсивности конкурентных исследований служит база исследований программы IND (Investigational New Drug), которая поддерживается на Интернет-сайте www.clinicaltrials.gov. Но поскольку в ней содержится информация только об исследованиях IND, это даёт лишь относительное представление о загруженности центров, но позволяет понять насколько востребовано то или иное показание, и какое примерное количество центров использовалось в конкретной стране по конкретному показанию. Аналогичным ресурсом в Европе является сайт <http://www.sukl.eu/modules/evaluation/index.php?lang=2>.

Анализ мотивации исследователей и пациентов

Исследования конкурируют между собой не только за пациентов и административные ресурсы, но и за заинтересованность исследователей и пациентов в участии.

Что же определяет этот интерес или мотивацию к участию?

Наиболее существенное влияние оказывают следующие факторы

1. Научный (для исследователей)

- В некоторых странах участие в современных КИ позволяет исследователям лучше узнать популяцию своих пациентов, особенно при участии региональных и центральных лабораторий, используемых для проведения сложных диагностических тестов, не являющихся частью рутинной практики. То же самое относится и к использованию региональных центров инструментальной диагностики, например, региональные центры ПЭТ-КТ.
- В развитых странах (США, Западная Европа) участие в КИ имеет большое имиджевое значение для исследователей и становится частью их профессионального портфолио. В остальных странах участие в исследованиях позволяет исследователям войти в международное исследовательское сообщество.
- Для авторитетных специалистов существует также и отдельный фактор — участие в публикациях и докладах по результатам проведенных исследований, а также чувство приобщения к глобальному процессу разработки новых лекарственных препаратов.

2. Медицинский (для исследователей и пациентов)

Если в рамках КИ пациент получает доступ к современным и эффективным лекарственным препаратам (включая как сам испытуемый препарат, так и препараты сравнения и сопутствующие препараты), которые недоступны для него в рамках рутинной практики, то это создаёт для пациента существенный фактор мотивации для участия.

Причём этот фактор может работать даже в самых развитых странах с очень высоким уровнем медицины. Так, в одном исследовании по рассеянному склерозу, в котором предполагалось сравнивать испытуемый препарат со стандартным лечением, анализируя записи американских пациентов на форумах в Facebook, мы нашли информацию о том, что даже при наличии медицинской страховки им, всё равно, приходится частично оплачивать лечение этим препаратом, причём в отдельных случаях требовалось заплатить до тысячи долларов в месяц. Впоследствии эта информация подтвердилась при интервьюировании исследователей.

Тот факт, что участник исследований мог получить либо испытуемый конкурент стандартного препарата или само стандартное лечение бесплатно мог послужить и послужил дополнительным мотивационным фактором для пациентов в США.

Кроме доступа к самым современным лекарственным препаратам общим правилом индустрии КИ является то, что участвующие в них пациенты всегда получают больше внимания со стороны медицинского персонала: больше визитов в медицинский центр, больше самых разнообразных тестов (лабораторные анализы, причём панели тестов более широкие, чем в рутинной практике; различные шкалы и опросники), больше инструментальных диагностических методов, чаще применяется суточное мониторирование различных параметров, используются дополнительные дни госпитализации и так далее.

Кроме того, использование центральных лабораторий, организаций, отвечающих за централизованную экспертизу снимков/ЭКГ и пр., региональных диагностических центров для верификации поставленных локально диагнозов повышает качество медицинского сервиса для пациента, участвующего в исследовании.

Демотивирующие факторы универсальны для исследователей и пациентов

1. Неоптимальная схема лечения

Если исследование предполагает использование препаратов, не являющихся «золотым стандартом» для определённого показания, или схема лечения не отвечает рекомендациям, а длительность исследуемого лечения слишком коротка для достижения и консолидации терапевтических эффектов, то мотивация как исследователей, так и пациентов для участия в таком исследовании будет снижена.

Короткие сроки лечения характерны для исследований ранних фаз, особенно направленных на изучение

фармакокинетических и фармакодинамических параметров испытуемых препаратов. Такие исследования иногда совсем не планируют лечебных эффектов для пациентов, поэтому оптимальным для них является выбор исследователей с сильной научной мотивацией.

2. Чрезмерное количество инвазивных процедур

Другим фактором, снижающим мотивацию исследователей и пациентов, является чрезмерно интенсивный график диагностических процедур, продиктованный не медицинскими, а чисто научными целями исследования, а также использование инвазивных методов, не являющихся обязательными для уточнения диагноза пациента, а отвечающих только научным задачам протокола.

Например, в одном исследовании по солидным опухолям планировалось изучить диагностическую эффективность испытуемого препарата (контрастный агент), конъюгированного с радиоизотопом, при использовании его в ПЭТ-КТ. По протоколу исследования, пациенты должны были пройти 6 ПЭТ-КТ процедур (раз в день) в течение недели. Все исследователи во всех странах единодушно отказались от такого исследования.

Но наиболее типичным примером в данном разделе является желание спонсора получить как можно больше научной информации в рамках одного исследования, что может приводить к чрезмерно большому количеству отборов образцов крови у пациентов (например, при проведении фармакокинетических и фармакодинамических тестов).

Особенное значение этот фактор имеет в педиатрических исследованиях, где неоптимальная схема диагностических и лечебных процедур может не просто демотивировать исследователей и родителей пациентов, а исключить проведение исследования в стране полностью.

Анализ количества потенциальных центров

Ещё одним важным аспектом оценки физибильности является планирование количества центров, которые могут эффективно набирать пациентов в исследование.

Их количество ограничивается следующими факторами:

- сертификация для проведения клинических испытаний вообще и/или конкретного типа испытаний в частности (например, исследований ранних фаз, исследований с педиатрической популяцией и так далее);
- логистические схемы исследования, ограничивающие географию потенциальных центров (например, использование центральных лабораторий, требующих доставки биообразцов в течение ограниченного времени — 24 часа или менее).

В таких случаях, в качестве исследовательских центров можно привлекать только те учреждения, которые находятся вблизи крупных логистических узлов-хабов.

Наиболее типично расположение центральных лабораторий в Западной Европе и США, поэтому в случае их использования потенциальные исследовательские центры должны быть расположены так, чтобы обеспечить бесперебойную и своевременную доставку биообразцов в центральные лаборатории.

Жёсткие требования ко времени доставки биообразцов могут ограничить количество потенциальных центров только до тех, что расположены в непосредственной близости от международных аэропортов с ежедневным сообщением с городами, где расположены центральные лаборатории.

Так, например, в одном из исследований по гормоно-резистентному раку предстательной железы согласно протоколу исследователи должны были отсылать выделенные моноциты пациентов в лабораторию, расположенную в Европе, для изготовления дендритной вакцины. Моноциты должны были доставляться в течение 24-х часов после их выделения в лаборатории лейкофереза. Нам пришлось рассчитывать только на те центры, которые были расположены в разумной досягаемости от лабораторий лейкофереза, соответствующих техническим требованиям клиента, и одновременно в 24-часовой доступности от завода, производящего вакцину.

В результате, количество полезных центров оказалось 5-6 на страну с населением 10-40 миллионов человек в Европе. Это при том, что рак предстательной железы — одно из самых распространённых онкологических заболеваний, а количество центров, участвующих в клинических испытаниях с этим показанием, исчисляется сотнями.

- **Рейтинг потенциальных центров.** Интенсивность конкурентных исследований, мотивация исследователей и пациентов и логистические критерии очень важны для проектирования географии исследования, но есть ещё один немаловажный фактор, который мы тоже всегда учитываем при оценке физибильности. Это приоритеты клиента.

Конкретное КИ — это лишь небольшая часть всего пути по разработке нового препарата, который спонсор должен пройти прежде, чем выведет свой препарат на фармацевтический рынок. Поэтому только спонсор может сформулировать условия выполнения исследования, от которых зависит успех всей разработки препарата.

Наш опыт показывает, что такими приоритетами или условиями, как правило, являются:

1. Максимально быстрый набор пациентов

Когда клиенту нужен быстрый набор, мы преимущественно планируем центры, обладающие потенциалом набора выше среднего и хорошей мотивацией для включения пациентов в исследование.

2. Гарантированный набор пациентов в срок

Если клиенту нужны дополнительные гарантии, что набор пациентов будет закончен к определённой дате, то для повышения надёжности сценария мы используем ряд мер, снижающих риск задержки, например, разделение исследовательских центров между большим количеством стран. При этом, «не вошедшие» в сценарий потенциальные центры (даже обладающие хорошими возможностями) мы планируем как запасные и рекомендуем клиенту получить для них одобрение регуляторных инстанций заранее. В случае намечающейся задержки набора пациентов эти центры можно быстро инициировать и подключить к набору пациентов. При этом задержки, связанной с ожиданием регуляторного одобрения, уже нет, и центры могут практически немедленно начать включать пациентов.

3. Максимальная ценовая эффективность

Если главным приоритетом клиента является эффективный бюджет, то мы стараемся предложить больше потенциальных центров из одной страны, так как включение каждой новой страны подразумевает дополнительные траты. Кроме того, мы используем страны с максимальной мотивацией исследователей и наименьшими ожиданиями исследователей на размер исследовательского гранта. Кроме того, мы рекомендуем клиенту оптимальные сроки набора пациентов. Так как нередко желание включить большое количество пациентов (для данного конкретного показания) неизбежно приводит к необходимости значительно увеличить число клинических центров и, как следствие, растёт стоимость исследования.

4. Участие в исследованиях авторитетных специалистов с международным признанием

В ряде случаев для маркетинговых целей (что особенно характерно для исследований III фазы) клиент заинтересован в участии конкретных исследователей, хорошо известных международному медицинскому сообществу, а также в квотировании пациентов, набранных в исследование, между различными странами. В таких случаях мы создаём сбалансированные сценарии, отвечающие требованиям квотирования с одной стороны, и своевременному набору пациентов с другой. При этом, как правило, мы рекомендуем клиенту определённые сроки набора пациентов, в которые можно реалистично уложиться. Для того, чтобы иметь возможность предлагать клиенту различные сценарии, ориентированные на его приоритеты, мы составляем рейтинг потенциальных центров для изучаемых исследований. Рейтинг основывается на анализе трех важнейших критериев:

- потенциал набора пациентов;
- качество данных;
- загруженность конкурентными исследованиями.

Оценки мы выставляем как на основании полученных от исследователей ответов, так и пользуясь своим собственным опытом.

Выводы о физибильности исследования

Выполнив оценку физибильности проекта, мы приходим к выводам о выполнимости исследования, которые необходимы для построения возможного сценария или нескольких вариантов сценария будущего исследования.

Выводы о физибильности исследования включают следующее:

- **Скорость скрининга** — количество пациентов, подписывающих информированное согласие и начинающих процедуры скрининга в среднем центре в месяц.
- **Процент отсева** — процент пациентов, подписавших информированное согласие, но не вошедших в основную часть исследования из-за несоответствия критериям включения.

При планировании процента отсева следует принимать во внимание те критерии, на соответствие которым пациентов невозможно или слишком сложно (дорого) отобрать заранее (или пользуясь профессиональным сленгом «пре-скринировать»). Как правило, это связано с использованием сложных методов лабораторной и/или инструментальной диагностики, не используемых в исследовательских центрах рутинно.

Отдельное внимание мы обращаем на возможный процент расхождения в данных локальных и центральных лабораторий, нанимаемых клиентом (или собственных клиентских) для централизованного подтверждения диагноза (например, центральная патоморфологическая лаборатория). Такой процент расхождения в данных должен быть заложен в процент отсева, иначе расчёт количества включённых в исследование пациентов может быть совершенно неверным.

Сейчас качество лабораторных и инструментальных исследований в странах, активно участвующих в клинических испытаниях, начинает постепенно подтягиваться до уровня США и Западной Европы.

Однако ещё несколько лет назад в исследовании по фолликулярной лимфоме мы столкнулись с тем, что процент расхождения в данных между гистологическими диагнозами локальных лабораторий в странах центральной и восточной Европы и центральной лаборатории в Германии мог достигать 70%, то есть эффективный пре-скрининг пациентов в принципе был невозможен.

- **Расчётная скорость набора.** Расчётную скорость набора (в рандомизированных исследованиях это расчётная скорость рандомизации) мы понимаем, как разницу между скоростью скрининга и процентом отсева.

В исследованиях, включающих так называемый период «run-in» (вводный период), критерии этого периода мы учитываем либо отдельно, либо как составную часть процента отсева.

- **Процент досрочного выхода из исследования.** Часто в протоколах исследований описаны критерии, соответствие которым проверяется после включения пациента в исследование (после рандомизации в рандомизированных исследованиях). Если пациент начинает соответствовать любому из этих критериев — он покидает исследование досрочно. Кроме того, часть пациентов прекращает участие в КИ по собственной инициативе.

Процент досрочного выхода из исследования не имеет непосредственного значения для оценки физибильности проекта и дизайна сценария исследования, но важен на этапе детального бюджетирования проекта.

- **Наличие потенциальных исследовательских центров.** Рекомендации по количеству потенциальных центров в исследовании мы формулируем, исходя из приоритетов клиента и рейтингов потенциальных исследовательских центров.

Сценарии выполнения исследования

Отправными точками создания сценария являются ключевые условия исследования:

- планируемое число пациентов в исследовании или его квота для будущей контрактной исследовательской организации;
- планируемая или расчётная дата включения первого пациента;
- планируемая или расчётная дата включения последнего пациента;
- пожелания клиента в отношении стран и регионов исследования.

Сценарий складывается из этих 4-х факторов, тактики выбора стран и исследовательских центров на основании их рейтинга и приоритетов клиента, а также выводов физибильности — скорости скрининга и процента отсева.

Сценарии физибильности хоть и являются теоретическими моделями, но должны отражать существенные факторы реальных условий.

В своих сценариях мы учитываем следующее:

1. **Сезонные факторы.** Потенциал исследовательских центров в наборе пациентов носит неравномерный характер в течение года в связи с ежегодными праздниками, периодом отпусков и другими сезонными причинами. Поэтому реальное количество пациентов, которых один и тот же исследовательский центр может набрать в разные месяцы года, различается.

2. Время, необходимое для инициации исследовательских центров. В первые месяцы набора в исследование в стране только часть запланированных центров может включать пациентов, так как необходимо некоторое время, чтобы выполнить все иницирующие визиты в сайты.
3. Неодновременный старт исследовательских центров в разных странах. Каждая страна имеет свой минимальный период, необходимый для получения регуляторного одобрения исследования. Только после получения одобрения контрактная исследовательская организация может приступить к инициации исследовательских центров.

Поэтому страны с коротким периодом одобрения могут начать набор пациентов раньше, а страны, где этот период длиннее, будут отставать с набором. Для сценариев с коротким периодом набора пациентов эта разница может быть крайне существенна.

Разработанные таким способом сценарии позволяют не только рассчитать затраты (количество

стран и количество центров), связанные с набором пациентов, но и создать примерную модель развития инициации исследовательских центров и набора пациентов, привязанную к конкретным датам.

Вывод

Оценка физибиальности клинического исследования — это сложный многоступенчатый процесс, а результат оценки физибиальности — это совместный продукт международной команды профессиональных экспертов различной специализации (медицинской, регуляторной, лабораторной, организационной в области клинических исследований и т.п.).

Оценка физибиальности значительно повышает надёжность сценариев будущего исследования. Опыт нашей компании показывает, что выполнение 80-85% исследований в установленные временные сроки — это не маркетинговая мантра, но объективная реальность успешного развития компании PSI.

Литература

1. AAN Practice Guidelines and Tools. American Academy of Neurology. Published electronically on <http://www.aan.com/go/practice/guidelines>.
2. *Aplin A.E., Kaplan F.M., Shao Y.* Mechanisms of resistance to RAF inhibitors in melanoma. // *J Invest Dermatol*, 2011, vol. 131(9), pp. 1817-1820.
3. *Bensinger W., Schubert M., Ang KK, Brizel D., Brown E., Eilers J.G., Elting L., Mittal B.B., Schattner M.A., Spielberger R., Treister N.S., Trotti A.M.* NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. // *J Natl Compr Canc Netw*, 2008, Suppl.1 (S1-21).
4. *Dyk J., Barnett R., Battista J.* Computerized Radiation Treatment Planning System. In: *The Modern Technology of Radiation Oncology: A Compendium for Medical Physicist and Radiation Oncologists*. Medical Physics Pub Corp; 1st edition, October 1999, pp. 232-286.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network. Published electronically on http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
6. Practice guidelines of the American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology. Published electronically on <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/index.asp#available>.
7. *Rodriguez-Caballero A., Torres-Lagares D., Robles-Garcia M., Panchon-Ibanez J., Gonzalez-Padilla D., Gutierrez-Perez J.L.* Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. // *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2012, vol. 41(2), pp. 225-238.
8. *Rustin G.J., Vergote I., Eisenhauer E., Pujade-Lauraine E., Quinn M., Thigpen T., du Bois A., Kristensen G., Jakobsen A., Sagae S., Greven K., Parmar M., Friedlander M., Cervantes A., Vermorken J.* Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). // *Int J Gynecol Cancer*, 2011, vol. 21(2), pp. 419-423.
9. *Surati M., Patel P., Peterson A., Salgia R.* Role of MetMab (OA-5D5) in c-MET active lung malignancies. // *Expert Opin Biol Ther.*, 2011, vol. 11(12), pp. 1655-1662.
10. The CDC Prevention Guidelines Database. The US Center for Disease Control and Prevention. Published electronically on <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/prevguid.html>.
11. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 1. "Pharmaceutical Legislation Medicinal Products for Human Use". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
12. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 2. "Pharmaceutical Legislation Notice to Applicants and Regulatory Guidelines Medicinal Products for Human Use". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
13. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 3. "Scientific Guidelines for Medicinal Products for Human Use". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
14. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 10. "Clinical Trials Guidelines". European Medicines Agency. Published electronically on http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm.
15. U.S. Food and Drug Administration. Guidance, Compliance and Regulatory Information. Division of Drug Information. Published electronically on www.fda.gov.