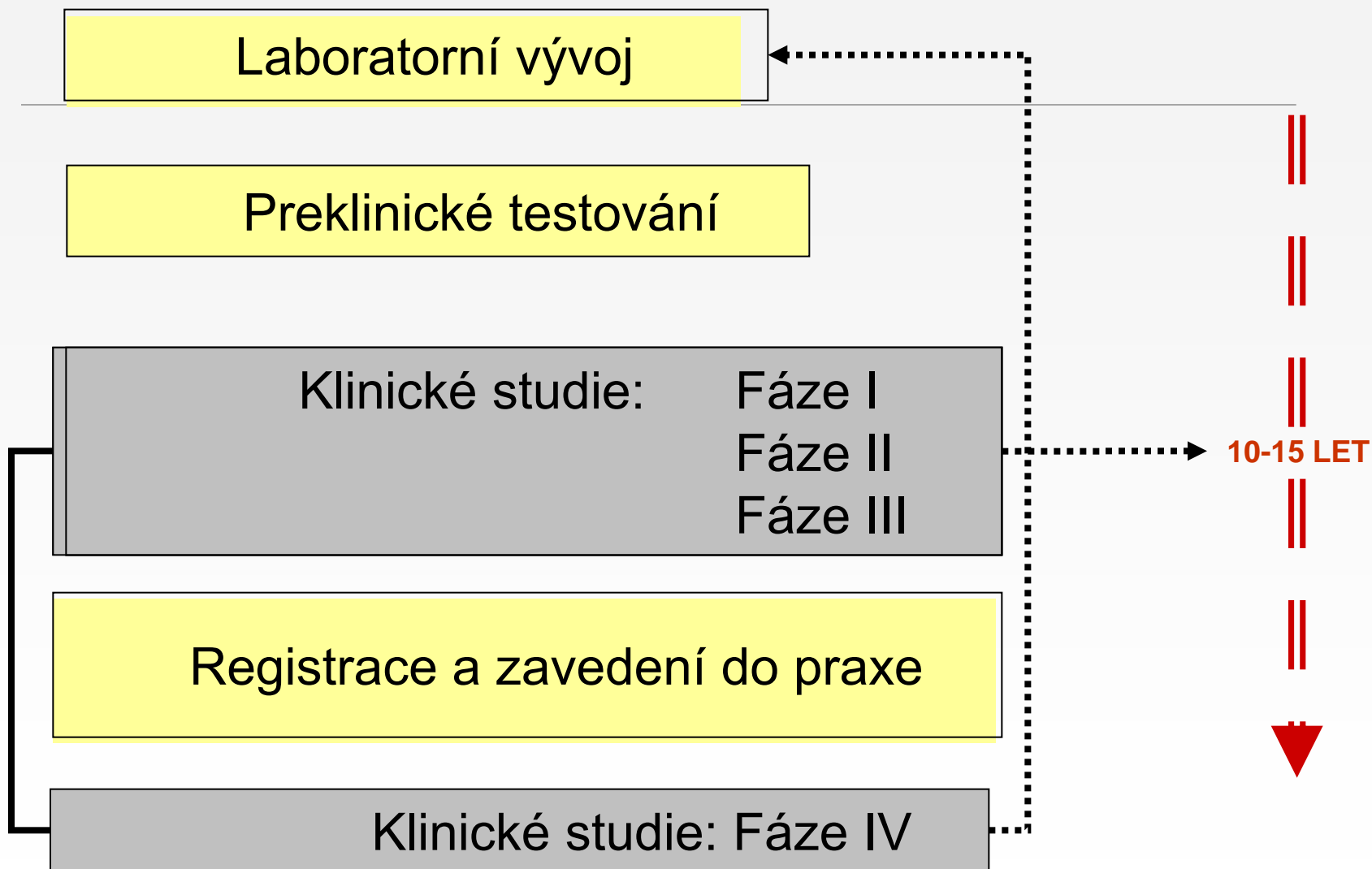

Klinické hodnocení léčivých přípravků

Doc. MUDr. Regina Demlová, PhD.

Aktualizace: 2016

Proces vývoje nových léčiv



Co musí být hotovo před přechodem do další klinické fáze

Fáze I	Bezpečností farmakologie Akutní/subakutní toxicita Testy genotoxicity Testy reprodukční toxicity Lokální tolerance Farmakokinetika
Fáze II/III	Kompletní testy genotoxicity Kompletní testy reprodukční toxicity (samci i samice) Kompletní testy opakového podávání Kompletní farmakokinetika
Fáze III	<u>Léky pro chronické použití:</u> Chronická toxicita Karcinogenicita Studie speciální toxicity

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 je nejnižší z: (i) $1/4$ NOAEL u hlodavců nebo (ii) $1/2$ AUC u NOAEL u hlodavců

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



Tradiční pojetí vývoje léčiv

Fáze (0) 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

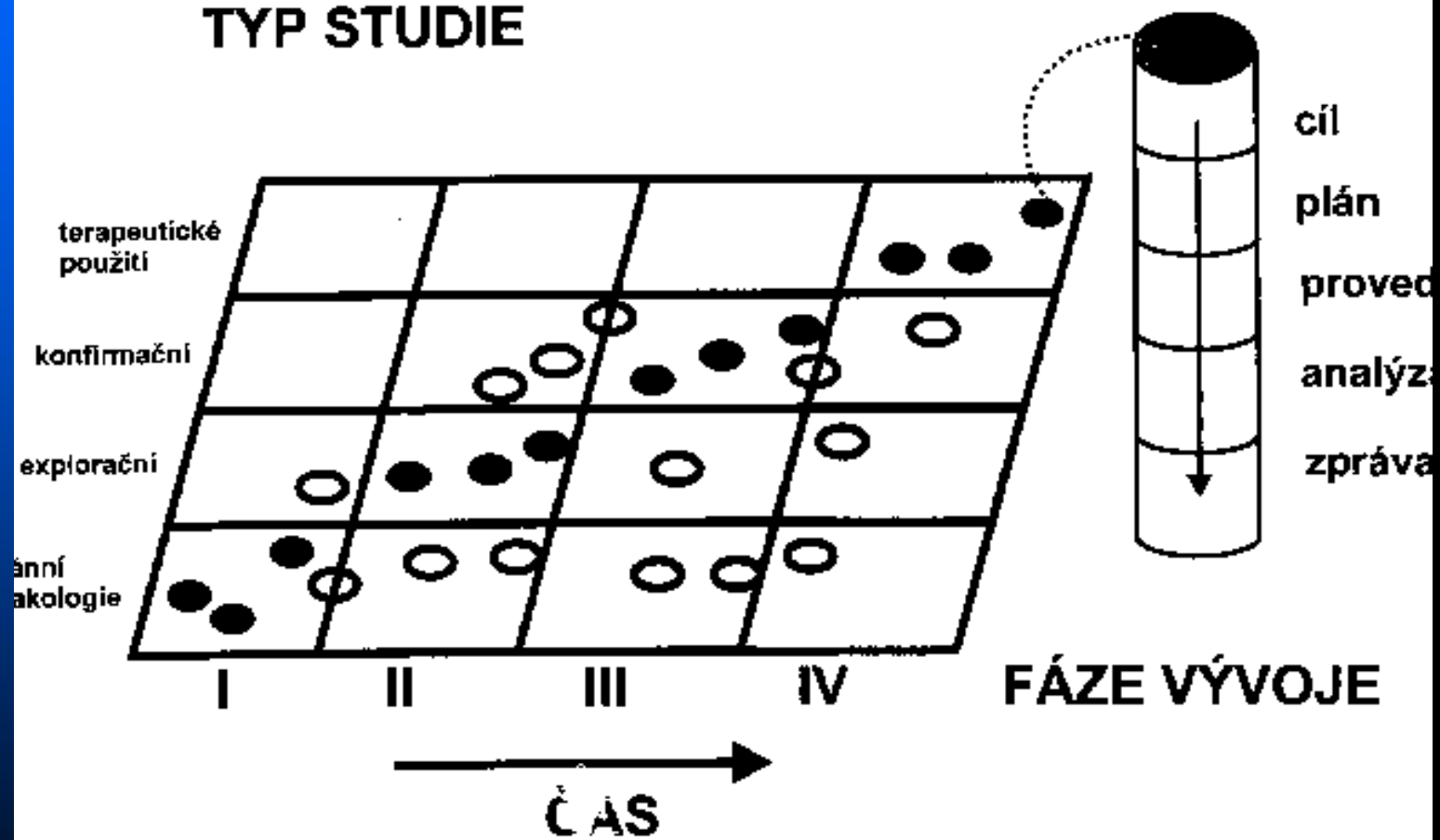
Fáze 3

Randomizované multicentrické studie, srovnávající nové léčivo se současným standardem

Fáze 4

STRUKTURA STUDIÍ

TYP STUDIE



Phase 0 clinical trial

ExplIND = phase 0 clinical trial

- **Exploratory investigational new drug – klinické hodnocení fáze 0**
- zařazení před 1. fází tj. před dávkové eskalační studie
- 5 –15 nemocných po dobu ≤ 7 dnů
- není terapeutický a diagnostický potenciál (mikrodávkové studie)
- Spolupráce laboratorního a klinického výzkumného týmu

Cíle fáze 0

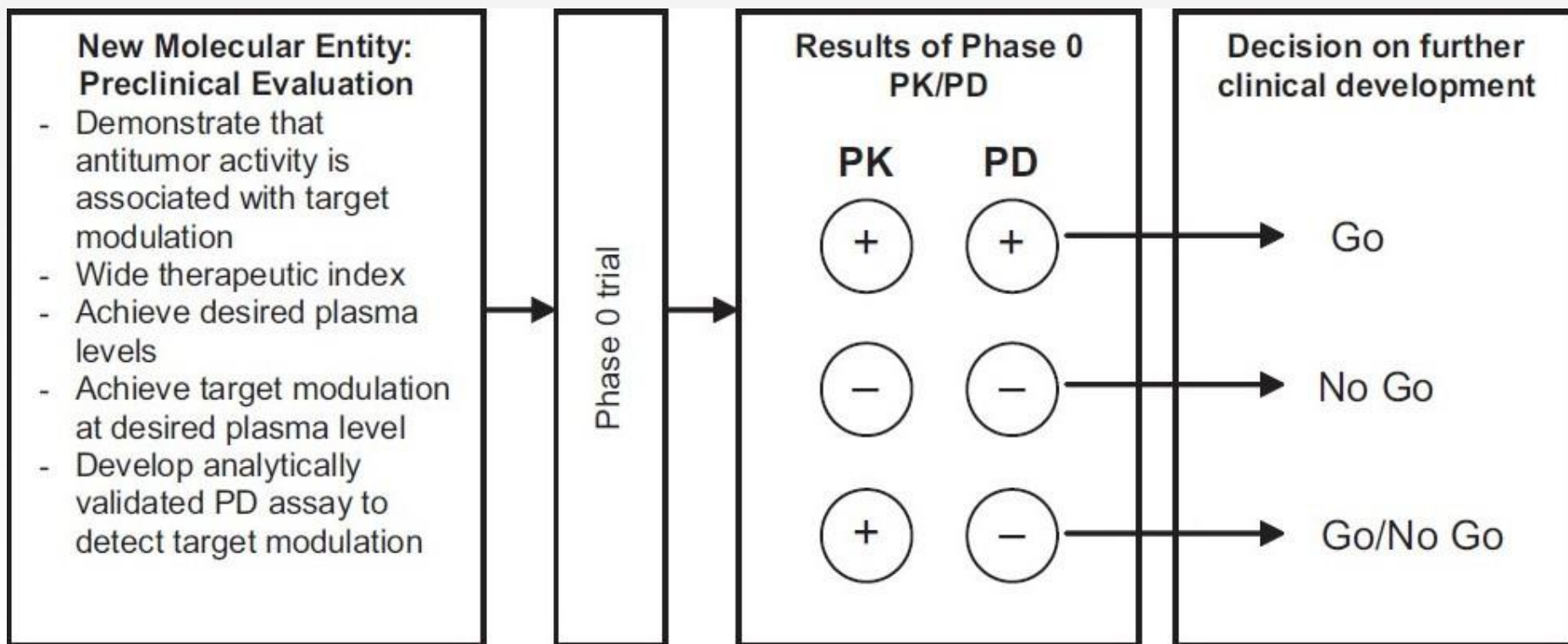
- 1) Primární design zaměřen na hodnocení FK a FD nové látky včetně definování vhodného biomarkeru pro budoucí fáze I/II
- 2) volba dávkového rozpětí a návrh kombinace s jinými léčivy pro 1. fázi
- 3) Výběr vhodného testu k hodnocení biodistribuce

EMA + FDA guidelines

www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078933.pdf

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 ≤ 7 dnů, wash-out period ≤ 2 týdny, což zásadně neoddlí případnou léčbu nebo participaci v jiném „terapeutickém KH“

Phase I clinical trial

Cíle studií Fáze I

- zhodnocení bezpečnosti (safety)
- definování maximální tolerované dávky (MTD)
- určení dávky a dávkového schématu pro fázi II
- ADME
- zhodnocení mechanismu působení

- předběžné zhodnocení vlastního účinku (efficacy) – není primární cílem fáze I

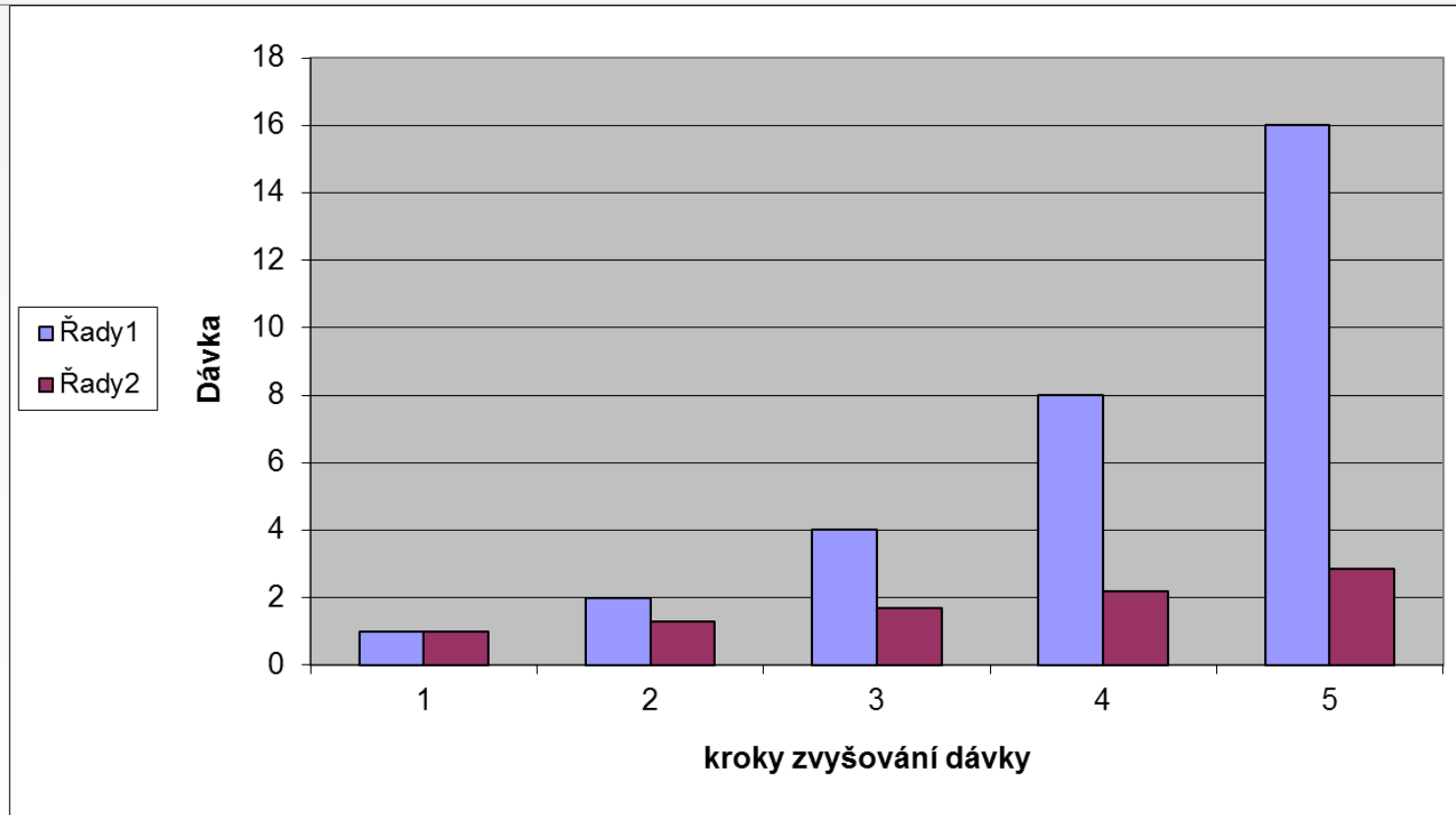
Subjekty hodnocení Fáze I

- Zdraví dobrovolníci
- Případně pacienti (cytostatika...)

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.meddramssso.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.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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.

Klinické hodnocení „FÁZE 2“

Cíl

- **Ověření účinnosti testovaného přípravku (efficacy)**
- Současně i hodnocení bezpečnosti, terapeutické rozmezí
- Opodstatnění testování přípravku v rozsáhlejších KH

Subjekty hodnocení

- V desítkách/stovkách (20 – 200)
- Počet hodnocených subjektů: fixní, nábor po skupinách, sekvenční design (průběžné hodnocení odpovědi každého SH)

Design

- Jednoramenné studie, mohou být i víceramenné

Klinické hodnocení „FÁZE 3“

Cíl

- **Srovnání účinnosti a bezpečnosti testovaného přípravku se standardem (aktivní kontrolou) nebo placebem**
- Vytvoření podkladů pro povolení k užívání v praxi – tzv. registrační studie

Subjekty hodnocení

- Ve stovkách/tisících (100 – 1 000)
- Počet hodnocených subjektů: fixní, kompetitivní v jednotlivých centrech, statistické hodnocení ramen léčby

Design

- Víceramenné, zpravidla randomizované
- Designované studie: paralelní, „change – over“,

Klinické hodnocení dle designu

Randomizované

- Postup zařazení SH do určených skupin (léčené, srovnávací, kontrolní) pomocí systémů náhodného výběru (jednoramenné, víceramenné)

Zaslepené

- Postup, při kterém jedna nebo více stran v klinickém hodnocení není informována o začlenění do léčebné skupiny (jednoduché, dvojité, trojitě)

Kontrolované

- Účinnost a nebo bezpečnost experimentální léčby je srovnávána s léčebnou kontrolou (placebo nebo aktivní kontrola)

Klinické hodnocení - zahájení

- Etická komise (nově v gesci SUKL)
- povolení Státního ústavu pro kontrolu léčiv
- smluvní vztah zadavatele a ZZ

Etická komise

- Nezávislá komise s cílem chránit práva, bezpečnost a zdraví SH a dohlížet na etické aspekty KH
- Vyjadřuje se k protokolu, zkoušejícímu, metodám ...
- Nově organizační součástí SUKL
- Etické komisi je třeba předložit:
 - Protokol
 - IS a informace pro SH
 - Postupy náběru
 - Soubor informací pro zkoušejícího
 - Finacování
 - Životopis zkoušejícího a kvalifikaci
 - Pojistnou smlouvu
 - Další materiály

Děkuji za pozornost

Další informace najdete na

www.pharmaround.cz