



PHARMAROUND  
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

# Časné fáze klinických studií při vývoji léčiv

Brno  
15.2.2012

Regina Demlová, FÚ LF MU a MOÚ



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost



UNIVERSITAS  
MASARYKIANA  
BRUNENSIS

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Stávající situace v klinickém výzkumu

- Počet nových látek v klinickém výzkumu (NMEs) v posledních 15-20-ti letech narůstá
- Počet „marketing approvals“ má ovšem klesající trend (přibližně 10% oproti 15-20 % v roce 1985)
- Běžná doba vývoje léčiva 10-15 let
- 800 mil. – 1 bil. USD (z toho téměř 65 % vynaloženo na výzkum, který je ukončen po I/II fázi KH)

# Stávající situace v klinickém výzkumu

- Tradiční model klinického vývoje léčiv nebyl v posledních 20-ti letech nijak zásadněji upraven
- Chybějící implementace „PD endpoints“ v časných fázích KH
- Chybějící implementace validovaných biomarkerů v časných fázích KH

# Tradiční pojetí vývoje léčiv

## Fáze 1

Hodnocení bezpečnosti, toxicity a FK s určením maximální tolerované dávky (MTD), návrh dávky a dávkového schématu pro 2. fázi

## Fáze 2

primárním cílem je stanovení účinnosti

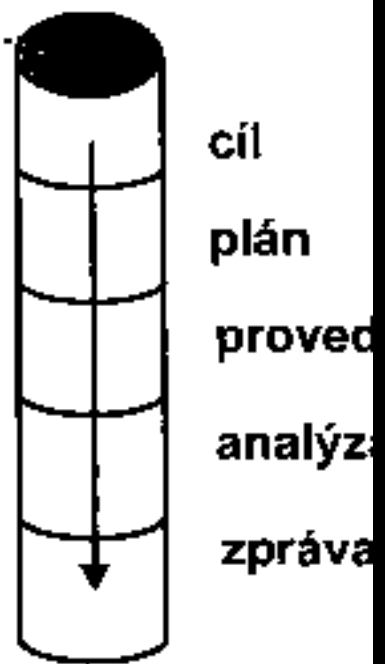
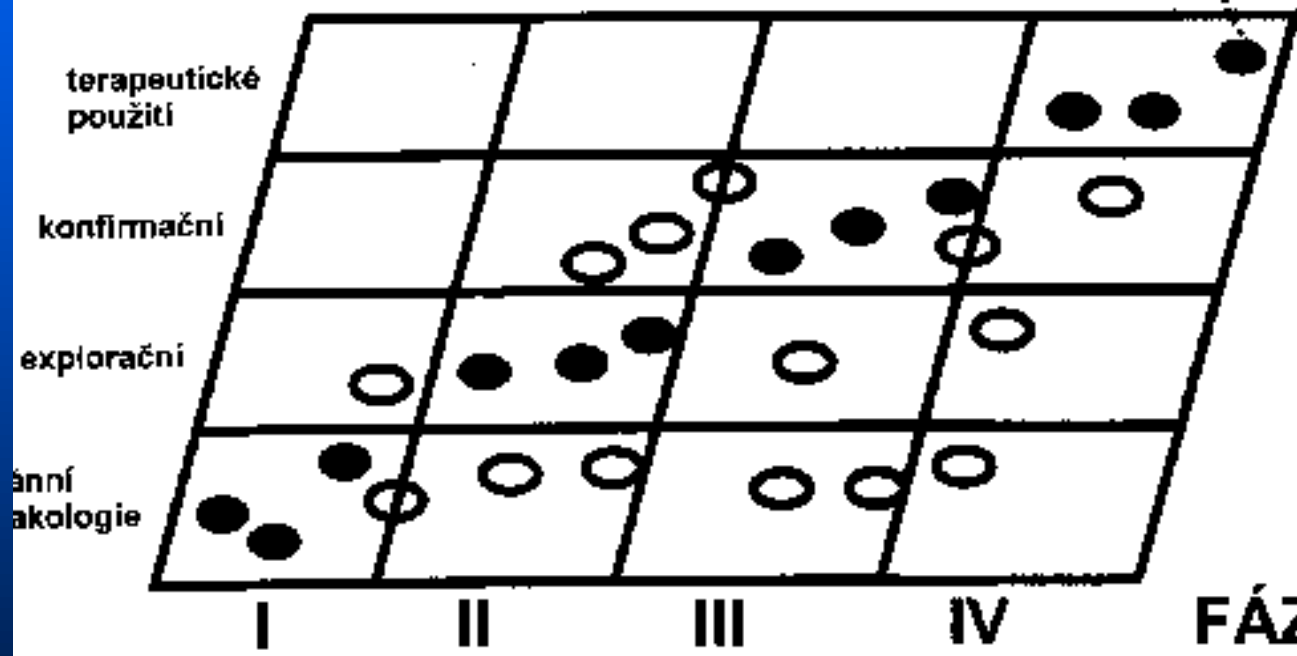
## Fáze 3

Randomizované multicentrické studie, srovnávající nové léčivo se současným standardem

( Fáze 4 PMS, NPSB, FEK studie....)

# STRUKTURA STUDIJE

## TYP STUDIE



## FÁZE VÝVOJE



# Výběr dávky z preklinického výzkumu

**počáteční dávka**  $\leq 1/50$ th NOAEL (no observed adverse event level) u citlivého druhu z 2 týdenní toxikologické studie

**maximální dávka** u hlodavců nebo AUC NOAEL mimo hlodavce; je nejnižší z: (i)  $1/4$  NOAEL u hlodavců nebo (ii)  $1/2$  AUC u NOAEL

*Gupta UC et al. Perspect Clin Res. 2011; 2(1): 13–22.*



ExpIND = phase 0 clinical trial

# ExpIND = phase 0 clinical trial

- **Exploratory investigational new drug – klinické hodnocení fáze 0**
- zařazení před 1. fází tj. před dávkové eskalační studie
- 0–15 nemocných po dobu  $\leq 7$  dnů
- není terapeutický a diagnostický potenciál (mikrodávkové studie)
- Spolupráce laboratorního a klinického výzkumného týmu



# Cíle fáze 0

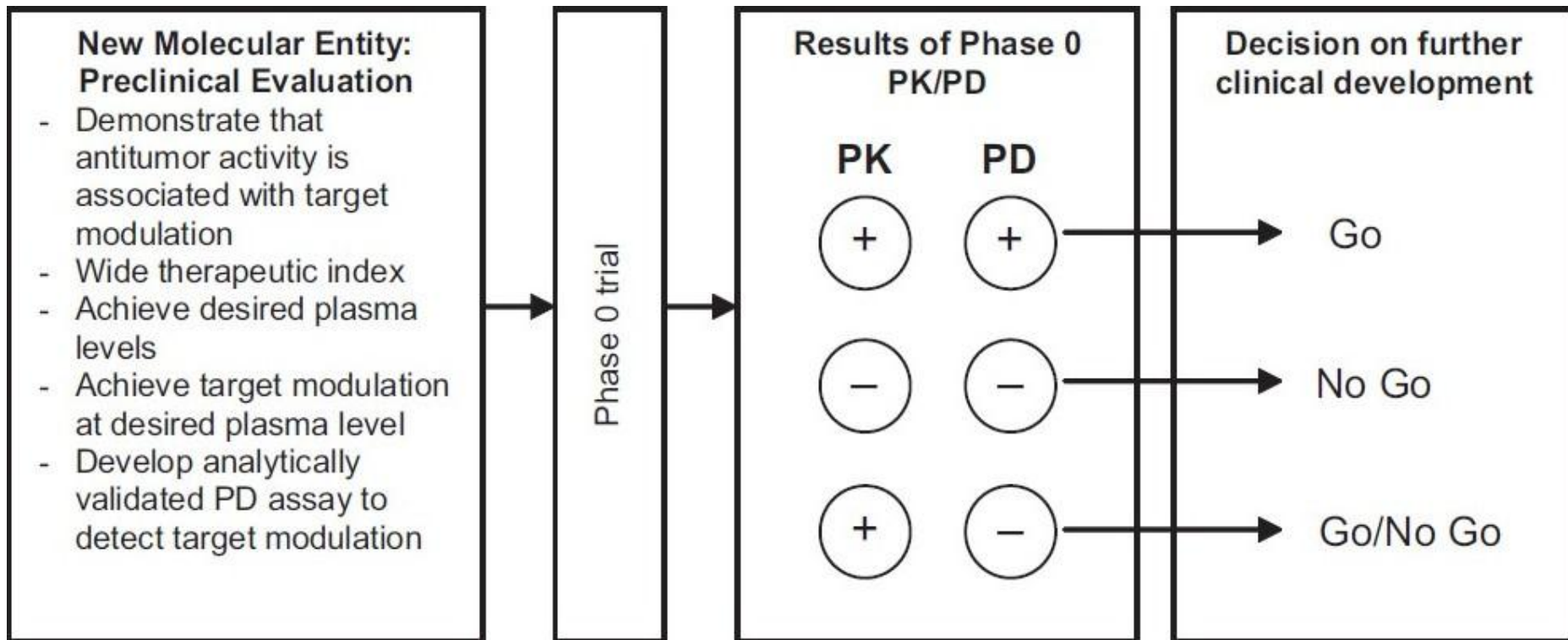
- 1) Primární design zaměřen na hodnocení FK a FD nové látky včetně definování vhodného biomarkeru pro budoucí fáze I/II
- 2) volba dávkového rozpětí a návrh kombinace s jinými léčivy pro 1. fázi
- 3) Výběr vhodného testu k hodnocení biodistribuce

## EMA + FDA guidelines

[www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf)

[www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/9185006en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/9185006en.pdf)

# Decision model for Phase 0 trials



Gupta UC et al. *Perspect Clin Res.* 2011; 2(1): 13–22

# Nevýhody fáze 0

- nelineární FK znesnadňuje extrapolaci
- falešně negativní výsledek vyřazuje potenciálně úspěšné léčivo z dalšího vývoje
- ne každé léčivo je vhodné pro fázi 0

# Etické aspekty nejen fáze 0 !

- Fáze 0 nemá terapeutický potenciál
- Nemá tedy přímý efekt pro subjekt hodnocení – v onkologických studiích pacienti
- Pacient musí být o tomto podrobně informován a tato skutečnost musí být zdokumentována
- Doba trvání  $\leq 7$  dnů, wash-out period  $\leq 2$  týdny, což zásadně neoddlí případnou léčbu nebo participaci v jiném „terapeutickém KH“

# ABT-888 – 1st Phase 0 trial

- PARP inhibitor, onkologická indikace
- Poly(ADP-ribose) polymerase je enzym klíčový pro reparaci DNA
- Cílem fáze 0 bylo stanovení dávky vedoucí k inhibici PARP měřením produktu (PAR) ve vzorcích tumoru (PD endpoint) + PK
- Minimalizace bioptování pacienta, druhá biopsie provedena pouze u těch pacientů, u kterých byla dosažena koncentrace vedoucí k inhibici enzymu (PK-PD korelace)

PD assay requirements

Target/biomarker analytical assay validation

Establishment and phase 0 clinical modeling of SOPs for assay implementation including the timing of surrogate/tumor tissue acquisition, handling and storage procedures

Patient enrollment and Pretreatment (baseline) sampling of surrogate tissue and tumor biopsy to evaluate the level of target expression

Surrogate tissue PD analysis

Tumor biopsy PD analysis

First biopsy

Level of target expression  $\geq$  minimum/threshold level required to adequately detect a drug effect change from baseline

Target expression in pretreatment sample  $<$  minimum/threshold level

Further sampling not justified/useful

Plasma drug levels  $<$  plasma level required for target effects in animals and no target modulation observed in surrogate tissue

Plasma drug levels  $\geq$  plasma level required for target effects in animals or target modulation observed in surrogate tissue

At next higher dose level tumor biopsy is justified/useful

Second biopsy

Real time parallel analysis

Predefined dose escalation cohort design with plasma level assessments and surrogate tissue sampling and real time analysis



# ABT-888 – 1st Phase 0 trial

- Pouze 13 pacientů celkově/5 měsíců/FDA na základě výsledků povolila kombinační studie již pro fázi I



# Phase I clinical trial



# Cíle studií Fáze I

- zhodnocení bezpečnosti
- určení limitů toxicity (safety)
- definování maximální tolerované dávky (MTD)
- určení dávky a dávkového schématu pro fázi II
- ADME
- zhodnocení mechanismu působení
- předběžné zhodnocení vlastního účinku (efficacy)

# Populace nemocných 1. fáze v onkologii

EMA/CHMP/SWP/294648/2007

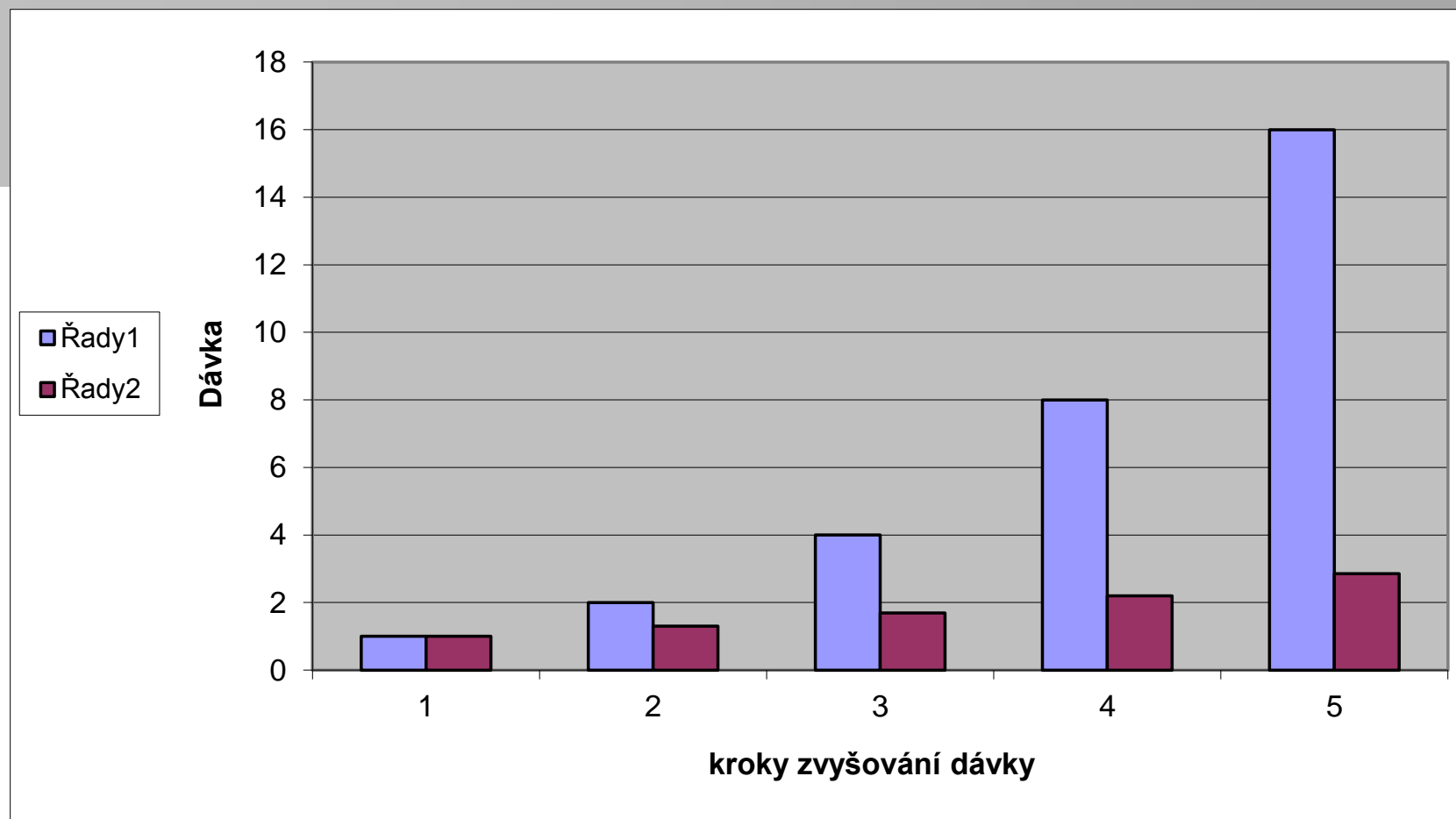
- pokročilé stadium onemocnění po selhání standardního postupu
- případně onemocnění bez známé léčby
- dostatečná funkce eliminačních orgánů
- Hemato-onkologická dg. pokud je hematologická toxicita limitujícím faktorem pro solidní formy nádoru
- KH v pediatrii až po zjištění bezpečnosti u dospělých

# Fáze I - první podání – first-in-man

- musí zahrnovat „dose-escalation“
- obvykle okolo 6-ti kohort
- může být jedna skupina dobrovolníků, podávání dávek v 1 týdenní intervalu
- Stanovení toxicity na základě MTD - předem definovaný primární cíl

# Eskalace dávky

v rozmezí 30 % (červeně) - 100 % (modře)



# Standardní eskalace dávky v 1. fázi

DLT (n)	Pravidlo eskalace
0/3	3 nemocní s vyšší D
1/3	další 3 nemocní s touto D, pokud 0-1/6 bez DLT další 3 nemocní s vyšší D
2/3 nebo 2/6	v expandované kohortě mají DLT – maximal administered dose (MAD)

O stupeň nižší je pak odpovídá MTD pro 2. fázi

Modifikované Fibonacciho schema

# Hodnocení nežádoucích účinků

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE v 4.0)

- 764 AE a 26 dalších příznaků
- 5ti bodová stupnice intenzity
- systémová orgánová klasifikace
- popis příznaků
- klasifikace závažnosti

# Klasifikace závažnosti AE.

(<http://www.meddramsso.com>).

- 1) **mírná**; intervence není nutná
- 2) **střední**; neinvazivní intervence
- 3) **těžká**; neohrožuje život; (hospitalizace...),
- 4) **život ohrožující**; je indikována urgentní intervence
- 5) **letální**; ve vztahu k AE.



2006 355(10):1018

Suntharalingam G et al.

**Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412.**



# Závažné NÚL TGN 1412

- TGN 1412 byl nově vyvíjený humanizovaný agonista CD 28
- mechanismus účinku - stimulace T lymfocytů
- po i.v. aplikaci vznikla systémová zánětlivá reakce vyvolaná prozánětlivými cytokiny
- u všech 6 dobrovolníků vznikla cytokinová krize a multiorgánové selhání
- **Vliv na klinický vývoj léků** (krátký interval mezi dobrovolníky, rychlá infúze, nesnadná predikce z preklinických údajů)

# Klinické projevy NÚL po TGN 1412

- **za 90 min.** systémová zánětlivá reakce cefalea, myalgie, nauzea, diarrhea, erythem, vasodilatace a hypotenze
- za 12-16 hod. multiorgánové selhání, vč. projevů diseminované i.v. koagulace
- za 24 hod. deplece T lymfocytů
- 8-16 dnů přetrvávající projevy protrahované orgánové selhání (u 2 subjektů)
- 30 dnů všichni přežili

# Léčení systémové zánětlivé reakce TGN 1412

- intenzivní kardiopulmonální podpora
- hemodialýza
- vysokodávkový methylprednisolon,
- protilátka proti receptorům interleukin-2

# Bezpečnostní pravidla farmaceutického průmyslu (UK)

- zřízena nezávislá komise monitorující bezpečnost (pokračovat, event. zastavit KH)
- podání léčiva prvnímu subjektu na lůžku v blízkosti ICU.
- podání dávky v 8:00 h
- 24 h lékařská pohotovost
- resuscitační tým musí zajistit stabilizaci dobrovolníka před transportem na ICU.

# Masarykův onkologický ústav – „Phase I Unit“ od února 2012

<http://www.mou.cz/cz/-jednotka-klinickych-studii-faze-1/news.html?id=25>



PHARMAROUND  
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

# Děkuji za pozornost

Další informace a dokumentaci najdete na  
[www.pharmaround.cz](http://www.pharmaround.cz)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ