



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Časně fáze klinických studií

Mikulov,
13.4.2012

Regina Demlová, FÚ LF MU a MOÚ



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



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

Charakteristika současného vývoje léčiv v onkologii

přesun vývoje cytotoxických látek k cílené léčbě zvyšující se ekonomická náročnost léčby

nástup „biosimilars“

Skupiny léčiv KH v onkologii

- konvenční chemoterapie
- cílená (biologická) léčba – monoklonální protilátky, inhibitory proteinkináz.....
- originální léčiva
- generické přípravky
- biosimilars

Definice „biosimilars“

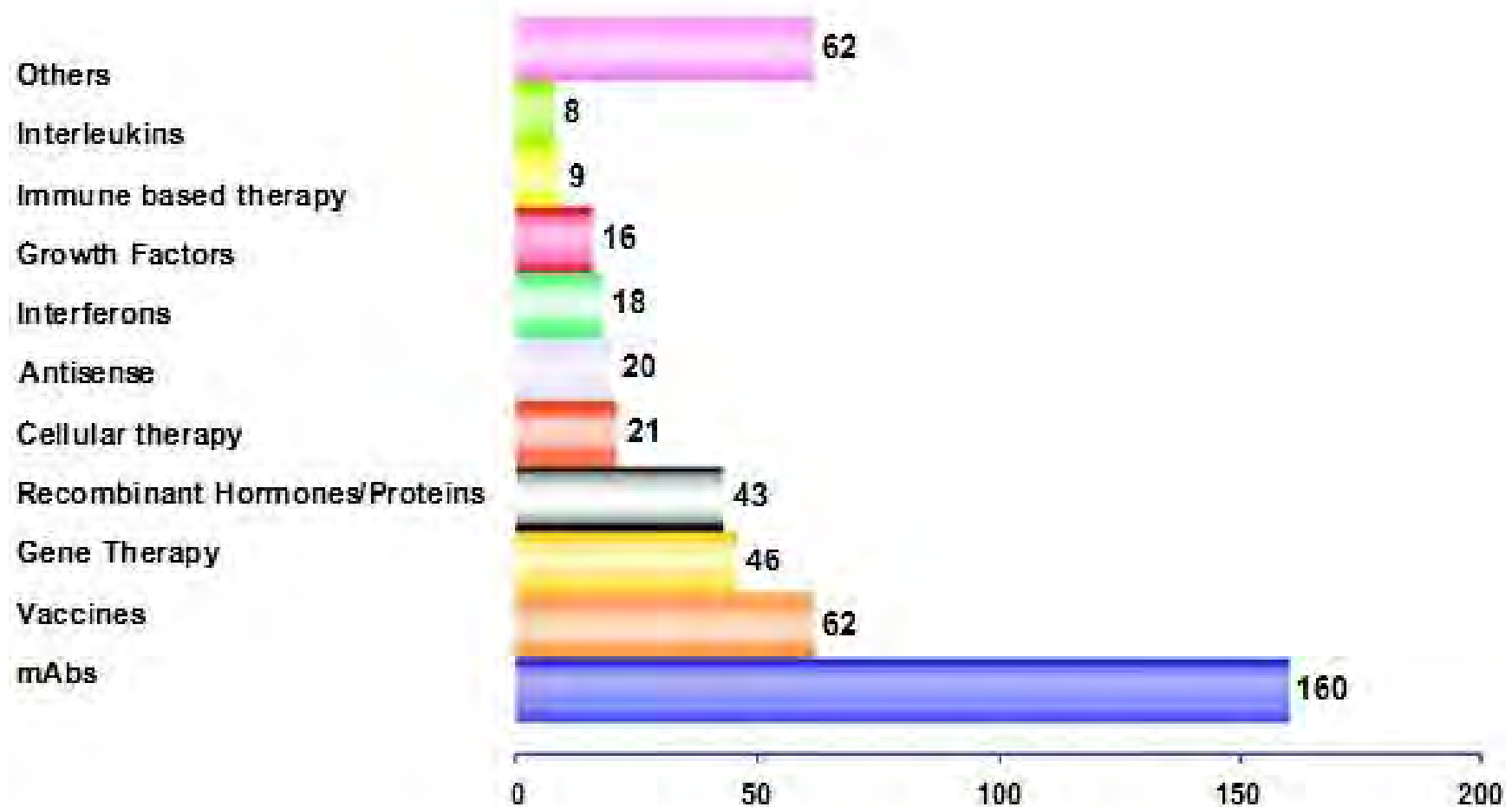
“kopie” *biotechnologických* léčiv

- po vypršení patentové ochrany na originální biotechnologická léčiva
- v zámoří se pro stejnou skupinu používá termín Follow-on-Biologics, zkráceně FOBs.

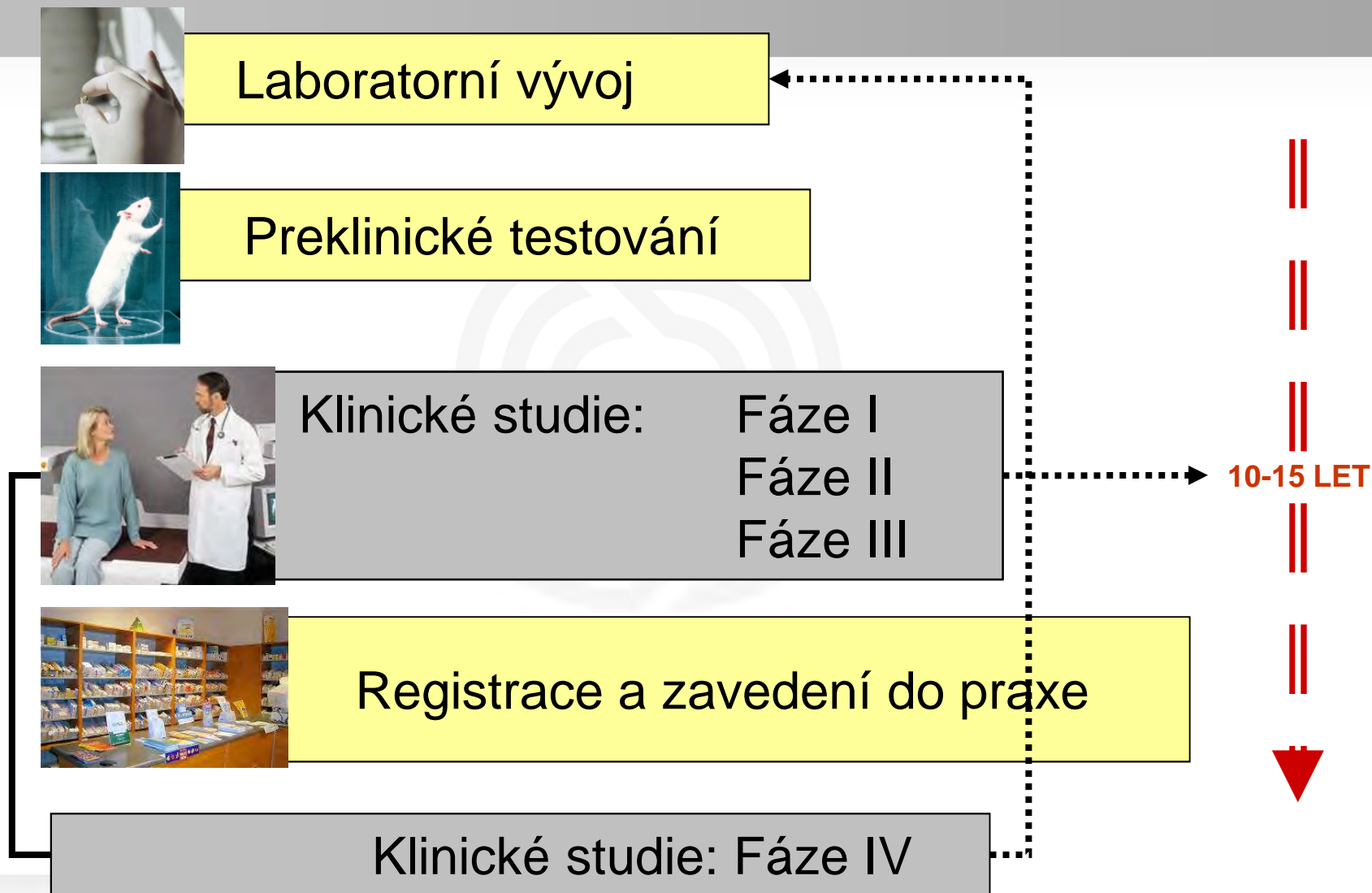
„biotechnologická léčiva“

- výroba je založena na použití rekombinantní DNA, produkovány prostřednictvím prokaryotních nebo eukaryotních buněk v umělých kulturách.
- velmi složitou strukturu a molekulovou hmotnost o dva a více řádů vyšší, než běžná syntetická léčiva.
- účinek a bezpečnost závislé nejen na primární, ale i sekundární, terciární a potažmo kvartérní struktuře.
- tato extrémní složitost vede k tomu, že tyto látky, resp. jejich bezpečnostní profil a účinnost jsou velmi snadno ovlivnitelné i drobnou odchylkou ve výrobním postupu – DE FACTO ORIGINAL

Biosimilars ve vývoji...

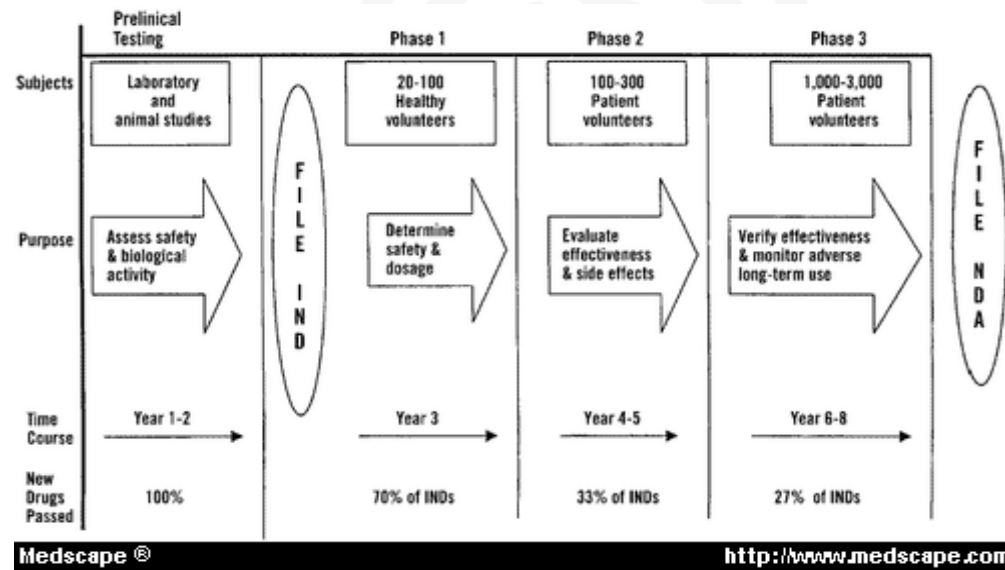


Proces vývoje nových léčiv



Preklinické testování

stadium vývoje nového léku během kterého jsou shromážděna základní data o bezpečnosti a farmakologii před prvním podáním člověku



IND= Investigational New Drug; NDA: New Drug Application

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....)

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 ≤ 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

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

- definování maximální tolerované dávky (MTD)
- hodnocení farmakokinetiky (ADME)
- určení dávky a dávkového schématu pro fázi II
- určení limitů toxicity (safety data)
- předběžné zhodnocení vlastního účinku (efficacy) – není ale primárním cílem

Subjekty hodnocení studií Fáze I

- Ve většině případů „zdraví dobrovolníci“
- U onkologických studií pacienti.....

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
- KH v pediatrii až po zjištění bezpečnosti u dospělých

Etické aspekty studií fáze I.

- Pacienti s vyčerpanou onkologickou léčbou
- Pacient musí být informován stran cíle KH Fáze I a tato skutečnost musí být zdokumentována
- Jejich motivace k účasti.....
- Účast studiové sestry nebo studijní koordinátorky při edukaci pacienta

Fáze I - první podání – first-in-man

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

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.

Role studijní sestry/koordinátorky

- Edukace pacienta, kontakt po celou dobu účasti SH
- Detailní a přesné farmakokinetické odběry a jejich zpracování
- Hodnocení nežádoucích účinků – dle AE další eskalace dávek...
- Sledování pacienta při podávání hodnoceného léčiva
- Detailní orientace v protokolu
- Vzdělávání v časných fázích KH

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

Klinická hodnocení a farmakologie pro 3.tisíciletí – multimodální edukační platforma



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Historie a základní informace

- Projekt LF MU
- Garant LF MU: prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, DrSc.
- Schválen dne 17.2.2011
- Registrační číslo projektu : CZ.1.07/2.4.00/17.0034
- Zahájení realizace projektu od 1.6.2011
- Délka projektu 36 měsíců, následně pokračování v rámci udržitelnosti projektu bez podpory EU

Hlavní cíle

„Vytvoření interaktivní platformy směřující k posílení spolupráce a vzájemného systému zvyšování odbornosti mezi subjekty podílejícími se zásadní měrou na vývoji léčiv se zaměřením na všechny oblasti životního cyklu léčiva“

- propojení partnerů a spolupracujících subjektů na úrovni
 - institucí terciárního vzdělávání (Masarykova univerzita, vyšší odborné školy zdravotnické),
 - výzkumných a zdravotnických zařízení podílejících se na vývoji a klinickém hodnocení léčiv (MOÚ, FN Brno, FNUSA),
 - soukromého sektoru na úrovni farmaceutických firem a smluvních výzkumných organizací (TEVA, Parexel)
 - veřejných institucí (Státní ústav pro kontrolu léčiv)



Děkuji za pozornost

Další informace a dokumentaci najdete na
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