

NIETECHNICZNE STRESZCZENIE DOŚWIADCZENIA

1.Tytuł projektu: *Wyznaczenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) dla kandydata na lek przeciwnowotworowy*

2.Czas trwania projektu: 5 lat

3.Słowa kluczowe (maksymalnie 5 słów): MTD, DRF, toksykologia, terapia przeciwnowotworowa

4.Cel projektu (art. 3 ustawy) (wpisać odpowiednią kategorię z poniższych): F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

A. Badania podstawowe

B. Badania translacyjne lub stosowane

C. Badania mające na celu zachowanie gatunku

D. Badania z zakresu medycyny sądowej

E. Badania zapewniające poprawę dobrostanu zwierząt lub warunków chowu lub hodowli zwierząt gospodarskich

F. Badania w celu opracowania i produkcji produktów leczniczych, środków spożywczych, pasz lub innych substancji lub produktów, lub badań ich jakości, skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania

G. Badania w celu ochrony środowiska naturalnego

H. Badania w celu kształcenia na poziomie szkolnictwa wyższego lub szkolenia w celu nabycia lub doskonalenia kompetencji zawodowych

5. OPIS PLANOWANEGO DOŚWIADCZENIA

Należy określić cel naukowy lub edukacyjny doświadczenia, w tym przewidywane szkody, jakie może ono spowodować u wykorzystywanych zwierząt, i korzyści, jakie przyniesie ono dla rozwoju nauki i dydaktyki. Maksymalnie 250 słów, tekst musi być zrozumiały dla niespecjalisty.

Głównym celem prowadzonych badań jest rozwój przedkliniczny kandydata na lek – cząsteczki biologicznej. Planowane badania będą służyć wyznaczeniu maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) oraz określeniu zakresu dawek w badaniach typu DRF (Dose Range Finding) w modelu gryzonia. Badania te posłużą do zaplanowania badań toksykologicznych, których przeprowadzenie jest wymagane przed przystąpieniem do I fazy badań klinicznych.

Badana cząsteczka jest kandydatem na nowy lek przeciwnowotworowy, będąca białkiem fuzyjnym

zdołnym do aktywacji programowanej śmierci komórkowej (apoptozy) w komórkach nowotworowych po przez aktywację receptorów śmierci. Obecnie molekula ta podlega zaawansowanej ewaluacji przedklinicznej. Trwają prace nad wielkoskalowym procesem produkcji oraz przygotowaniem programu badań toksykologicznych. W rozwoju przedklinicznym leku kluczową rolę odgrywa ocena jego bezpieczeństwa na modelu zwierzęcym. Wymagane prawnie badania toksykologiczne wykonywane są wg. wytycznej ICH M3 CPMP/ICH/286/95 w standardzie GLP (Good Laboratory Practise) na jednym gatunku gryzonia i jednym gatunku wyższego ssaka. Badania te planowane są na podstawie wykonywanych wcześniej poza standardem GLP badań polegających na ustaleniu Maksymalnej Tolerowanej Dawki (MTD) oraz poszukiwania zakresu dawek (Dose Range Finding) DRF. Badania te polegają na stopniowej eskalacji dawki, aż do osiągnięcia pierwszych objawów toksyczności. Następnie określa się MTD, czyli najwyższą dawkę leku przy której nie występują objawy toksyczne.

Wykonanie wstępnych badań MTD oraz DRF gwarantują precyzyjny dobór dawek, tym samym zmniejszając ryzyko wykorzystywania nadmiarowej liczby zwierząt w szeroko zakrojonych głównych badaniach toksykologicznych. Dodatkowo badania te pozwalają na oszacowanie ilości materiału potrzebnego do wykonania badań toksykologicznych w standardzie GLP.

6. LICZBA ORAZ GATUNKI ZWIERZĄT PLANOWANYCH DO WYKORZYSTANIA W DOŚWIADCZENIU

Mysz domowa – 276

Szczur wędrowny - 168

7. OPIS UWZGLĘDNIENIA ZASAD ZASTĄPIENIA, OGRANICZENIA I UDOSKONALENIA¹

Przygotowując projekt badawczy, sprawdziłam/sprawdziłem istniejącą wiedzę w zakresie objętym wnioskiem badawczym, w bazach danych:

Pubmed; ScienceDirect; www.ich.org, ema.europa.eu ClinicalTrials.gov; GlobalData HealthCare

¹ Przy wypełnianiu wzorować się na instrukcji wypełniania wniosku W1 punkt. 8

service; Medtrack service.

Wykorzystałam/Wykorzystałem słowa kluczowe:

Translational medicine AND oncology / Preclinical data AND oncology Dose-Range Finding/ Maximal Tolerated Dose/ FIH planning/ anti-DR agents / therapeutic index/ pharmacology guidelines/ animal models in oncology/ cytotoxic drugs / dosing regimen /

Na podstawie przeszukania istniejącej literatury stwierdzam, że prowadzony projekt rozwoju przedklinicznego testowanej cząsteczki jest innowacyjny i w pełni zasadny.

A. Nagromadzony materiał badawczy, a w szczególności nowa wytyczna opublikowana przez Europejską Agencję Leków (EMA) pozwala na stwierdzenie, że badania przedkliniczne *in vivo* stanowią istotny element planowania badań klinicznych, w szczególności w zakresie wyznaczania maksymalnej tolerowanej dawki, szybkości eskalacji dawki i wyboru schematu dawkowania. Wyznaczenie maksymalnej tolerowanej dawki na modelu zwierzęcym, ocena odwracalności ewentualnych objawów niepożądanych oraz ogólna ocena toksyczności cząsteczki są wymagane przez wytyczne EMA dotyczące planowania badań klinicznych wczesnej fazy.

We wcześniejszych badaniach, wiele różnych cząsteczek o zbliżonym mechanizmie działania wykazało wystarczającą efektywność, aby wejść w etap badań klinicznych. Badania I fazy były prowadzone na pacjentach w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Wszystkie te cząsteczki były bardzo dobrze tolerowane przez organizm człowieka, jednakże ich odpowiedź przeciwnowotworowa nie była wystarczająca i wielu pacjentów uczestniczących w badaniach nie wykazywała remisji nowotworów. Do dziś, najbardziej obiecującą cząsteczką celującą w receptory śmierci stosowaną w badaniach klinicznych w monoterapii jest mapatumumab, który wszedł w II fazę badań klinicznych nad chłoniakiem typu non-Hodgkin i wykazał odpowiedź przeciwnowotworową u jednej trzeciej pacjentów oraz całkowite wyleczenie u jednego z pacjentów. Niestety, szczegóły badań klinicznych fazy II wskazują, że wiele z badań nad agonistami receptorów śmierci zostało zakończonych lub wycofanych. Inne badania zostały zakończone, jednakże ich wyniki nie zostały opublikowane, co utrudnia ocenę ich sukcesu.

Prezentowana cząsteczka w dotychczasowych badaniach na szerokim panelu ksenoprzeszczepów z linii nowotworowych oraz ksenoprzeszczepów z guzów wyprowadzonych od pacjentów wykazuje znacznie większą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu do testowanego w badaniach klinicznych

rekombinowanego białka TRAIL. Posiada ona też znacznie lepsze parametry farmakokinetyczne. Jednocześnie, dotychczasowe badania pozwalają przypuszczać, że podobnie jak inne białka celujące w receptory śmierci, testowane białko będzie dobrze tolerowane przez organizm.

B. Brak jest danych dotyczących: toksyczności badanej cząsteczki a zwłaszcza dawek przy których cząsteczka ta wywołuje niepożądane skutki uboczne.

Uzyskanie danych z proponowanego projektu pozwoli na: zaplanowanie bezpiecznego i skutecznego protokołu pierwszej fazy badań klinicznych badanej cząsteczki oraz spełnienie wymagań dotyczących badań przedklinicznych dla innowacyjnych cząsteczek biologicznych stawianych przez EMA.

Realizacja projektu obok szansy wprowadzenia na rynek innowacyjnej cząsteczki biologicznej o działaniu przeciwnowotworowym i antyangiogennym to również poszerzenie wiedzy na temat rozwoju przedklinicznego cząsteczek innowacyjnych, planowania badań klinicznych i obecnych na rynku standardów terapii onkologicznej w poszczególnych wskazaniach.

Wyniki realizowanych badań posłużą do zaplanowania badań toksykologicznych, które stanowią kluczową część Aplikacji o pozwolenie na przeprowadzenie I fazy badań klinicznych – CTA (ang. Clinical Trial Application). Uzyskane wyniki mogą również być przedmiotem publikacji naukowych oraz wystąpień na konferencjach.

Uzyskana wiedza i doświadczenie zostaną wykorzystane w trakcie prowadzenia innych projektów w firmie, a także zostaną wdrożone w postaci zasad i procedur laboratoryjnych, drzew decyzyjnych czy strategii prowadzenia badań przedklinicznych oraz planowania badań klinicznych.

Uwzględnienie zasad zastąpienia, ograniczenia i udoskonalenia (3R):

W jednostce zwierzętarni użytkowania badania z wykorzystaniem modeli zwierzęcych prowadzone są zgodnie z zasadami 3R, których wykorzystanie zapewnia uzyskiwanie wiarygodnych i powtarzalnych wyników, co wyraża się za pośrednictwem poniższych działań:

Wykorzystywanie do badań zwierząt z certyfikowanych hodowli prowadzących restrykcyjne programy monitorowania stanu zdrowia i zgodności genetycznej stad hodowlanych (zasada doskonalenia),

Planowane procedury prowadzone są w sposób umożliwiający wykorzystanie możliwie jak

najmniejszej liczby zwierząt poprzez: prowadzenie badań oceniających efektywność jednocześnie dla kilku poziomów dawek/schematów podań, co umożliwia zmniejszenie liczebności poszczególnych grup doświadczalnych przy zachowaniu mocy analizy statystycznej na zakładanym poziomie (zasada ograniczania i doskonalenia),

Monitorowanie literatury, również w zakresie zapewniania dobrostanu i stosowania humanitarnych punktów końcowych, umożliwiające prowadzenie badań w sposób ograniczający stres i cierpienie zwierząt (zasada doskonalenia).

Liczba zwierząt użytych w badaniach jest ściśle związana z wynikami uzyskanymi w warunkach *in vitro* oraz wcześniejszych badań *in vivo*. Wnioskodawca posiada szeroki zakres danych dotyczących efektywności badanej cząsteczki w różnych modelach guzów. Wybrane do ww. eksperymentów modele są standardowo stosowane w laboratorium Wnioskodawcy a ich wzrost został zwalidowany, co pozwoliło na pominięcie etapu badań przesiewowych i etapu walidacji linii w ww. badaniach (zasada ograniczania).

1. Herbst, R.S. et al. (2010) Phase I dose–escalation study of recombinant human Apo2L/TRAIL, a dual proapoptotic receptor agonist, in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 2839–2846
2. Hotte, S.J. et al. (2008) A phase 1 study of mapatumumab (fully human monoclonal antibody to TRAIL-R1) in patients with advanced solid malignancies. *Clin. Cancer Res.* 14, 3450–3455
3. Forero-Torres, A. et al. (2010) Phase I trial of weekly tigatuzumab, an agonistic humanized monoclonal antibody targeting death receptor 5 (DR5). *Cancer Biother. Radiopharm.* 25, 13–19
4. Wakelee, H.A. et al. (2010) Phase I and pharmacokinetic study of lexatumumab (HGS-ETR2) given every 2 weeks in patients with advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 21, 376–381
5. Camidge, D.R. (2008) Apomab: an agonist monoclonal antibody directed against Death Receptor 5/TRAIL-Receptor 2 for use in the treatment of solid tumors. *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, 1167–1176

8. Projekt jest objęty oceną retrospektywną²

- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 1 ustawy
- ☐ TAK - na podstawie art. 53 ust. 3 ustawy
- ☐ NIE

² Wypełnia właściwa lokalna komisja etyczna ds. doświadczeń na zwierzętach. Należy zaznaczyć właściwe pole.