

## 6. poglavje

# FAZE KLINIČNEGA PRESKUŠANJA

**Erika Matos**

## **Uvod**

V vsakodnevni klinični praksi bolnike obravnavamo v skladu z izsledki kliničnih raziskav. Govorimo o zdravljenju, ki temelji na dokazih (angl. evidence – based medicine). Klinično preskušanje običajno sledi predkliničnim, to je laboratorijskim (in vitro) raziskavam in raziskavam na poskusnih živalih. Ena od posebnosti kliničnega preskušanja na področju onkologije je, da vanje praviloma niso vključeni zdravi prostovoljci. V okviru kliničnega preskušanja se načrtovano zbirajo podatki o učinkovitosti, varnosti in prenosljivosti novih zdravil, novih kombinacij zdravil ali novih postopkov zdravljenja. Če se nova oblika zdravljenja izkaže za boljšo od tiste, ki je bila uveljavljena do sedaj, je treba spremeniti smernice obravnave te bolezni in novo zdravljenje vključiti v vsakodnevno klinično delo. Pot do takšne spremembe je običajno zelo dolga, običajno traja več let, saj mora vsako novo zdravljenje skozi različne faze testiranj.

Kot je že bilo omenjeno v uvodnih poglavjih, morata praviloma klinično preskušanje odobriti pristojen nadzorni odbor oz. komisija (angl. Institutional Review Board, IRB) in etična komisija. V nadaljevanju bo opisan koncept standardnih faz, ki jih mora prestati določeno zdravilo oziroma zdravljenje, preden ga lahko uporabimo v vsakodnevni klinični praksi (Tabela 1).

**Tabela 1. Faze kliničnega preskušanja**

Faza raziskave	Glavni cilji
Faza 0	Farmakodinamika in farmakokinetika mikroodmerkov
Faza I	Določitev MTD <sup>1</sup> , opredelitev toksičnosti (prenosljivosti), farmakodinamika in farmakokinetika
Faza II	Protitumorska učinkovitost, aktivnost, prenosljivost
Faza III	Učinkovitost in prenosljivost v primerjavi s standardnim zdravljenjem
Faza IV	Dolgoročno spremljanje učinkovitosti in prenosljivosti

<sup>1</sup> Najvišji tolerančni odmerek (angl. Maximal Tolerated Dose, MTD)

## Faze kliničnega preskušanja

### Faza 0

Ta faza preskušanja predstavlja premostitev med predkliničnim in kliničnim preskušanjem. Imenujemo jo tudi raziskava z mikroodmerki ali zgodnja raziskava faze I. Cilj je proučevanje obnašanja nove učinkovine v človeškem telesu, kar temelji na proučevanju farmakodinamike in farmakokinetike nizkih odmerkov novega zdravila. Namen te faze ni opredeljevanje učinkovitosti ter varnosti zdravila. V to fazo je običajno vključenih 10 do 15 bolnikov z napredovalo maligno boleznijo, brez drugih znanih možnosti zdravljenja. Omogoča hitro prepoznavo potencialno obetavnega novega zdravila oziroma zgodnjo opustitev nadaljnjega raziskovanja neperspektivnih učinkovin, s čimer celokupno pospeši razvoj novih zdravil.

## Faza I

Klinične raziskave faze I (enako velja za klinične raziskave faze 0) so zelo zahtevne in se izvajajo samo v izbranih onkoloških centrih. Sledijo pozitivnim rezultatom predkliničnih raziskav. V tej fazi je lahko zdravilo ali kombinacija zdravil prvič uporabljena pri ljudeh. Na splošno se zdravilo v tej fazi preskuša na zdravih prostovoljcih, vendar to za specifična protirakava zdravila ne velja. Večinoma gre za bolnike z različnimi napredujočimi rakavimi obolenji, za katere ni na voljo drugega standardnega zdravljenja. Na podlagi sklepanja, da se z višanjem odmerka veča učinkovitost, primarni cilj faze I temelji na določanju **najvišjega tolerančnega odmerka** zdravila (angl. Maximum Tolerated Dose, MTD), ki je opredeljen s toksičnostjo (angl. Dose Limiting Toxicity). V tej fazi se podrobno spremljata **farmakodinamika** (kako zdravilo v človeškem telesu deluje) in **farmakokinetika** (kakšen je odziv telesa, tj. kako se zdravilo absorbira, porazdeli, presnavlja in izloča iz telesa). Ključnega pomena faze I preskušanja je potrditi varnost zdravila pri ljudeh.

Začetni odmerek zdravila je določen na podlagi rezultatov predkliničnih raziskav. Prva skupina bolnikov prejme začetni odmerek zdravila. Ob odsotnosti neželenih učinkov vsaka naslednja skupina vključenih bolnikov prejme višji odmerek. Odmerek zdravila se sprva viša hitreje, nato pa je prilagajanje ob pojavu neželenih učinkov vse natančnejše. Z začetnimi odmerki je praviloma zdravljenih od štiri do šest bolnikov, v nadaljevanju pa se število zdravljenih z določenim odmerkom povečuje. Skupno je v fazo I kliničnega preskušanja običajno vključenih med 15 in 30 bolnikov. Vsi bolniki so pod skrbnim nadzorom še več tednov po prejetem prvem odmerku. Praviloma odmerek zdravila, ki se nadalje preskuša v fazi II, ni MTD, ampak nižji, to je odmerek, ki pri večini bolnikov povzroči največ zmerne, vendar še popravljive neželene učinke. Zaradi nizkega skupnega števila vključenih bolnikov obstaja nevarnost, da redkih neželenih učinkov zdravljenja v tej fazi ne zaznamo.

Narava kliničnih raziskav faze I se v zadnjih letih spreminja. To velja zlasti za novejša, tarčna zdravila in imunoterapijo. Gre za zdravila, ki imajo iz predhodno opravljenih raziskav dobro opredeljene tarče. Novejše klinične raziskave faze I se od klasičnih najbolj razlikujejo po večjem številu vključenih bolnikov.

Od vseh faz kliničnega preskušanja je prav faza I za vključene bolnike najbolj tvegana. Kljub temu pa lahko za redke bolnike z izčrpanimi ali odsotnimi standardnimi oblikami zdravljenja, ki so še v zadovoljivem stanju zmogljivosti in imajo ohranjeno delovanje vitalnih organov, zdravljenje v okviru faze I kliničnega preskušanja predstavlja korist.

## Faza II

Po tem, ko je s fazo I opredeljen ustrezen terapevtski odmerek zdravila, le-ta vstopi v fazo II kliničnega preskušanja. Glavni namen te faze je ocena **protitumorske učinkovitosti**. Še naprej se spremljajo tudi toksičnost, prenosljivost in režim zdravljenja. V to fazo so praviloma vključeni bolniki z razsejano boleznijo ene vrste maligne bolezni. Učinkovitost zdravila se ocenjuje z odzivom tumorja na zdravljenje ali časom do napredovanja bolezni. Za objektivno oceno odziva se praviloma uporabljajo merila RECIST (angl. Response Evaluation in Solid Tumors) oziroma njihove različice. Nekatere raziskave te faze so usmerjene tudi v proučevanje vpliva novega zdravila na kakovost življenja bolnikov. Praviloma v raziskavah te faze vsi vključeni bolniki prejemajo enak odmerek zdravila, nekatere raziskave faze II pa so zasnovane tako, da vključujejo bolnike v različne skupine, ki se med seboj razlikujejo po odmerku zdravila ali režimu zdravljenja. Govorimo o **randomiziranih raziskavah faze II**, pri čemer gre za več sočasno potekajočih raziskav enake faze. V tem primeru ne gre za primerjavo učinkovitosti različnih zdravil, ampak za opredelitev najboljšega razmerja med učinkovitostjo in varnostjo določenega režima zdravljenja oziroma odmerka zdravila v preskušanju. V fazo II je vključenih običajno med 25 in 100 bolnikov. Glede na večje število vključenih bolnikov ta faza omogoča razkritje tudi nekaterih redkejših neželenih učinkov.

Če se pri zadostnem številu bolnikov zdravilo izkaže kot učinkovito in varno, lahko zdravilo preide v fazo III kliničnega preskušanja.

## Faza III

Ta faza preskušanja pomeni prvo neposredno primerjavo med zdravljenjem v preskušanju in do sedaj znanim standardnim zdravljenjem. Glavni cilj te faze preskušanja je **primerjava učinkovitosti novega v primerjavi z obstoječim**

**zdravljenjem.** Še naprej se podrobno spremlja tudi varnost. Bolniki so dodeljeni v eno od skupin zdravljenja, t. i. »roko« (angl. arm), naključno in vnaprej, to je prospektivno. Proces dodeljevanja v posamezno skupino se imenuje **randomizacija**, ki omogoča enakomerno porazdelitev bolnikov glede na znane in neznane dejavnike, ki morda vplivajo na potek bolezni in odziv na zdravljenje. V največji meri se izognemo pristranskosti pri oceni učinkovitosti in varnosti ter prenosljivosti novega zdravljenja, kadar niti bolnik niti zdravnik ne veda, katero vrsto zdravljenja bolnik prejema. V tem primeru govorimo o **dvojno slepi klinični raziskavi** (angl. double blind study). O **slepi klinični raziskavi** pa govorimo, kadar je o vrsti zdravljenja, ki je dodeljena bolniku, seznanjen zdravnik, ne pa tudi bolnik. Slepe in dvojno slepe raziskave so tudi najboljši način, da se v kar največji meri izognemo predčasnim prekinitvam zdravljenja, za kar bi se lahko odločil pomemben delež bolnikov, ki ne bi bil uvrščen v skupino, zdravljeno z zdravilom v preskušanju. Kontrolna skupina je običajno zdravljena z do sedaj standardnim zdravljenjem. Kadar to ni na voljo, pa novo obliko zdravljenja primerjamo s placebo. V tem primeru govorimo o **s placebo kontrolirani raziskavi**. S placebo kontrolirane raziskave so v onkologiji redke; če bolnik že prejema placebo, ga običajno prejema skupaj s standardnim zdravljenjem oziroma z ustrežno podporno terapijo. V fazi III kliničnega preskušanja je običajno vključenih več bolnikov, vsaj več sto ali celo več tisoč. Da se zagotovi čim večje število bolnikov v razumnem časovnem okviru, vključevanje običajno poteka v več centrih sočasno. Govorimo o **multicentričnih kliničnih raziskavah**. Raziskave te faze so praviloma dolgotrajne, drage in strogo nadzorovane s strani od sponzorja raziskave neodvisnih ocenjevalcev. Ker so to raziskave, s katerimi pridobimo ključne informacije o zdravilu oziroma novem načinu zdravljenja, preden je le-to odobreno za uporabo v klinični praksi, jim rečemo tudi **registracijske raziskave**.

Z novimi načini zdravljenja želimo izboljšati preživetje in/ali kakovost življenja bolnikov. Če se v fazi III zdravljenje v preskušanju izkaže za boljše od obstoječega ali vsaj enako učinkovito, a stroškovno ugodnejše oziroma varnejše, sponzor poda vlogo za odobritev uporabe novega zdravljenja v vsakodnevni klinični praksi. Pristojni regulatorni organi, v ZDA je to Zvezni urad za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA), v Evropi pa Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency, EMA), na podlagi zbranih podatkov opravljenih raziskav uporabo določenega zdravljenja

odobrijo ali pa zavrnejo oziroma zahtevajo dodatno preverjanje. V primeru odobritve postane preskušano zdravljenje nov standard v zdravljenju določene bolezni.

## Faza IV

Po odobritvi novega zdravljenja za uporabo v vsakodnevni klinični praksi sledi dolgoročno spremljanje poznih ali morebitnih redkih neželenih učinkov v **postmarketinških raziskavah**. V to fazo kliničnega preskušanja je običajno vključenih več tisoč bolnikov. Njihov namen je nadaljnje spremljanje učinkovitosti, neželenih učinkov in dolgoročne varnosti v vsakodnevni klinični uporabi oziroma v realnem svetu. Vemo namreč, da so v predhodne faze raziskav zaradi strogih meril vključeni le izbrani bolniki, največkrat izključeni pa starostniki in bolniki s spremljajočimi obolenji. Ta faza je pomembna zlasti za prepoznavo redkejših in poznih neželenih učinkov, ki se pojavijo tudi po več letih zdravljenja. Spremljajo se tudi drugi vidiki novega zdravljenja, kot na primer vpliv na kakovost življenja, stroškovna učinkovitost in drugo. Bolniki, ki so vključeni v fazo IV kliničnega preskušanja, so zdravljeni standardno, vključenost v raziskavo zanje ne prinaša neposredne dobrobiti, zbrani podatki pa pomagajo pri optimizaciji zdravljenja nadaljnjih bolnikov.

## Zaključek

Klinično preskušanje predstavlja temelj z dokazi podprte medicine. Vsako novo zdravljenje postane del vsakodnevne klinične prakse šele, ko dokaže svojo učinkovitost in varnost v skrbno načrtovanih intervencijskih kliničnih raziskavah. Namen vseh je, da bi z novimi načini pripomogle k učinkovitejšemu zdravljenju, zmanjšanju toksičnosti ter boljši kakovosti življenja bolnikov z rakom v primerjavi s trenutno uveljavljenim zdravljenjem. V tem poglavju je opisan standardni način kliničnega preskušanja novih zdravil oziroma postopkov zdravljenja. S prihodom tarčnih zdravil in imunoterapije se je pristop h kliničnim raziskavam v onkologiji nekoliko spremenil in je predstavljen v poglavju 8 tega učbenika.

---

## Viri

1. Gupta UC, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudharz, V. Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. *Perspect Clin Res*. 2011 Jan;2(1):13–22.
2. Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA. What Type of Trial is Needed? V: Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA, ur. *Clinical Trials in Cancer*. Oxford: Oxford University Press; 2003. Str. 25–42.
3. Matos E. Klinične raziskave v onkologiji. *Onkologija*. 2018;22(1):38–41.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al on behalf of the RECIST Working Group. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
5. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al on behalf of the RECIST Working Group. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143–e152.
6. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017 Jul;28(7):1436–47.