

由患者需求和当代科学所推动的 桥接试验策略

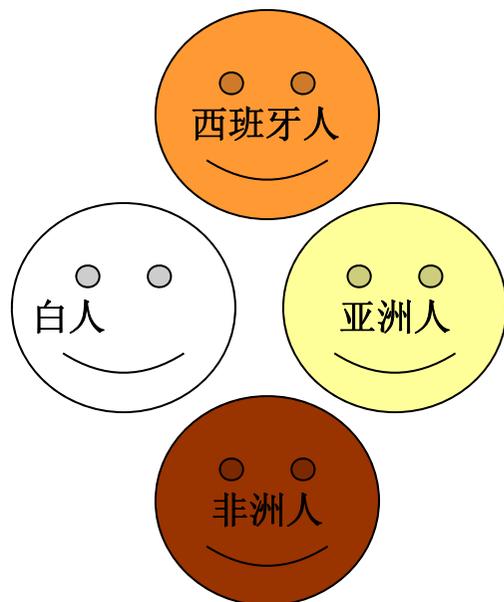
Bob Powell, 药学博士
科学顾问
罗氏上海
john.powell@roche.com

我所见到的“有种族差异药物的开发和批准范例”

- 在全球开发计划或批准指南中各地区间的疾病差异未被充分地考虑
- 大量的**PK,PD,疗效&安全性**等变量的种族差异使常规的开发计划变得困难
- 如果人们接受了这些想法，在如何开发和批准药物上将发生根本的变化

疾病

- 机理
- 病理生理
- 发病率 & 死亡率



人种 (黑人, 亚洲人, 白人) & 种族
(西班牙人)

药物

药代动力学 (PK)

- 吸收
- 分布
- 代谢
- 排泄

药效动力学 (PD)

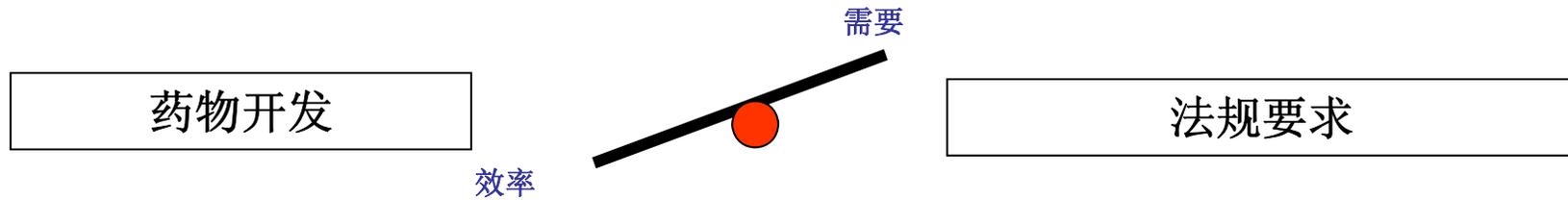
- 靶目标机理
- 靶外机理
- 受体
- 生物标记物
 - 与机理有关
 - 与结果有关



国家(如, 中国): 人种 & 种族混杂、文化、
经济、环境

- 人种、种族&民族能产生疾病和药物PK & PD的不同
- 与人种&种族有关的科学变量
- 与民族(如, 法国人)或地区(欧盟)相关的临床试验结果
- 被代表他们病人的国家和地区批准的药物

寻找正确的平衡 (本地 对照 全球)



1-3 期开发

- 在每个国家重复的效率低和花费贵
- 研究质量满足最低可接受的全球标准(GCP, GLP)

NDA 批准的国家法规要求

- 需要在国家内的多少经验?
- 日本或中国患者~ 亚洲患者?
- 有无需要修订 **ICH5** 或起草全球开发指南?
- 在全球药品开发领域要求更早的对话
- 鼓励模拟驱动计划(如, 试验设计)

制药公司

- 基于已知的差异制定全球开发计划
- 在药物开发中实行实施一模拟一确认的循环以解释影响疾病、药代动力学和药效动力学的全球差异

提纲

- 桥接的需求
- 桥接潜在的问题
- 国际&本地的桥接指南
 - ICH-5
 - 日本
 - 中国
 - 美国
- 目前的假设是否正确？
- 全球药物开发的新探索
- 情形

对开发方&法规制定方关于国家-人种差异的主要问题?

- 疾病

- 疾病是否相同(如, 机理、病因、进展, 发病率&死亡率) ?
- 医疗实践是否相同(如, 诊断标准)?
- 疾病严重程度是否相同?
- 共患病和NDA 患者样本中是否不同?

- 药理学(疗效-安全性)

- 剂量-效应(PK-PD)关系相对于疗效和安全性是否相同?
- 生物标记物和疗效-安全性的联系在一个国家或人种中和另一个国家或人种中是否一样?

- 收益-风险

- 在不同人种中认识到的收益和风险是否相同?

问题

- 法规要求的程序化,例如对所有疾病和药物种类指定一个PK 试验和固定患者数的3期临床试验
- 在不同国家间有越来越多关于疾病差异的证据
- 有效的全球药品开发战略平衡本地病人需要和全球发展的花费
- 国家之间合作的机会

国际& 本地桥接指南

- **ICH5** (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA481.pdf>)
 - 前提. ‘在新的地区没必要重复整个药物开发计划,而是打算推荐接受国外的临床数据作为全部或部分支持在一个新的地区批准一项申请.’
 - ‘完整成套数据中的国外临床数据的可接受度取决于是否外推到新地区的人群.’
 - 重点: 药代动力学、药效动力学、剂量效应关系、疗效、安全性和临床试验标准.
 - 很少提及疾病除了因为它有关于
 - 评估治疗有效性的终点
 - 在新地区可被接受的医学和诊断定义
 - 推荐. 修订 ICH5 以使其能评估
 - (若有) 任何疾病的差异, (若有) 任何的临床意义
 - 如果疾病差异被认为有临床意义, 如何管理药物开发

国际&本地的桥接指南 (在其它地方首次批准的情形)

- 日本

- 桥接经验 (Clin Pharm Ther 87:362, 2010)

- 在2006年,连续的开发策略比平行开发策略使药物批准滞后2.5年(与美国相比)

- 90年代后期ICHE5 指南在日本的实施使药物批准滞后2.5年(Drug Info J 43:3, 2009)

- » 只需要日本人,而非亚洲病人

- » 每个开发阶段都需要日本病人

- 2003-7年间31.2% 在日本批准的新药(n=41)剂量更低(与美国和欧盟相比)

- 全球临床试验推荐2007

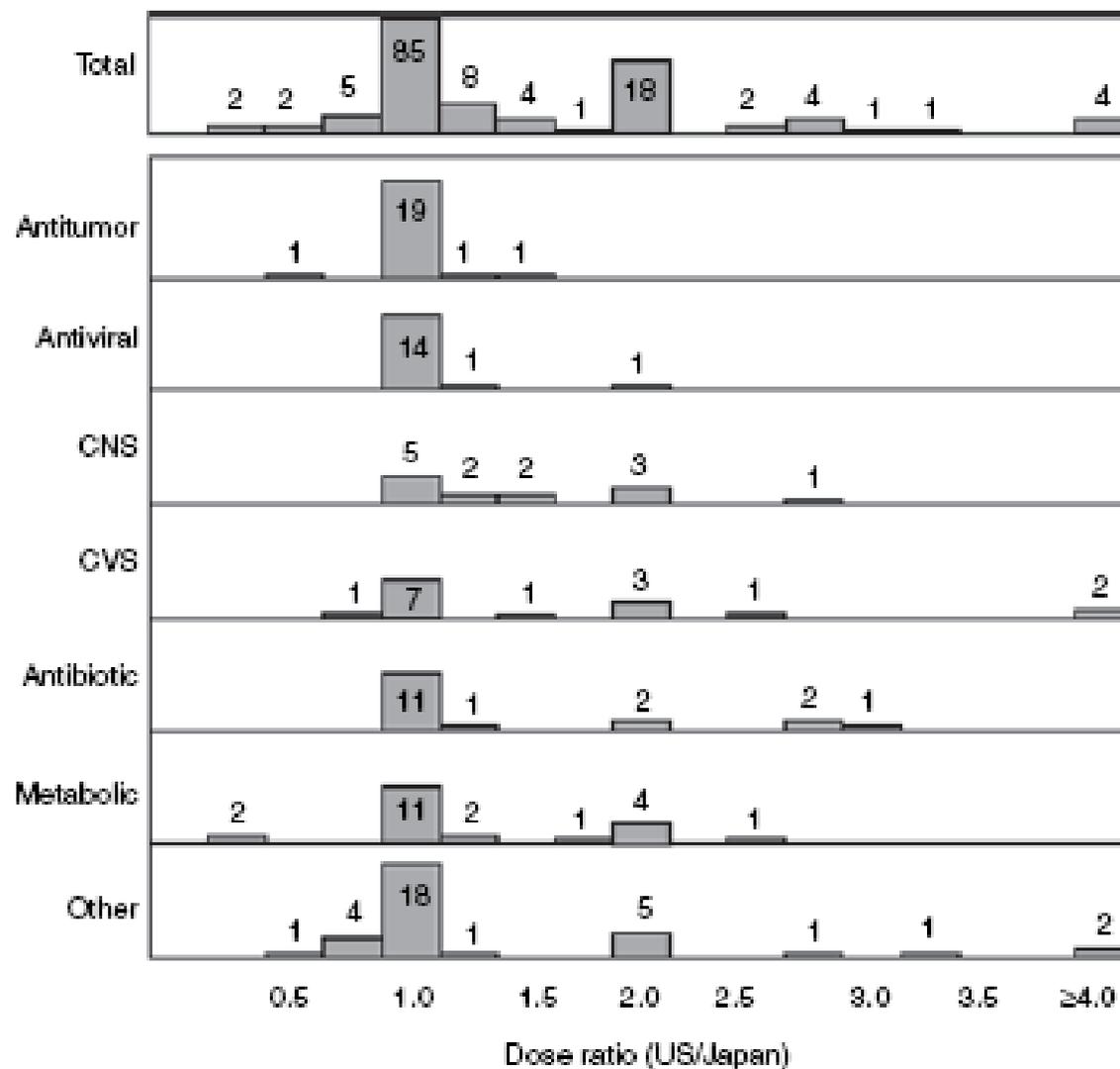
- (<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/0928010-e.pdf>)

- 定义: ‘一个目标在全世界范围开发和批准的新药的临床试验,由多个国家、地区和医疗机构参与一个临床试验并按照共同的临床试验方案同时进行。’

- 推荐日本人参与剂量发现的研究。

- 日本病人数占总病例数的15-20%

日本已被批准 (2001-7, N=137) 药物 剂量比率 (美国/日本)



国际& 本地桥接指南 (其它地方首次批准的情形)

- 日本
- 中国
 - PK 试验-大陆
 - ≥ 100 对中国患者-大陆
- 美国
 - 以每个个案为基础 并配合CDER 部门
 - 当所有数据都来自国外时要考虑
 - 指导原则, $\geq 25\%$ 美国病人主要参考我的建议

按地区的身高

(按男性递减cm)

	男性(cm)	女性 (cm)
荷兰	185	169
瑞典	180	167
芬兰	178	165
德国	178	165
美国	178	164
日本	171	159
香港	170	159
墨西哥	167	155
中国	165	155
菲律宾	164	152

差异的证据 慢性乙型肝炎

标准	美国, 欧盟	亚洲
传播	成人 > 围产期	围产期 ≥ 成人
病毒基因型-(主要的)	A	B,C
HIV 合并感染	5-10%	20-30%
肝硬化风险		较低
肝细胞癌风险		较高
不同基因型用 干扰素 alpha 2b 治疗达到 HbeAg & HbsAg 血清 转换	A>B>C>D	

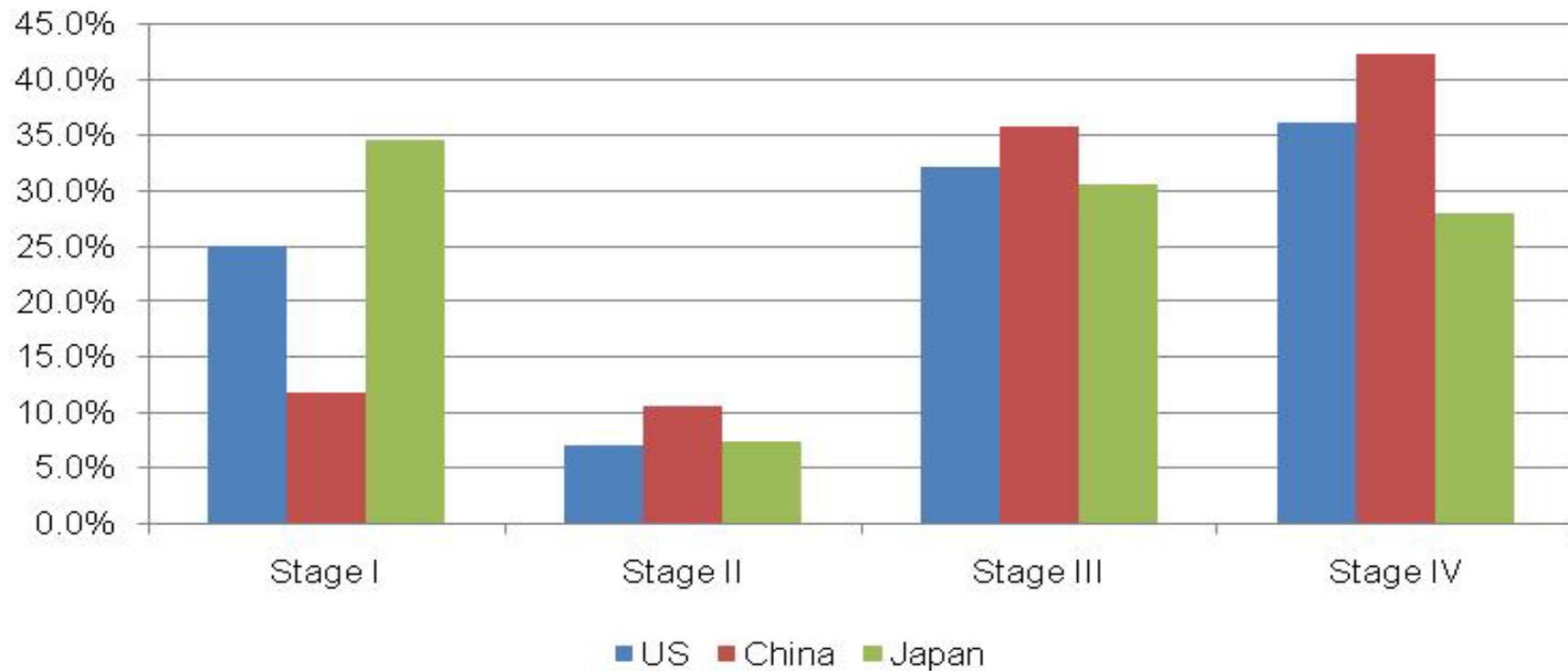
差异证据

肺癌

	西方人	亚洲人
疗效 -非小细胞肺癌 NSCLC <ul style="list-style-type: none"> • EGFR 变异 <ul style="list-style-type: none"> -所有病人 7% -腺癌 13% -非吸烟者 35% • 疗效应答 <ul style="list-style-type: none"> -厄罗替尼 Erlotinib 10% -吉非替尼 Gefitinib 5.5 mo MST* 		<ul style="list-style-type: none"> 31% 47% 56% 28% 9.5 mo MST*
毒性 (3-4级) <ul style="list-style-type: none"> -卡铂 + 紫杉醇 <ul style="list-style-type: none"> • 中性粒细胞减少症 6-65% • 发热型中性粒细胞减少症 0-4% -顺铂 + 长春瑞滨 <ul style="list-style-type: none"> • 中性粒细胞减少症 37-83% • 发热型中性粒细胞减少症 1-22% 		<ul style="list-style-type: none"> 88% 16% 88% 18%

★ 中位生存时间

Evidence for Differences Lung Cancer Stage



Data from Draco Epidemiology Study,
2008

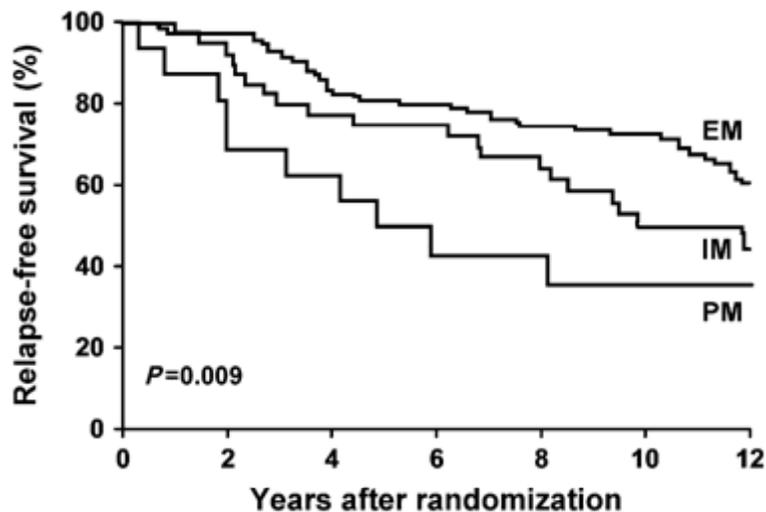
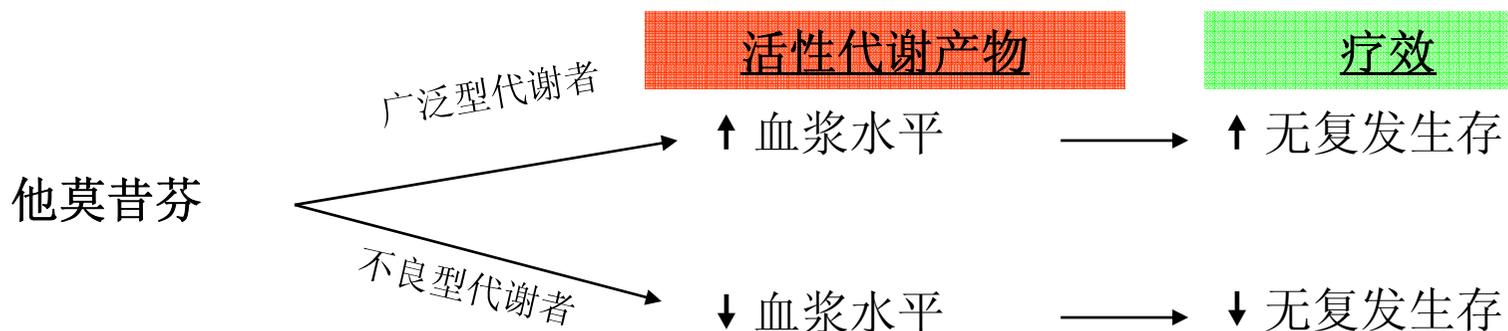
差异证据

乳腺癌

	西方人	亚洲人
发病率	101/10 ⁵	60/10 ⁵ and ↑
人口统计学资料	绝经后>绝经前	绝经前>绝经后
受体状态(雌激素, 孕酮, p53, HER-2/ <i>neu</i>)	相似	相似, ↑ HER-2/ <i>neu</i>
预测后	73% 5 年生存率	取决于不同信息来源: 5 年生存率为58-84%. 后期 dx → ↓ 生存率

他莫昔芬用于乳腺癌

他莫昔芬适用于雌激素(+) 乳腺癌患者,以预防术后复发



EM- 广泛型代谢者

IM- 中间型代谢者

PM- 不良型代谢者

- 15-21% 白人
- ~ 57% 亚洲人
- 20-34% 非洲-非洲美洲人

饮食、锻炼& 生活方式

比较日裔美国人和日本本土人

30 年纵向研究健康者& 2型糖尿病患者 ~ 目前或原先的广岛人

	日裔美国人	日本人
饮食 & 锻炼	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 复合碳水化合物 • ↑ 动物脂肪 • ↓ 锻炼 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ 复合碳水化合物 • ↓ 动物脂肪 • ↑ 锻炼
40 岁时糖尿病诊断 (1978-88)	<ul style="list-style-type: none"> • 18.9% Hawaii (n=873) • 13.7% LA (n=1175) 	6.2% (n=2510)
生化学指标(血清)	<ul style="list-style-type: none"> • 胆固醇2x • 甘油三酯 1.5 x • ↑ 空腹葡萄糖 	
缺血性心脏病死亡率	44% (n= 2551)	12.3% (n=9737)

差异的证据

2 型糖尿病

	亚洲人相对于白人
人口统计学	<ul style="list-style-type: none">• 更年轻• 发病率较低但增长迅速
身体	<ul style="list-style-type: none">• 按BMI 评估正常到<超重• 在较低BMI 时糖尿病风险增加• 在同样BMI 时较欧洲人有较多的内脏脂肪
并发症	终末期肾病 & 中风更为常见
遗传学	无明显的不同
药物应答	无已知的不同

疾病总结

- 存在明显的疾病差异
- 所有的差异需要判断有否临床意义
- 许多疾病未在亚洲人相对于美国和欧洲人
终进行充分的研究
- 亚洲政府-学术机构的机会

药代动力学

种族差异

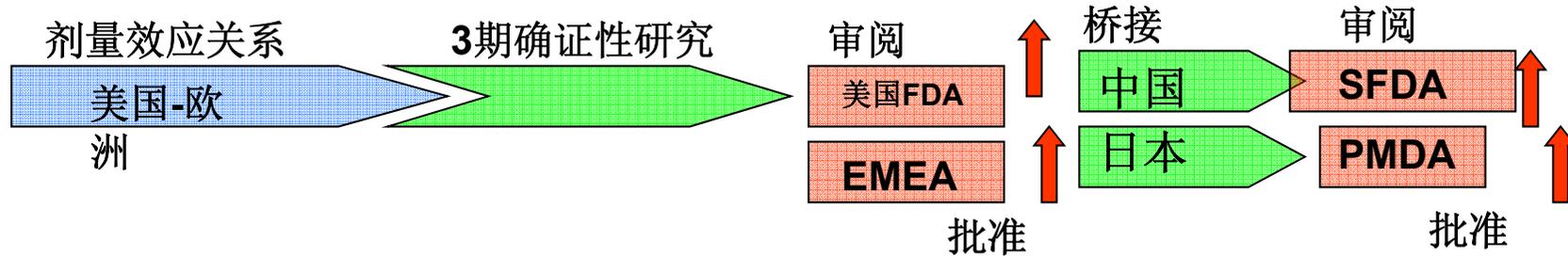
- 吸收
 - 被动吸收: 无差异
 - 主动吸收(转运蛋白): 有可能
- 代谢
 - 1 期: >300 不同酶的等位基因。种族差异。有一些临床意义的差异。
 - 2期: >13 不同酶的等位基因, 有差异。
- 分布 & 排泄
 - 被动吸收: 无差异
 - 主动吸收(转运蛋白): 有可能
- 人体药代动力学
 - 反映主动吸收过程的差异
 - 试验样本数较小N~12
 - 对患者选择、样本数和设计没有指南
 - 没有纳入药物开发决定过程中, 对给药剂量没有预测性

目前的问题所在

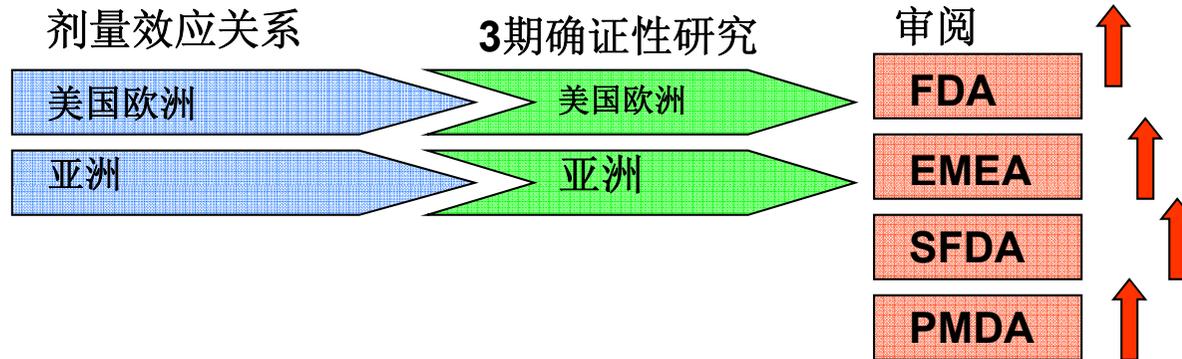
- 目前的桥接方法过于简单，不能指导在桥接试验的人群中的药物使用和给药
- 影响疗效和安全性的可能变量太多和太复杂，不能有效地制定开发计划和试验设计
- 法规部门担心疾病的差异，但几无指南
- 所以，该做些什么？

开发-注册情形分析

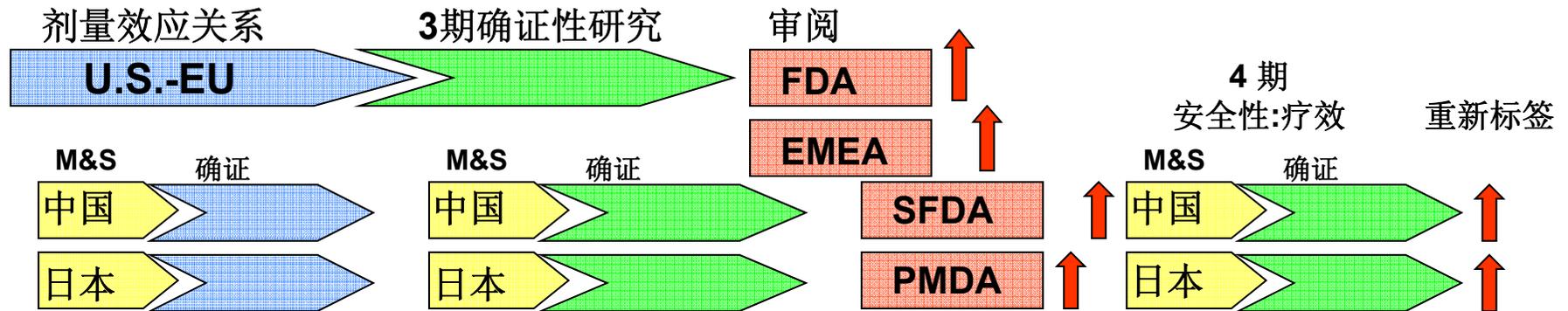
1. 连续的: 在其它地方先批准, 本地做桥接试验



2. 平行的: 全球开发计划& 3期试验, 同时批准



3. 建模 & 模拟 (M&S)-基于确证性研究



情形比较

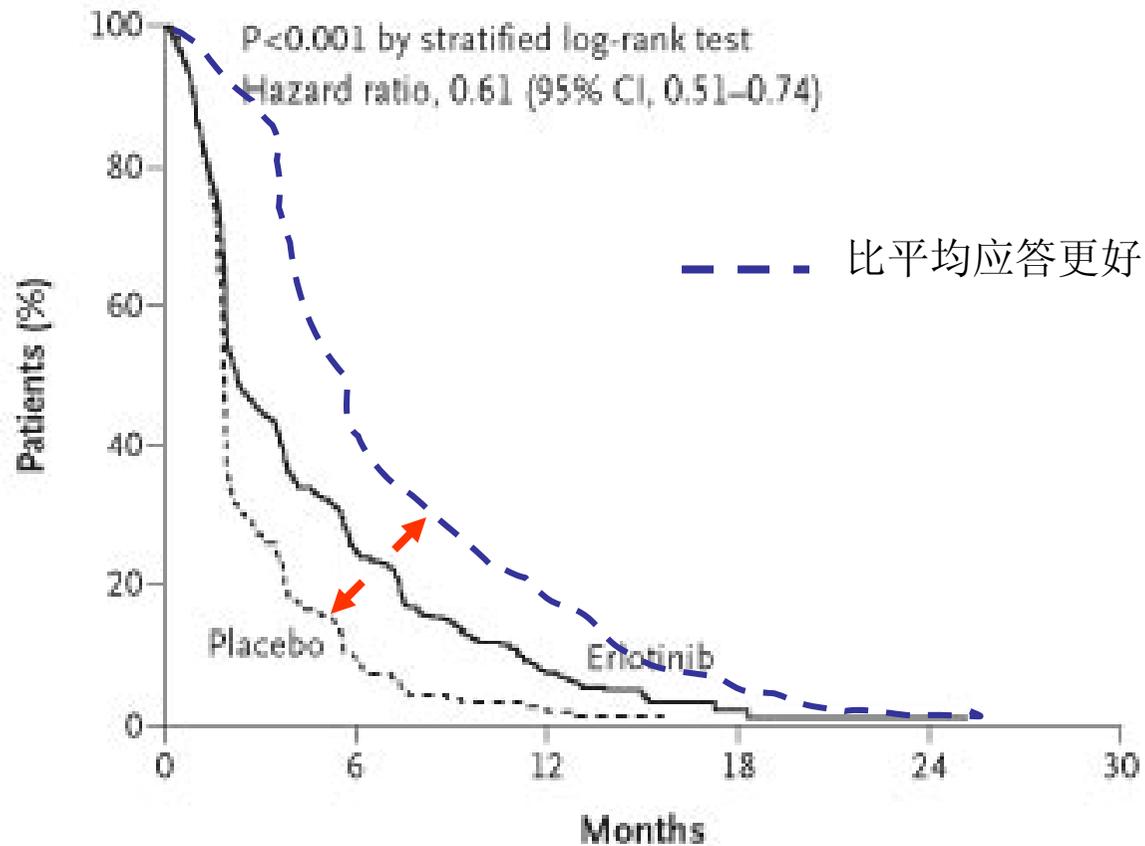
	1. 连续的	2. 平行的	3. 模拟-确证
上市时间	4-5 年，比情形2 要长	最快	0.5-1 年，★长于 情形 2.
费用	\$\$	\$\$\$\$\$	\$\$\$★
剂量效应关系	差	好	最好
疗效	差	好	最好
安全性	差	好	最好
法规的改变?	否	是	是

★ 能节省时间和费用

例子

亚洲人NSCLC中药物应答比平均更好(↑) 还是更坏(↓)

Progression-free Survival



建模 & 模拟

- 模型

- 疾病 和主要疾病终点的机理或经验关系
- 药理学: 事先已知的剂量效应 (PK-PD) 和生物标记物、中间或主要终点 (1, 2期) 的关系
- 亚洲人 显型 & 基因型(疾病, ADME, PD)
- 已有关于疾病 & 药物分类知识(出版物, NDA 评审)
 - 基线
 - 脱落

- 模拟

- 亚洲的2, 3, 4期临床试验设计

非小细胞非癌模型(Yaning Wang et al)

- 用4项NSCLC注册试验数据来建立在治疗期间与生存率有关系的风险因子和肿瘤大小的模型
- 理由:帮助关于试验设计和治疗效应的药物开发决定 (试验失败率较高)
- 注册试验: bevacizumab, docetaxel, erlotinib, pemetrexed
- 患者数: 总共3,398 ; 2,445 有基线值 & 处方后8周数据
- 完整模型

$$\log(T) = \alpha_0 + \alpha_1 \times ECOG + \alpha_2 \times (Baseline - 8.5) + \alpha_3 \times PTR_{wk8} + \varepsilon_{TD}$$

T = 到死亡的时间 (天)

α_0 = 截距

$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ = ECOG的斜率

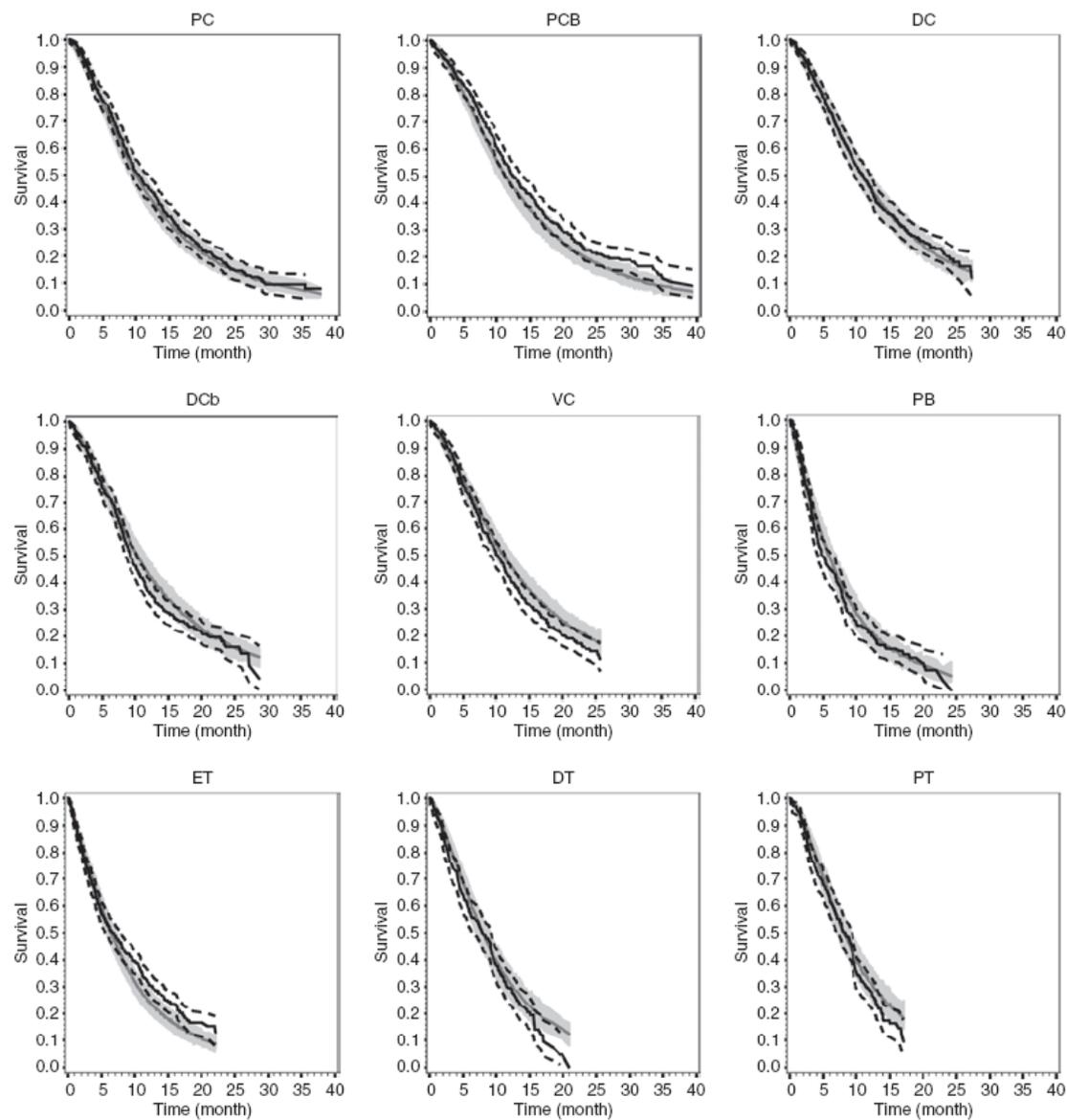
ECOG = 东方肿瘤合作组评分

PTR_{wk8} = 自基线起肿瘤缩小%

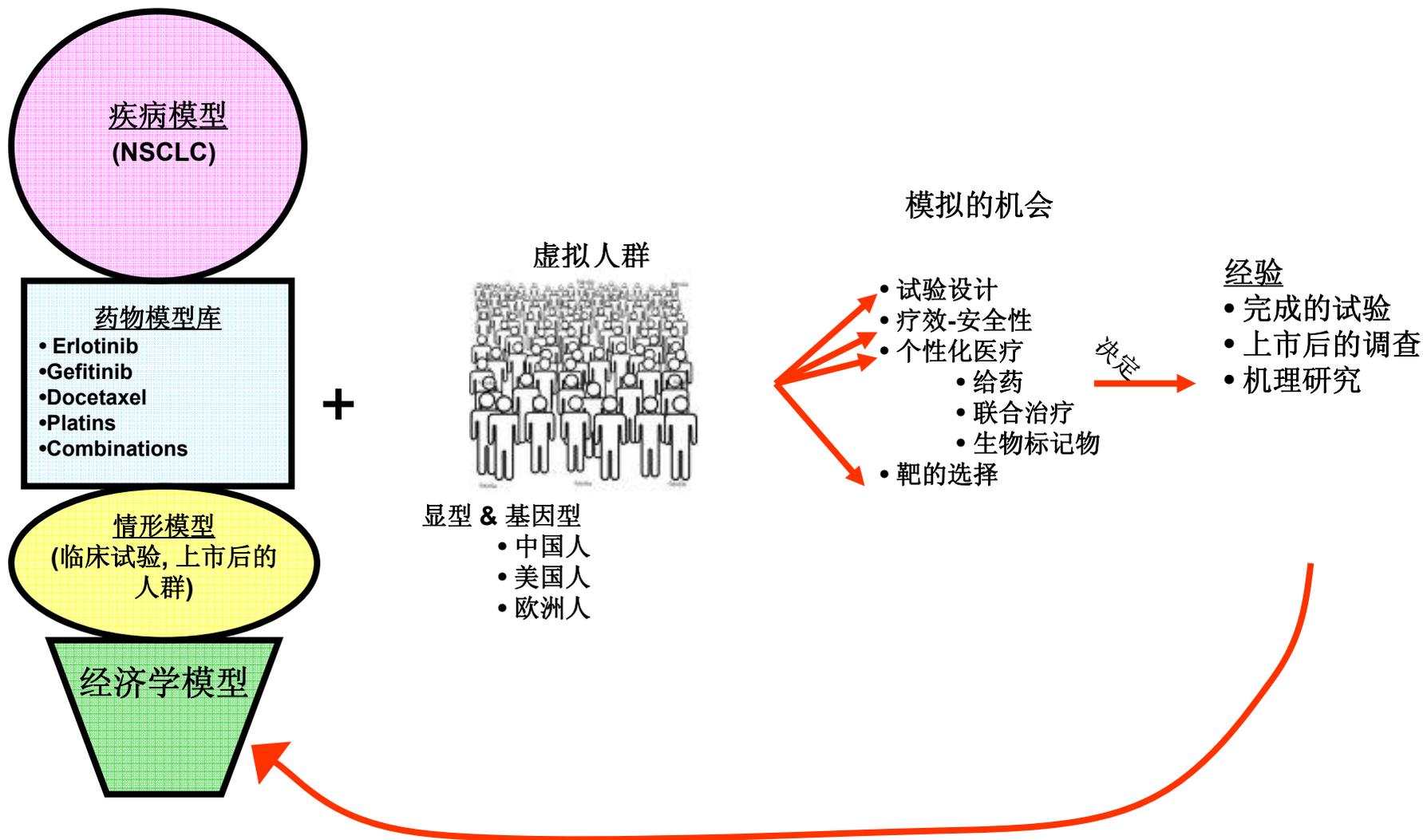
ε_{TD} = 残差

预测的NSCLC病人生存曲线 vs 观察值

(实线 & 断点黑线: 生存 & 95% CI: 灰线 & 阴影部分: 预测值)



在亚洲基于模型的非小细胞肺癌的开发



步骤 ↑ 地区药品发展质量

制药行业

1. 决定是否需要重新修订如**ICH5**（或其他），以应对不同地区的疾病差异
2. 如有必要，针对不同种族和地区差异，创立全球疾病评估系统
3. 针对突出的疾病, **PK-ADME, & PD**, 创立全球发展计划
4. 根据临床、监察和商业特性，推荐适合的地区发展计划

地区监管机构

1. 决定是否需要重新修订如**ICH5**（或其他），以应对不同地区的疾病差异
2. 决定本地经验和原则用于
 - 何时制定公司的发展战略
 - 愿意去接受模拟试验来验证计划
 - 剂量-反应战略
 - 证实第**3**阶段的战略
 - 愿意用第**4**阶段承诺来取得效果
3. 决定是否要通过不同地区国家间的合做 来获取**1+1**大于**2**的效果？

推荐

- 疾病种族差异研究：(病因、流行病 和治疗),政府
- 需要公开会议：关于全球开发策略& 法规的一致性
- **In silico** 示范项目：选择一种疾病& 治疗靶标，开发疾病-药物模型& 虚拟病人-种族人群。政府、工业和学术机构
- 修改法规政策：逐步地
- 国际透明度：在促进同步开发的法规决定
- 修改药物开发实践：从0期开始

Backups

我的假设

- 我不知道在亚洲和美国欧洲间哪些疾病实际上一样或明显不同的程度
- 文献可能在显示差异上有偏倚
- 即使当差异存在，它们在临床上是否有意义？
- 我正探索测试这些差异的方法并寻找对这方面有好奇性的人

Scenario Planning for Development

(front-loading knowledge & planning)

- Pre-IND
 - Critical disease review relative to dose-response, efficacy & safety linked to Phase 1-3 development plan
 - Customize international plan according to ethnic and country-regional differences in disease, demographics, values & practices
 - No disease difference. Verify & confirm with regulators early
 - Differences in disease &/or demographics, then simulate & confirm

Scenario Planning for Development

(front-loading knowledge & planning)

- Phase 1
 - Conduct single dose-multiple dose PK-PD
 - No ethnic study until full scale development decision
 - Design phase 2 a&b trials with disease modeling & trial simulation
- Phase 2
 - **2a.** PK-PD driven if possible
 - End of phase 2a meeting with regulators. Simulate 2b-3 designs
 - **2b.** Adaptive design if possible. Seamless to 3?
 - **Ethnicity.** Conduct PK-PD driven comparative study to set dosing in Global Phase 3 trial. Patients from target countries (Asians from Asia)
 - Simulate Phase 3 global design

Scenario Planning for Development

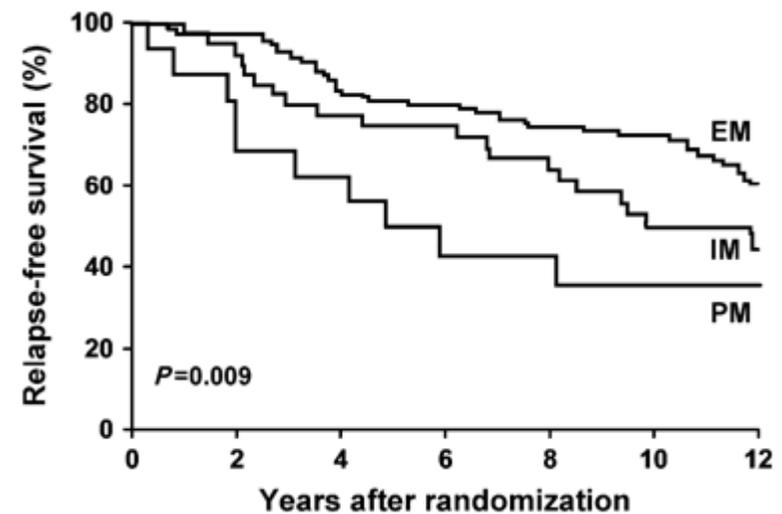
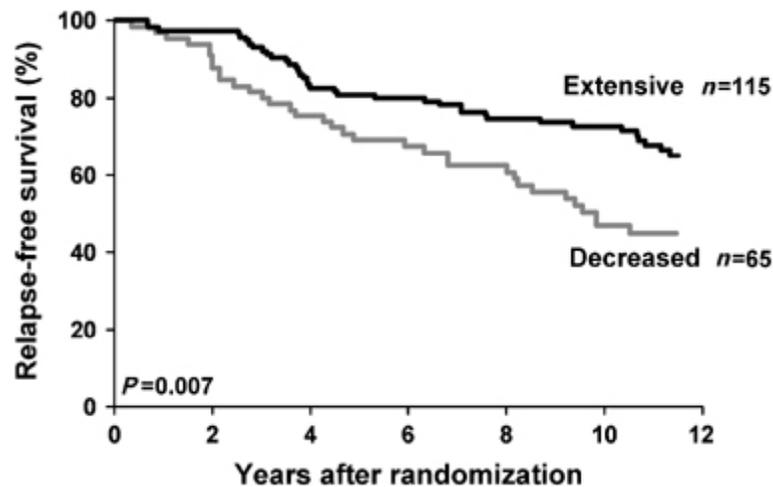
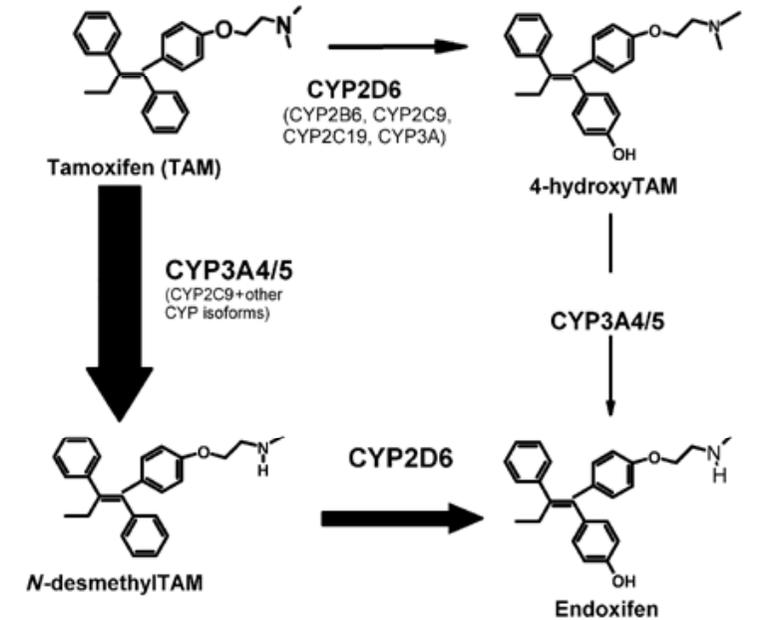
(front-loading knowledge & planning)

- Phase 3 trial recommendation
 - One trial designed to optimize finding efficacy & minimize uncertainty (e.g., enrichment, fewer sites)
 - One global trial designed to find efficacy & safety in global population
- Phase 4 (view as continuum from 1-3 r&d driven)
 - Confirm safety in passive + structured surveillance studies
 - Confirm efficacy in local patients with varying disease severity, age and other factors that makes sense

A New International Drug Development Strategy

- 1. Is the disease likely to be different in the to be bridged population?**
 - a) Government-academia.**
 - I. Conduct pathogenesis & disease progression studies including contemporary genotype-phenotype techniques
 - II. Develop and maintain key disease models
 - III. Develop virtual patient population based on this information
 - b) Company. Prepare comparative ethnic disease review pre-IND. Include likely significant differences in Phase 2-3 & 4 global plan. Power studies and employ inclusion-exclusion criteria based on this information**
- 2. Is dose-response the same relative to efficacy and safety from one country or ethnic group to another? Company will**
 - a) Simulate studies based on preclinical drug-biomarker relationship for**
 - I. Single dose or short-term PK-PD trial in bridged and primary population sample
 - II. Phase 2a & b trial designs
 - b) Use results of each in subsequent trials**
- 3. Are efficacy and safety the same in Phase 3 trial populations? Company will**
 - 1. Simulate Phase 3 trial designs during phase 1-2 based on disease model, drug model and clinical trial data models and desired product profile**
 - 2. Discuss simulations with regulators at End of Phase 2a type meeting. Agree design.**
 - 3. Conduct two different phase 3 trials or one trial with subsets based on simulation results**
- 4. Post-market continue development for additional patient subgroups (e.g., disease severity) and potential safety signals again based on simulation driven decisions**

Tamoxifen in Breast Cancer



The Need

- **Efficacy**
 - Quantitatively describe efficacy in terms of patient benefits relative to patient characteristics and dose
 - Individuals. Know who is most likely to respond
- **Safety**
 - Identify and quantitatively describe common and rare risks related to patient characteristics and dose.
 - Individuals. Know who is likely to be at risk and how to decrease it
- **Dosing regimen**
 - Justify based on a thorough understanding of benefit and risk for patient populations and individuals
- **Labeling**
 - Capture the above information in a manner that helps clinicians and patients make optimal therapeutic decisions
- **Cost**
 - Avoid unnecessary duplication in drug development due to high expense
- **Time**
 - Useful drugs should be available as quickly as possible for patients in need

Bridging Definition

- **Definitions (ICH5):**

- **Bridging Study.** ‘is defined as a supplemental study performed in the new region to provide pharmacodynamic or clinical data on efficacy, safety, dosage and dose regimen in the new region that will allow extrapolation of the foreign clinical data to the new region. Such studies could include additional pharmacokinetic information.’
- **Bridging Data Package.** ‘Selected information from the Complete Clinical Data Package that is relevant to the population of the new region, including pharmacokinetic data, and any preliminary pharmacodynamic and dose-response data and, if needed, supplemental data obtained from a bridging study in the new region that will allow extrapolation of the foreign safety and efficacy data to the population of the new region.’

Drug Metabolism

Enzymes & Mutant alleles (large N)
Significant Ethnic Differences

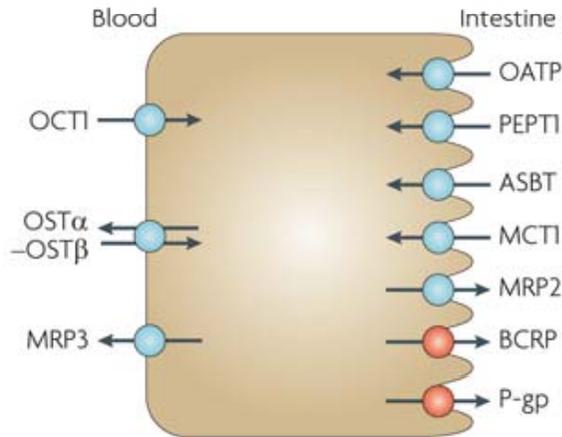
	Allele Number	Asian relative Caucasian	Drug example
Phase 1			
CYP1A1	>15	?	R-warfarin
CYP2B6	11	?	Bupropion
CYP2C8	20	Differences	Paclitaxel
CYP2C9	38	↑ PM	Warfarin, rosuvastatin
CYP2C19	8	↑ PM	Mephenytoin, diazepam
CYP2D6	75	↑ PM	Codeine, tamoxifen
CYP3A4	≥40	?	Irinotecan, gefitinib
CYP3A5	26	?	Nifedipine, tacrolimus
DPD	39	Differences	5-fluorouracil
TPMT	29	Small differences	6-mercaptopurine
Phase 2			
GST	13	Differences	Adriamycin, BCNU
UGT (5 subtypes)	multiple alleles	Differences	Irinotecan, morphine

Importance depends on fractional clearance & therapeutic index

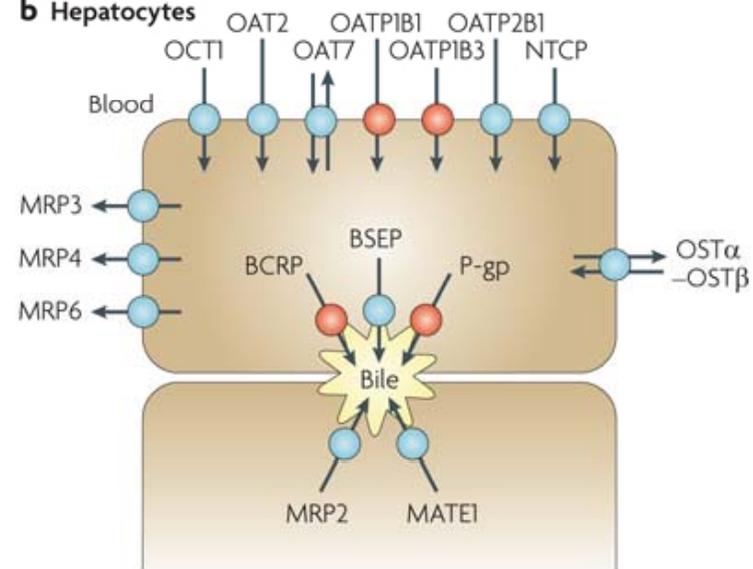
Transporters in Drug Absorption and Distribution

- 19 Known & growing
- Genetically controlled and ethnic differences

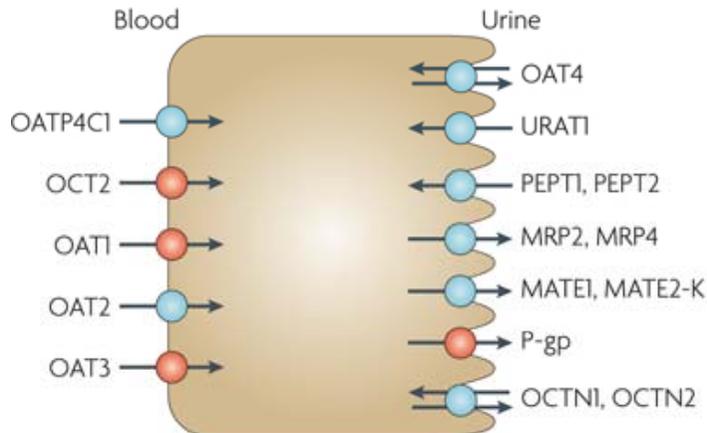
a Intestinal epithelia



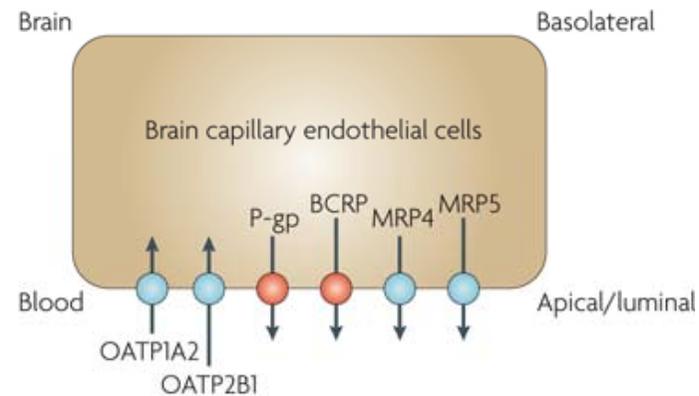
b Hepatocytes



c Kidney proximal tubules



d Blood-brain barrier



Selected Transporter Drug-Drug Interactions

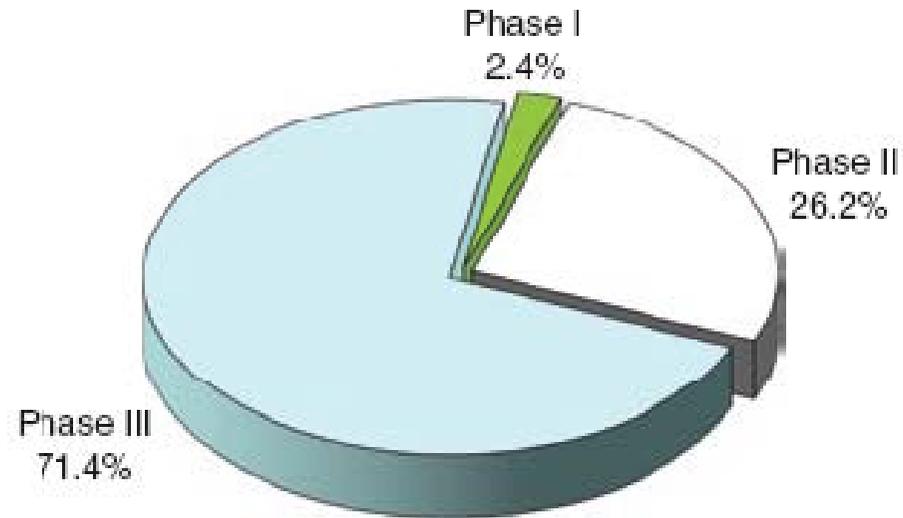
Implicated transporter*	Interacting drug	Affected drug	Clinical pharmacokinetic impact on affected drug [‡]
Organic anion transporting polypeptides	Cyclosporine	Pravastatin	AUC ↑890% and C _{max} ↑678% ^{102,204}
	Cyclosporine	Rosuvastatin	AUC ↑610% ²⁰⁵
	Cyclosporine	Pitavastatin	AUC ↑360% and C _{max} ↑560% ²⁰⁶
	Rifampicin (single dose)	Glyburide	AUC ↑125% ²⁰⁷
	Rifampicin (single dose)	Bosentan	C _{trough} ↑500% ²⁰⁸
	Lopinavir/ritonavir	Bosentan	Day 4: C _{trough} ↑4,700% ²⁰⁸ ; day 10: C _{trough} ↑400% ²⁰⁸
	Lopinavir/ritonavir	Rosuvastatin	AUC ↑107% and C _{max} ↑365% ²⁰⁹
Organic anion transporters	Probenecid	Cidofovir	CL _r ↓32% ^{210,211}
	Probenecid	Furosemide	CL _r ↓66% ²¹⁰
	Probenecid	Acyclovir	CL _r ↓32% and AUC ↑40% ^{210,212}
Organic cation transporters	Cimetidine	Metformin	AUC ↑50% and CL _r ↓27% ^{213,214}
	Cimetidine	Pindolol	CL _r ↓~34% ²¹⁵
	Cimetidine	Varenicline	AUC ↑29% ²¹⁶
	Cimetidine	Pilsicainide	AUC ↑33%, CL _r ↓28% ²¹⁷
	Cetirizine	Pilsicainide	CL _r ↓41% ²¹⁸
	Cimetidine	Dofetilide	CL _r ↓33% ²¹⁹
P-glycoprotein	Quinidine	Digoxin	CL _r ↓34–48% ^{220,221}
	Ritonavir	Digoxin	AUC ↑86% ²²²
	Dronedarone	Digoxin	AUC ↑157% and C _{max} ↑75% ²²³
	Ranolazine	Digoxin	AUC ↑60% and C _{max} ↑46% ²²⁴
Breast cancer resistance protein	GF120918	Topotecan	AUC ↑143% ²²⁵

Evidence for Differences Pharmacokinetics

- Few differences
- Studies often not designed to find a difference in terms of patient selection criteria or number linked to a critical clearance difference relative to therapeutic index (e.g., 25%)
- Studies often not in the decision chain for trial design information (e.g., conducted late)
- A PK difference may not translate to a dosing recommendation, but rather the potential need for dosing data and recommendations
- PD differences (e.g., receptor prevalence, EGFR) may be opportunities for enrichment

Development Phase for Global Clinical Trials in Japan 2007-2009

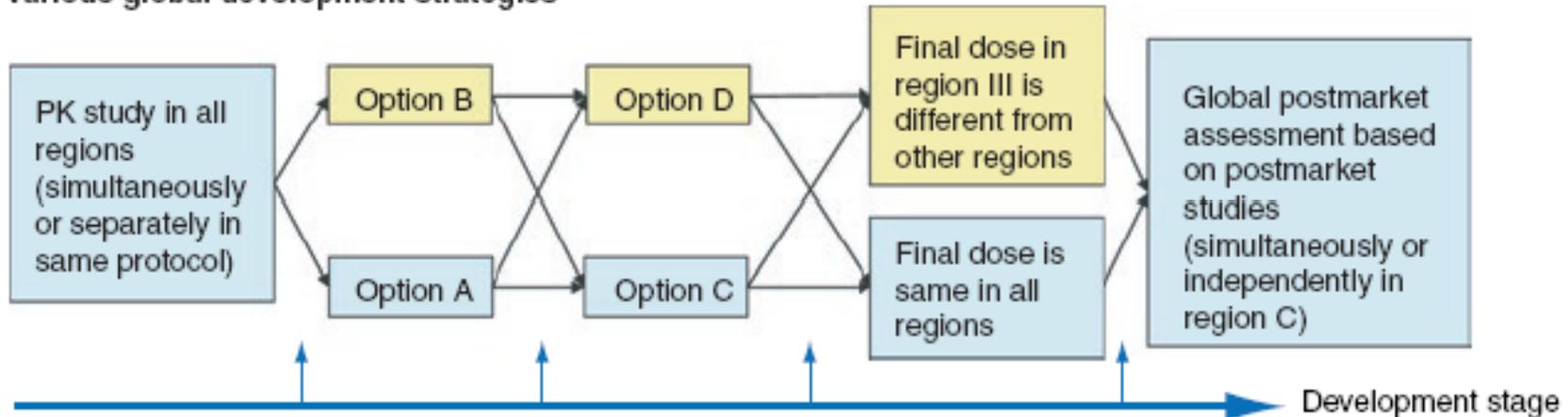
a



Ethnicity Global Strategy

Recommendation from Japan

a Various global development strategies



b Possible options in dose-finding and confirmatory stages

