

Beurteilung des Nutzen-Risikos bei geplanten Studien zur Erstanwendung am Menschen

Dr. Hilke Zander

**Fachgebiet Mono-/Polyklonale Antikörper
Paul-Ehrlich-Institut**



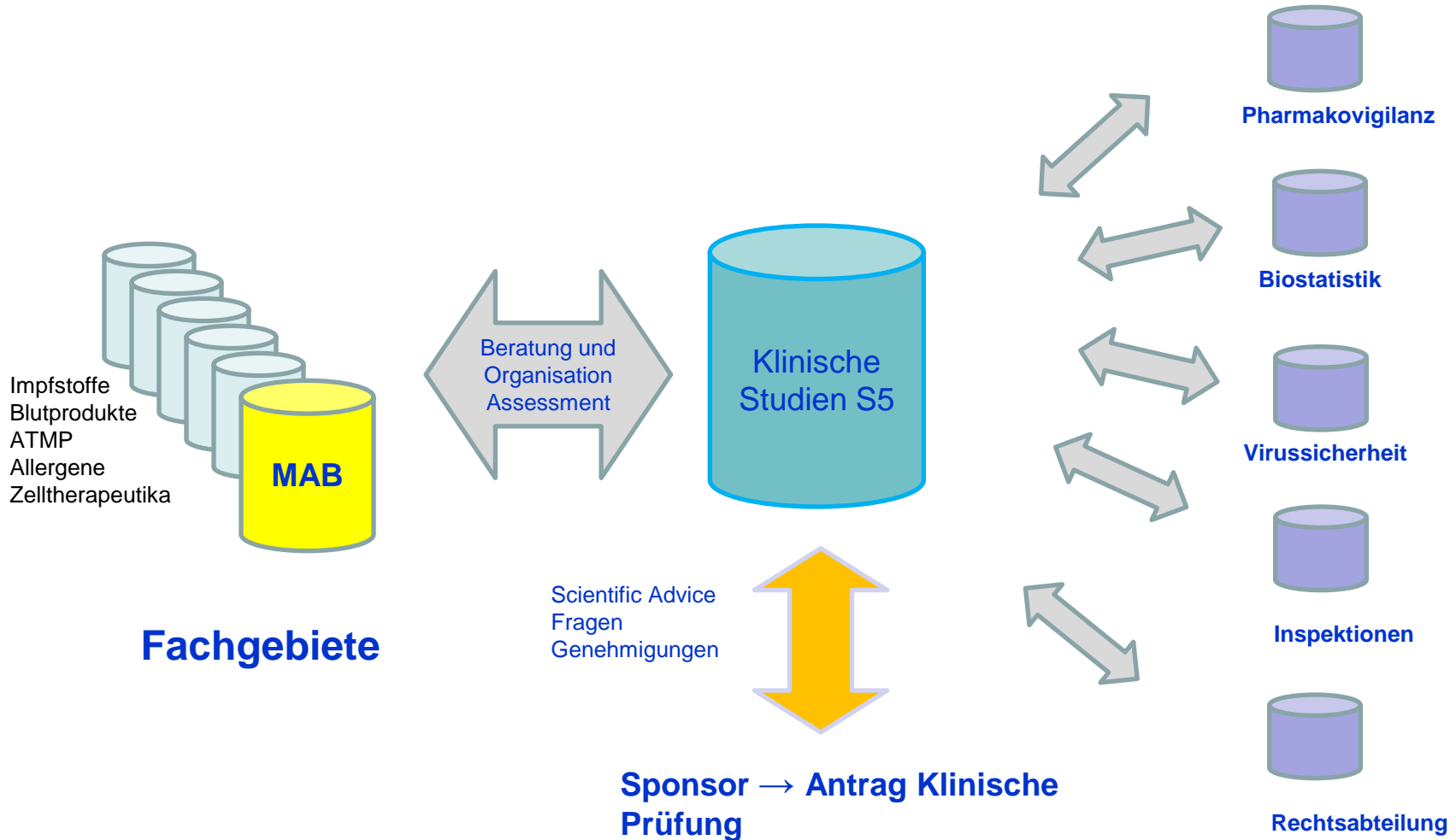
Die hier präsentierten Ansichten sind meine persönlichen
und reflektieren nicht unbedingt die Ansichten des
Paul-Ehrlich-Instituts.

Agenda

- Organisationsstruktur - Bewertung der FIM-Studien am PEI
- Der Fall TeGenero und die EMEA Guideline **CHMP/SWP/28367/07**
- Evaluierung des Produktrisikos
- Berechnung der Startdosis
- Schlussfolgerungen für das Studiendesign

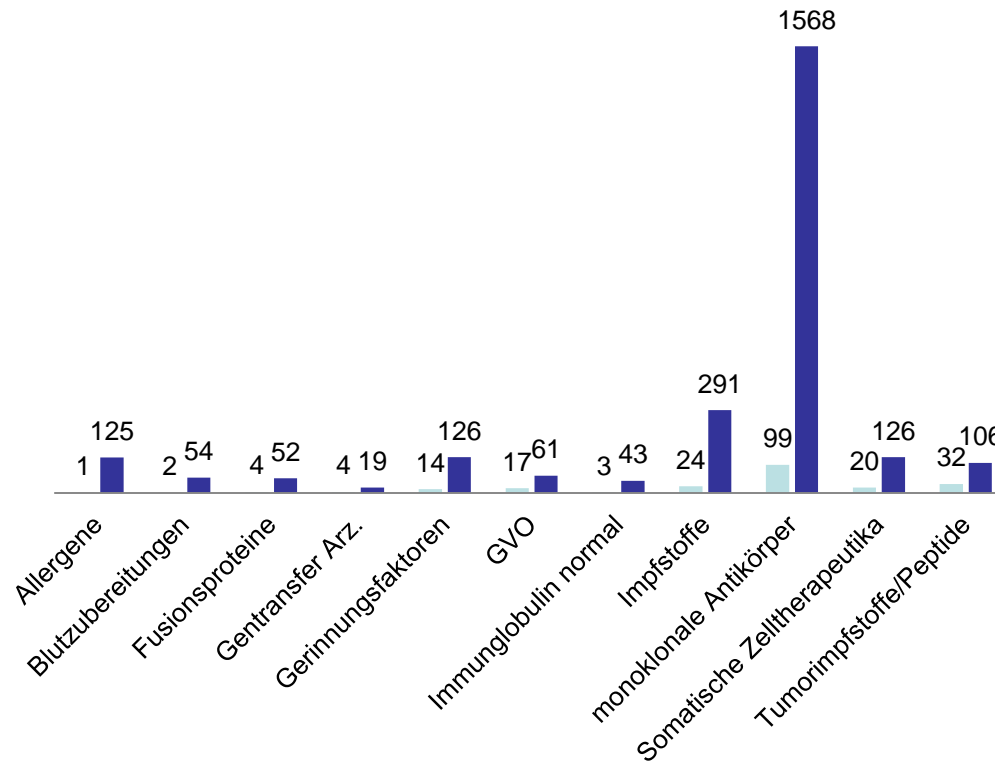


Struktur /Organisation der Bewertung der Anträge, Klinische Studien am PEI



Anträge für Klinische-Studien am PEI

Klinische Studien nach Produktklassen

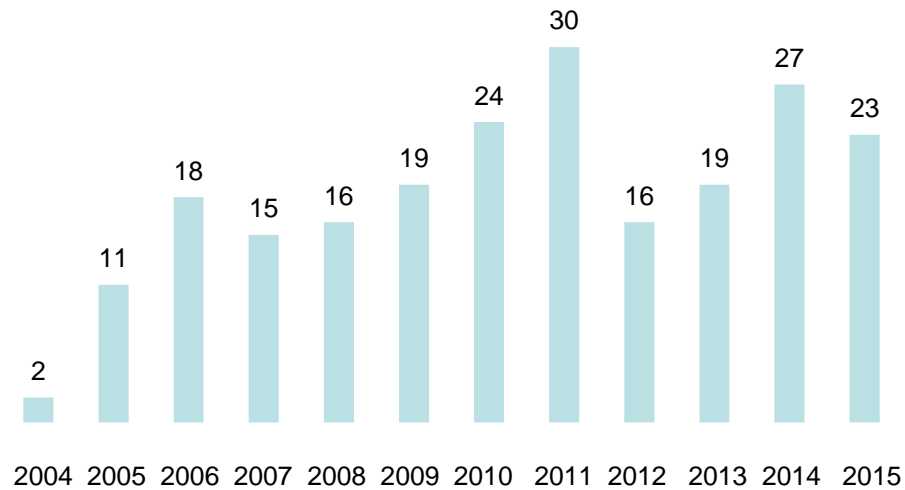


8/2004 - 11/2015



Studien zur Erstanwendung

FIM-Studien am PEI



8/2004 - 12/2008



Assessment

Bewertung durch einen **Assessor für Qualität und Präklinik**, einen **klinischen Assessor** des Fachgebiets und einem **Pharmakokinetik-Spezialisten** aus der Abteilung S

PEI-Expertengruppe



**Präsident (Vizepräsident),
Abteilungsleiter
Fachgebietsleiter
Referatsleiter S5
Qualitätsassessoren , klinische Assessoren,
Externe Experten**

**Evaluierung des Risikos → Definition von
möglichen unerwünschten Ereignissen**

Startdosis



TGN1412: Klinische Studie

Die First-in-man (FIM) wurde von der MHRA (GB) und dem PEI (DE) genehmigt und begann Mitte März 2006 in GB (monozentrische Studie)

Akute lebensgefährliche Nebenwirkungen in allen Probanden



"Risk mitigation guideline" - CHMP/SWP/28367/07



European Medicines Agency

London, 19 July 2007

Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-
HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS**



Überlegungen vor einer FIM-Studie

Arzneimittel mit hohem Risiko?

- Startdosis für die FIM-Studie
- Praktische klinische Konsequenzen



Evaluierung des Risikos

- Wirkungsweise?
 - neuartig?
 - Wechselwirkung mit einer Hauptschaltstelle des Immunsystems?
 - Gegen pleiotrope Zytokine gerichtet?

 - Art des Produktes?
 - Fc-engineered mAbs oder bi-spezifische Fragmente?
- Relevantes Tiermodell?



Relevantes Tiermodell

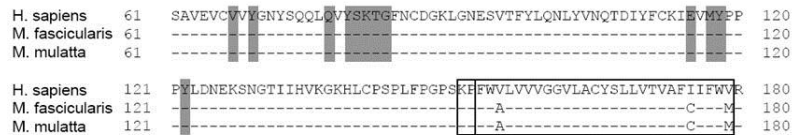


A **relevant species** is one in which the test material is pharmacologically active due to the expression of the receptor or an epitope (in case of monoclonal antibodies).

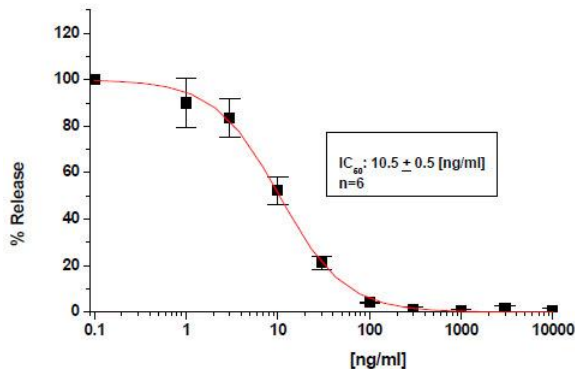
ICH S6

Relevantes Tiermodell

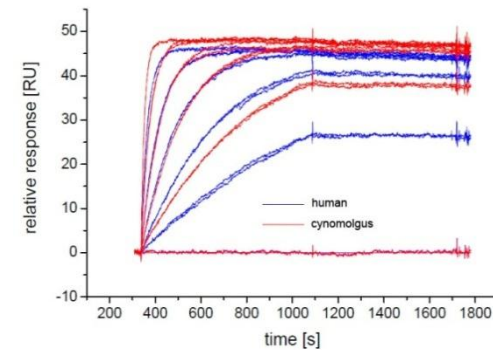
- Homologie in der Aminosäuresequenz



- Pharmakodynamische Aktivität
in vitro, in vivo



- Bindungsaffinität (ELISA, BiaCore)



Daten von nicht-relevanten Modellen werden nicht benötigt (ev. sogar irreführend)

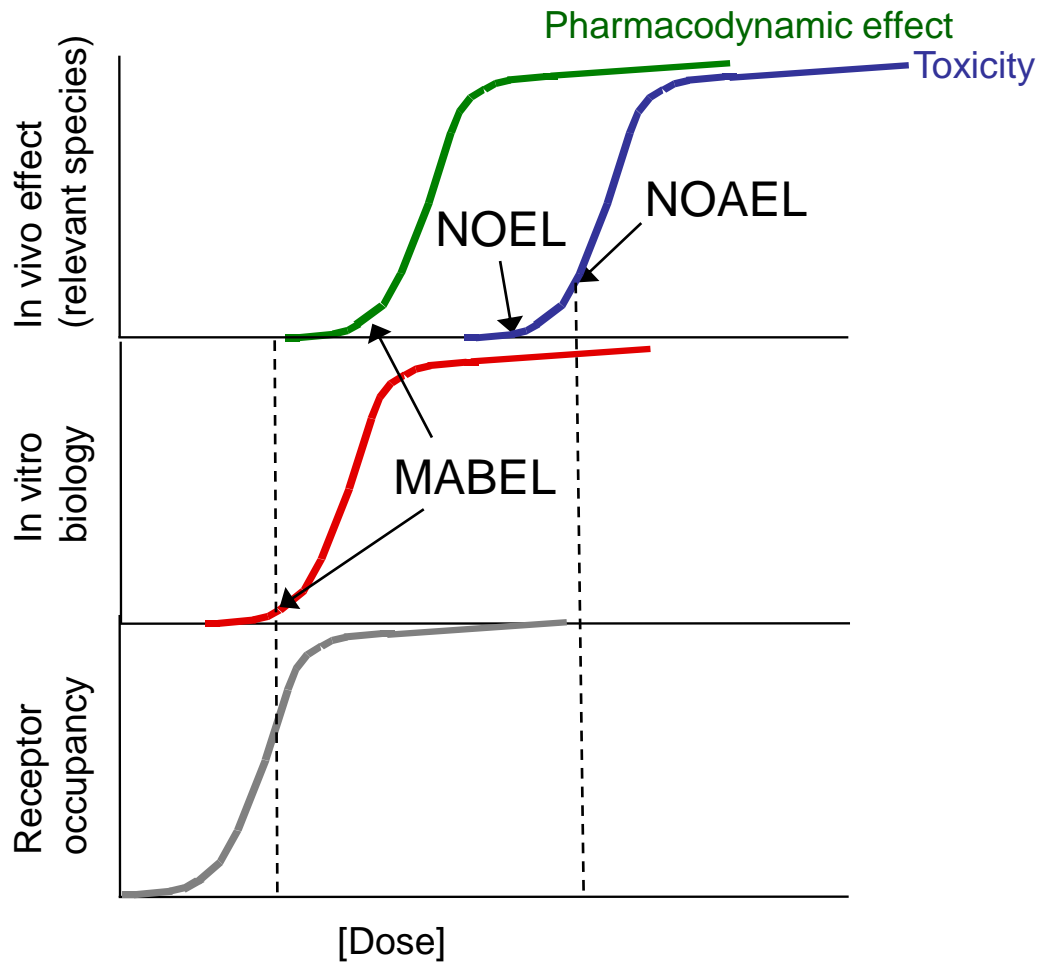


Berechnung der Startdosis

- MRSD: maximum recommended starting dose
- Klassischer Ansatz :
 - NOEL oder NOAEL in relevanter Spezies
 - umrechnen zum HED (human equivalent dose)
 - (korrigieren mit body surface area conversion factor)
 - Sicherheitsfaktor, gewöhnlich min. 10
- Für risikobehaftete Produkte :
 - MABEL (minimal anticipated biological response level)
 - Einbeziehung aller in vivo / in vitro Daten zur PK / PD



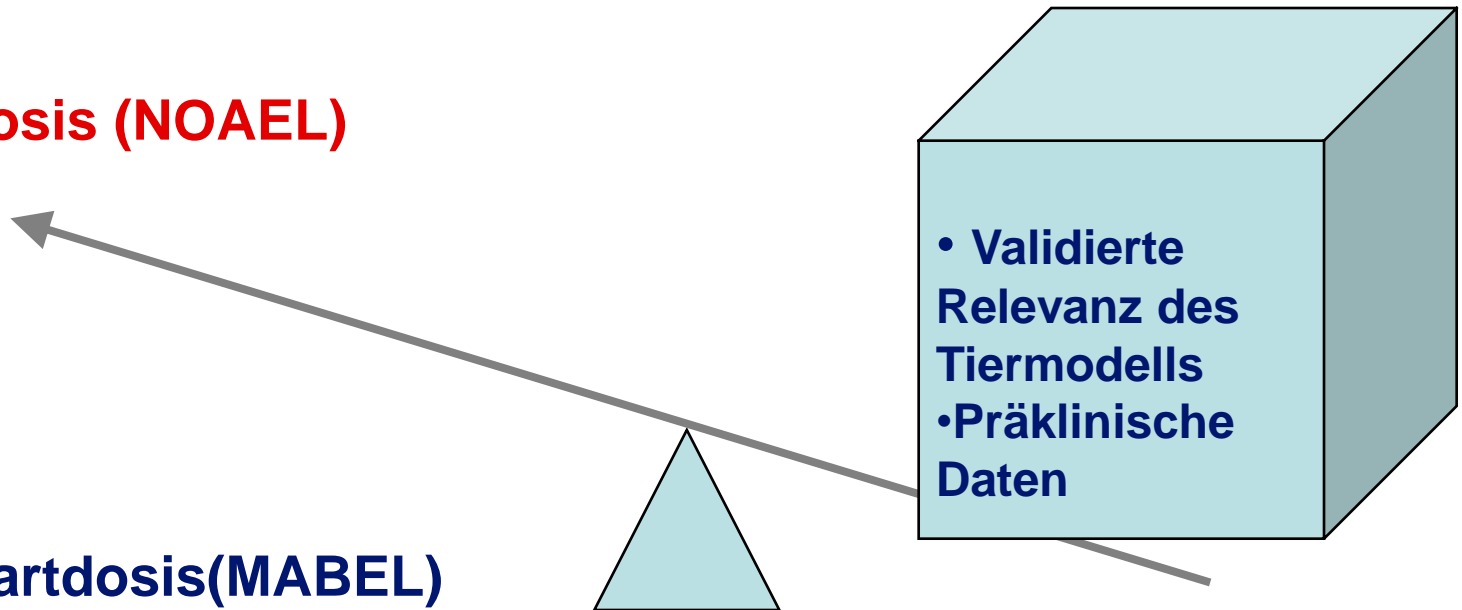
NOAEL vs. MABEL



Startdosis

Hohe Startdosis (NOAEL)

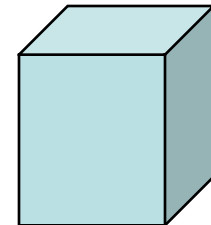
Niedrige Startdosis(MABEL)



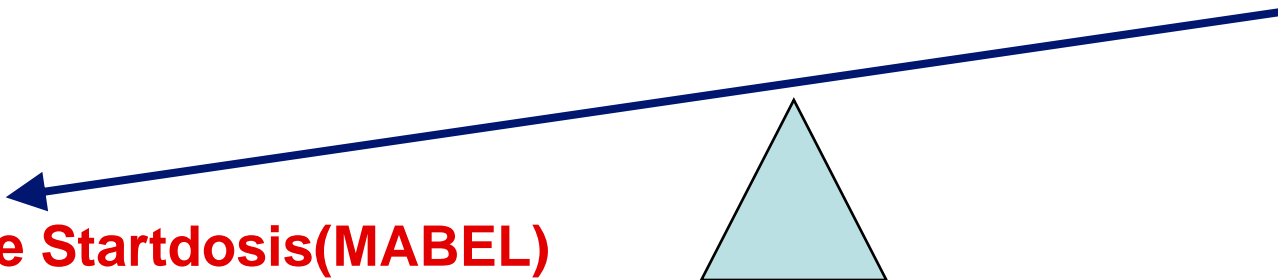
Startdosis

- Validierte Relevanz des Tiermodells
- Präklinische Daten

Hohe Startdosis (NOAEL)



Niedrige Startdosis (MABEL)



Klinische Umsetzung– Risikomanagement



Studiendesign: Patientenpopulation

- Gesunder Proband
- chronische, unheilbare Krankheit
progressiv?
- akute, lebensbedrohliche Krankheit



Studiendesign: Sicherheitsaspekte

- AE-Monitoring
theoretisch basierend auf PD und Beobachtungen aus dem Tiermodell
„AE of special interest“ sollten definiert werden
- Definition von genauen Stopp-Kriterien
 - für das Individuum
 - für die Studie
- Data Safety und Monitoring Board (DSMB)
 - klare Regeln und transparente Entscheidungsrichtlinien
 - unabhängig



Studienzentrum

- für FIM Studien : ein Zentrum bevorzugt
- Medizinisches Personal mit Expertise
- Verfügbarkeit einer Intensivstation
- Auf bestimmte Situationen vorbereitet
(Medikamente , Vorgehensweisen bei AEs definiert)



Studiendesign –Vorsichtsmaßnahmen

- Studien mit „High risk“Produkten – stationäre Aufnahme
- IV Infusion über einen verlängerten Zeitraum
- „real time“ Labormonitoring
- **Einschluss vom nächsten Probanden/Patienten nach Wartezeit (48h bis zu1 Woche)**
- Nächste Kohorte nach DSMB
- engmaschiges Follow-up
- Follow-up wenigstens 5 Halbwertszeiten





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!