

# La investigación en Oncología de cerca

**DÍA + HORA:** Martes 23 de noviembre de 2010 - 10:00 h.

**LUGAR:** Casa de la Ciencia, Pabellón de Perú  
Salón de Actos, Avda. M<sup>a</sup> Luisa s/n, Sevilla

Organiza:



Fundación Progreso y Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Espacios  
**SALUD INVESTIGA**

Colabora:



**CSIC**

## encuentros **CONCIENCIA**

*Un puente entre el conocimiento y la salud*

Esta actividad es un **espacio de encuentro** entre los profesionales de la investigación en Salud y la ciudadanía con el objetivo de trasladar la situación actual de la investigación en determinadas patologías.

+ info: [www.espaciosaludinvestiga.es](http://www.espaciosaludinvestiga.es)



## PROGRAMA

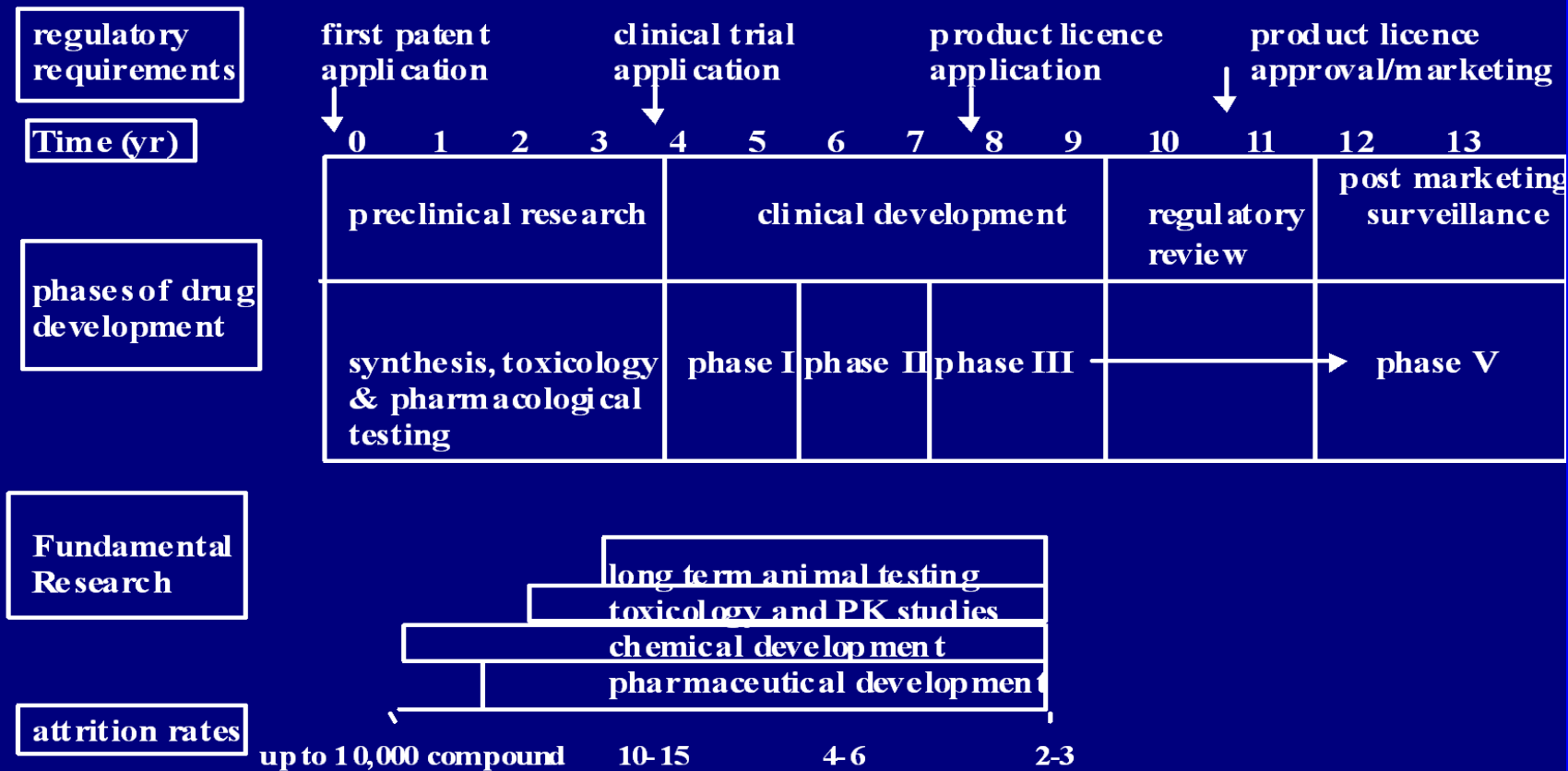
- 09:30 Recogida de documentación
- 10:00 *Presentación del Encuentro*  
**Cristina Torró García-Morato**  
Subdirectora de Promoción de la Salud y Participación, Consejería de Salud
- 10:15 *Trasplante de células madre en las enfermedades Hematológicas y Cáncer*  
**Álvaro Urbano**  
Director del Instituto de Oncohematología, Hospital Clinic, Barcelona
- 11:00 Pausa - Café
- 11:30 *AECC - Nuevos programas dirigidos a pacientes*  
**Isabel Oriol**  
Presidenta de la Asociación Española contra el Cáncer
- 12:15 *Desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos*  
**Jesús Corral**  
CEA Oncología Médica  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
- 13:00 *Farmacogénica y tratamiento individualizado del Cáncer (de Pulmón)*  
**Luis Paz-Ares**  
Director de la Unidad de Gestión Clínica de Oncología Integral  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
- 13:45 *Debate/Ronda de preguntas*  
Moderado por **Belén Jiménez Ojeda**  
Directora de Desarrollo de Recursos para la Investigación  
Fundación Progreso y Salud
- 14:15 Cóctel de despedida

# Desarrollo de nuevos Fármacos Antineoplásicos



Jesús Corral Jaime  
Hospital Universitario  
Virgen del Rocío  
Sevilla

# New Drugs Development



# DESARROLLO DE NUEVOS FARMACOS

---

Identificación del compuesto



Actividad (*in vitro*, *in vivo*)



Toxicología



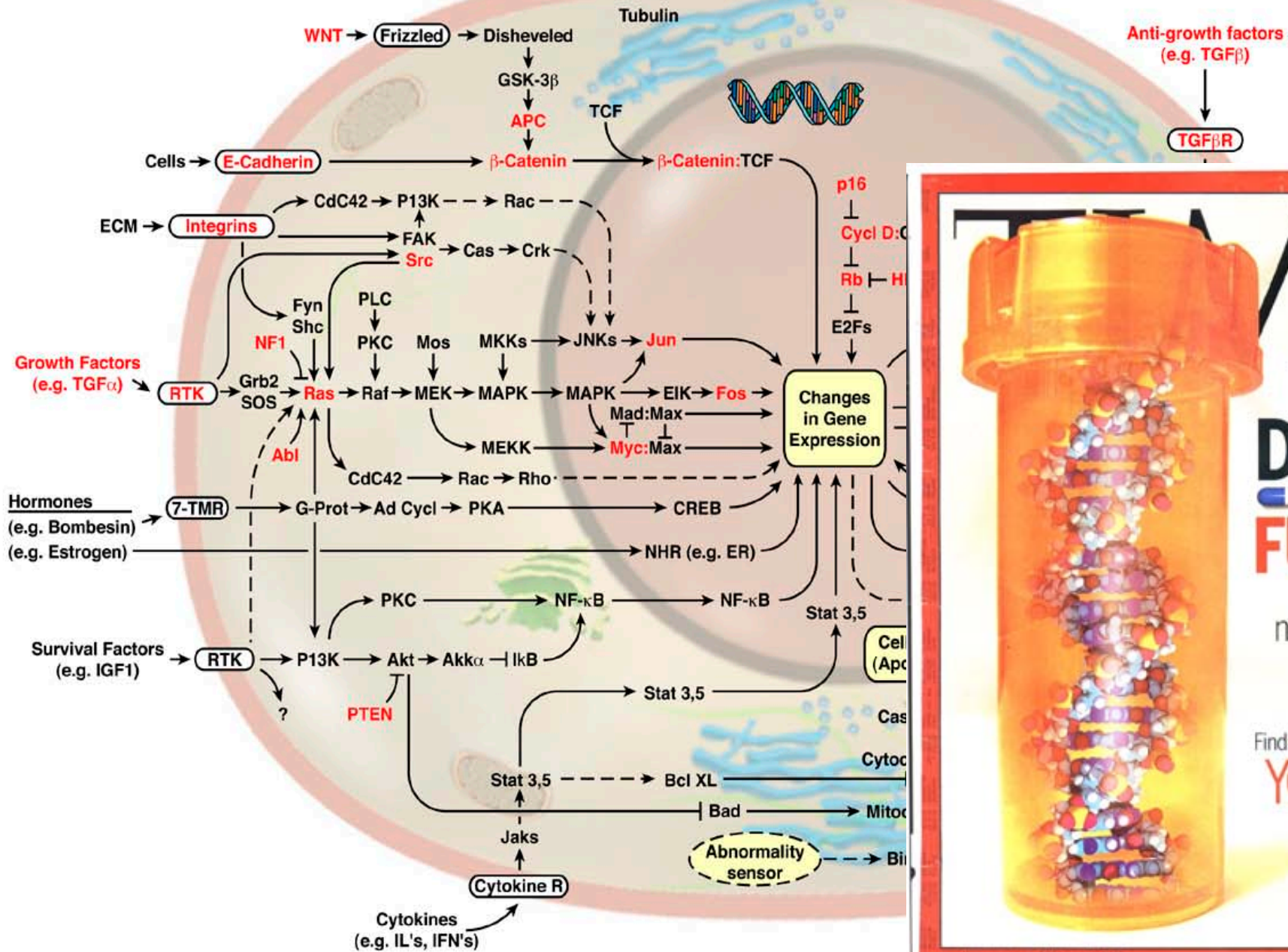
Farmacología (PK, mecanística)



Formulación



Ensayos de fase I-II-III



**TIME**  
SPECIAL ISSUE

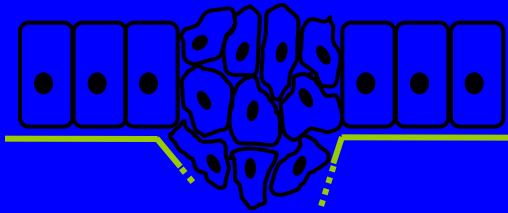
**DRUG OF THE FUTURE**

Amazing new medicine will be based on DNA

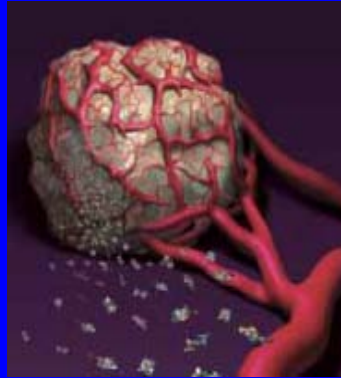
Find out how they will change YOUR LIFE

www.time.com AOL keyword: TIME

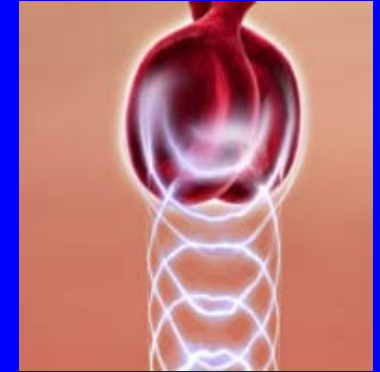
# Key targets for novel anticancer agents



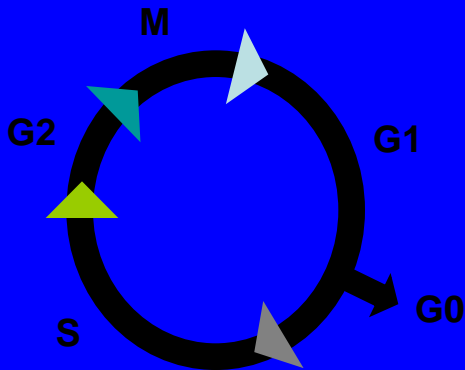
**Invasion**



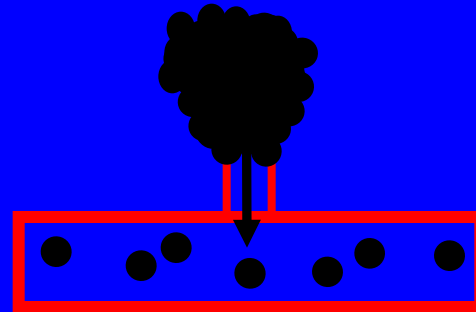
**Angiogenesis /  
vasculature**



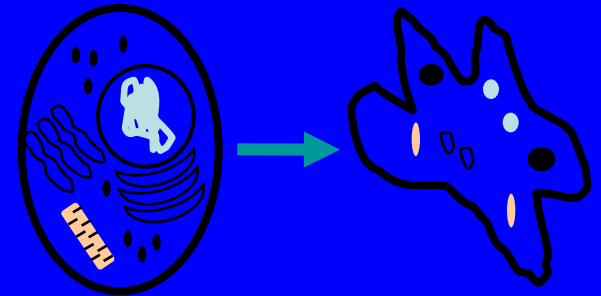
**Signal  
transduction**



**Cell cycle**



**Metastasis**

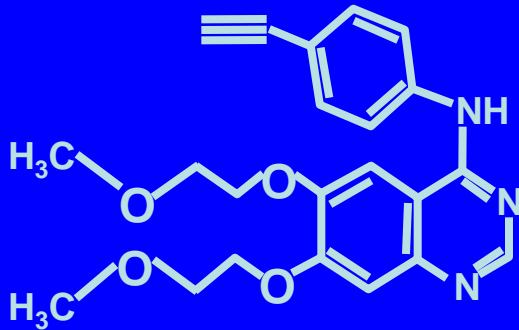


**Apoptosis**

# Major classes of molecular-targeted agents

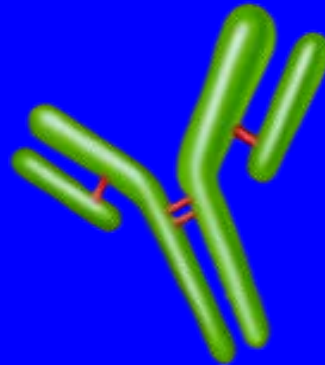
---

## Oral molecules



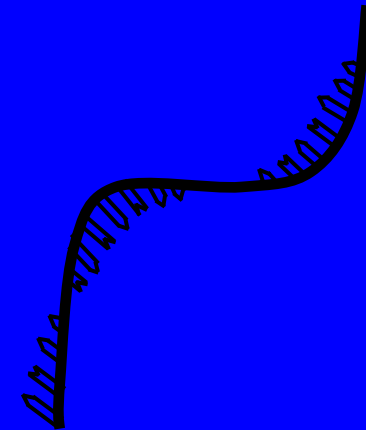
**Intracellular  
action**  
c 0.5–2kDa  
**Orally available**

## Monoclonal antibodies



**Extracellular  
action**  
c 150kDa  
**i.v. infusion**

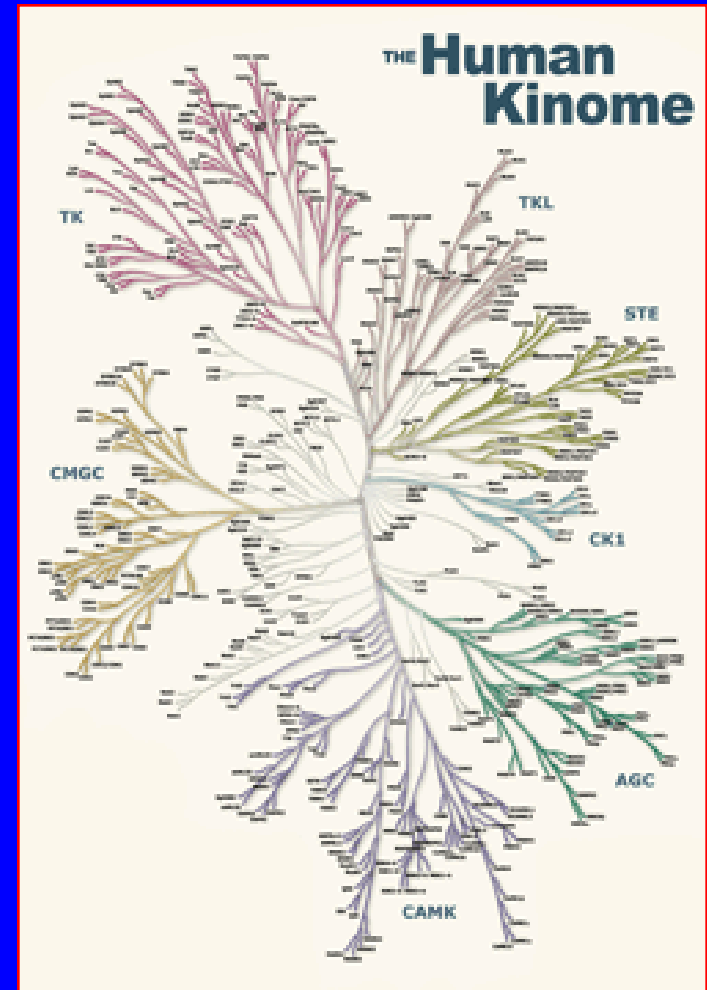
## Antisense oligonucleotides



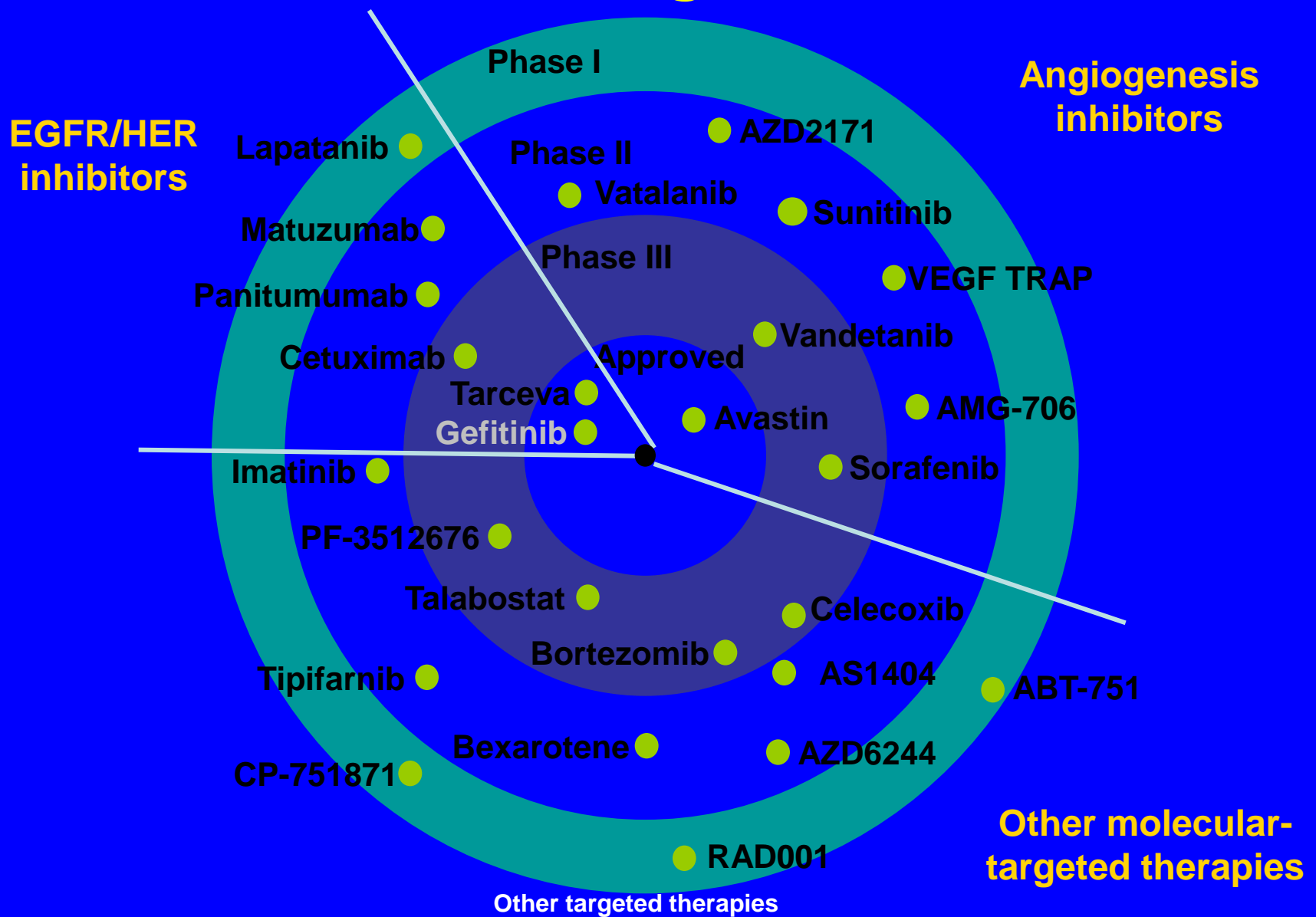
**Intracellular  
action**  
c 10kDa  
**i.v. infusion**

# Protein kinases: major targets for novel agents

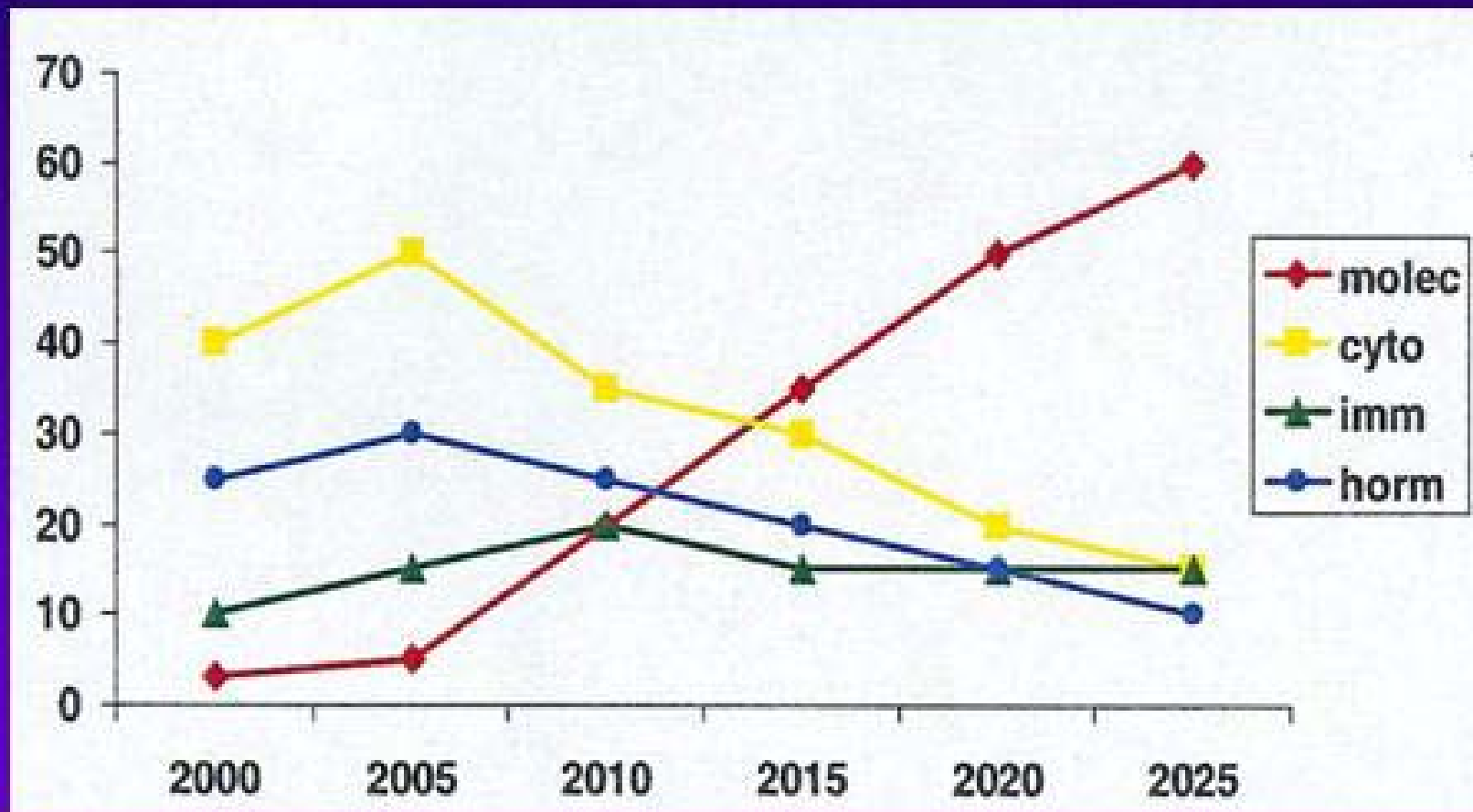
- There are 518 protein kinases in the human genome
  - 90 tyrosine kinases
- Major role in intracellular signalling
- Implicated in the growth and survival of many solid tumour types



# Molecular-targeted agents under investigation



# Predicted Cancer Drug Use 2000-2025



# ADQUISICION / IDENTIFICACION

---

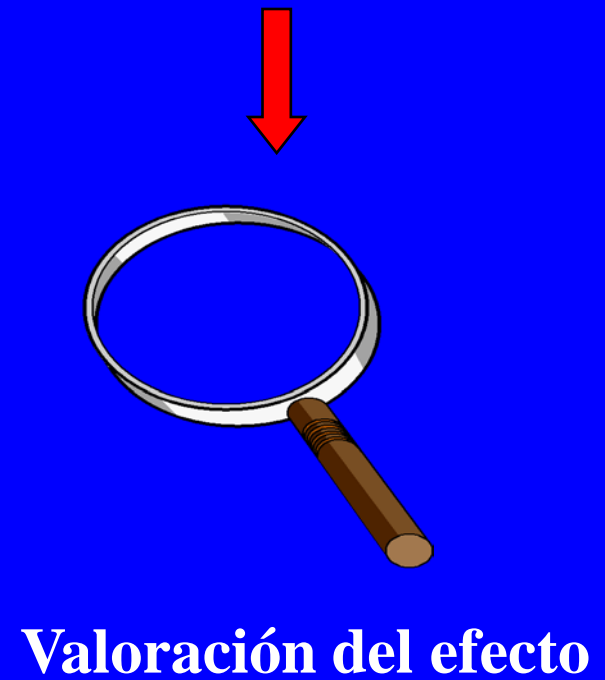
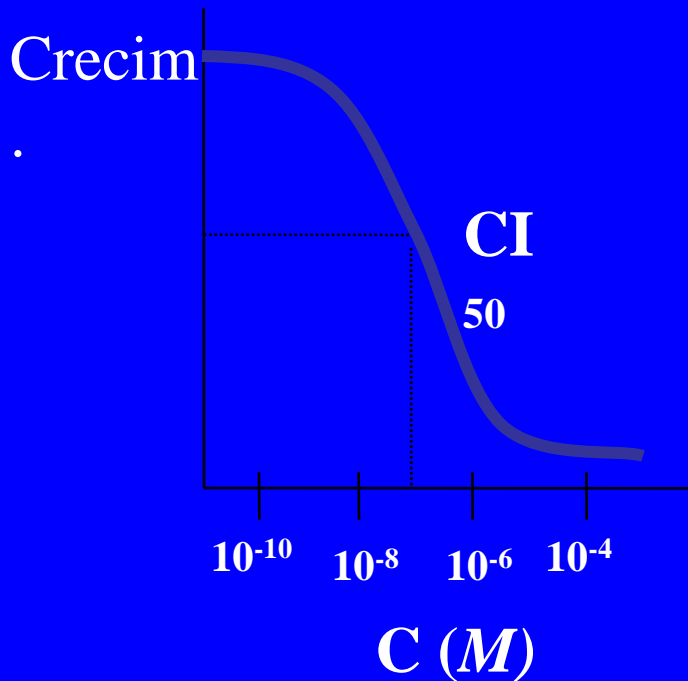
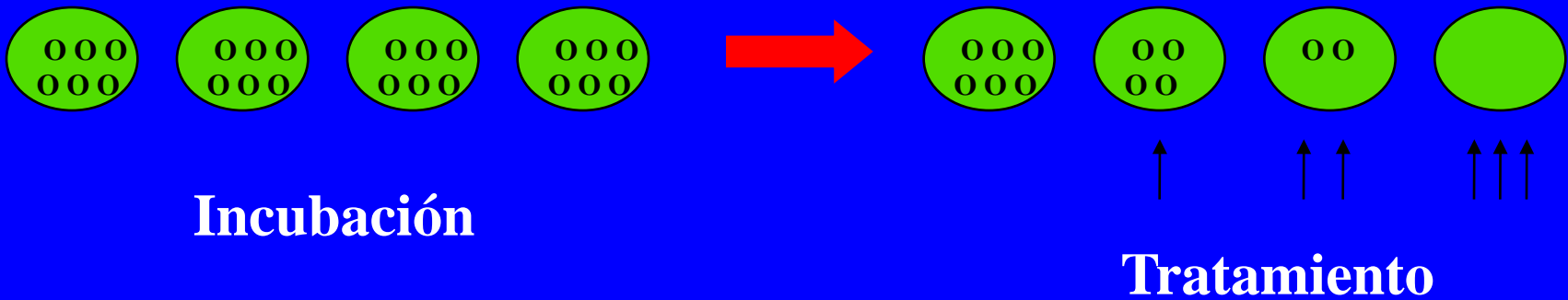
- QUIEN?:
  - Universidades / Agencias estatales
  - Compañías farmacéuticas, empresas de biotecnología
- QUE?:
  - Compuestos puros (sintéticos, semisintéticos, naturales)
  - Mezclas (extractos de plantas, invertebrados marinos o microorganismos)

# SELECCION INICIAL

---

- Cribaje primario  
« in vitro »
  - modelos bioquímicos/moleculares
  - líneas celulares establecidas
  - biopsias de tumores frescos
  
- Cribaje secundario  
« in vivo »
  - tumores murinos
  - xenoinjertos

# ENSAYOS EN LINEAS CELULARES



# MODELOS ANIMALES

---

- Tumores murinos (implantables)
- Tumores humanos (xenoinjertos) en ratones (inmunocomprometidos, atímicos)
  - subcutáneo
  - subcapsular renal
  - intraperitoneal (microcapsular)
  - ortotópico
  - intravenoso

# MODELOS ANIMALES XENOINJERTOS SC

---



# MODELOS ANIMALES

## MEDIDA DE ACTIVIDAD

---

- Capacidad clonogénica
- Retraso en el crecimiento tumoral
- Supervivencia
- Potencial metastásico

# ESTUDIOS TOXICOLOGICOS

---

## Objetivos

- Predecir perfiles de toxicidad en humanos
- Dosis de seguridad para inicio de estudios clínicos
- Evitar evaluación en humanos de compuestos con toxicidad excesiva o impredecible

# TOXICOLOGIA EN ANIMALES

---

- $\geq 2$  especies:
  - clásico: roedor, perro (+/-mono)
  - CRC/EORTC: ratón, rata
- Diferentes esquemas de administración (admón única, 5 días consecutivos, intermitente)
- Parámetros:
  - clínicos
  - hematológicos/bioquímicos
  - autopsia

# TOXICOLOGIA

## RAZONES PARA DISCONTINUAR

---

- Toxicidad severa/irreversible en el rango de dosis terapéutico
- Aparición de complicaciones sistémicas inaceptables (p.e. CID)
- Efectos tóxicos severos (hepatotoxicidad, convulsiones)

# TOXICOLOGIA

## CORRELACION ANIMAL-HUMANO

---

- ➔ Buena correlación con 2 especies
  - Perros y ratas (vs ratones) predicen toxicidades órgano-específicas
  - Mielosupresión: Perro
  - Gastrointestinal: Ratón
  - Hígado/Riñón: Roedores
  - Pulmón/Corazón/Pancreas: ??
  - Neurológica/Cutánea: ?????
- ➔ Sistemas específicos para toxicidad cardiaca, neurológica y pulmonar

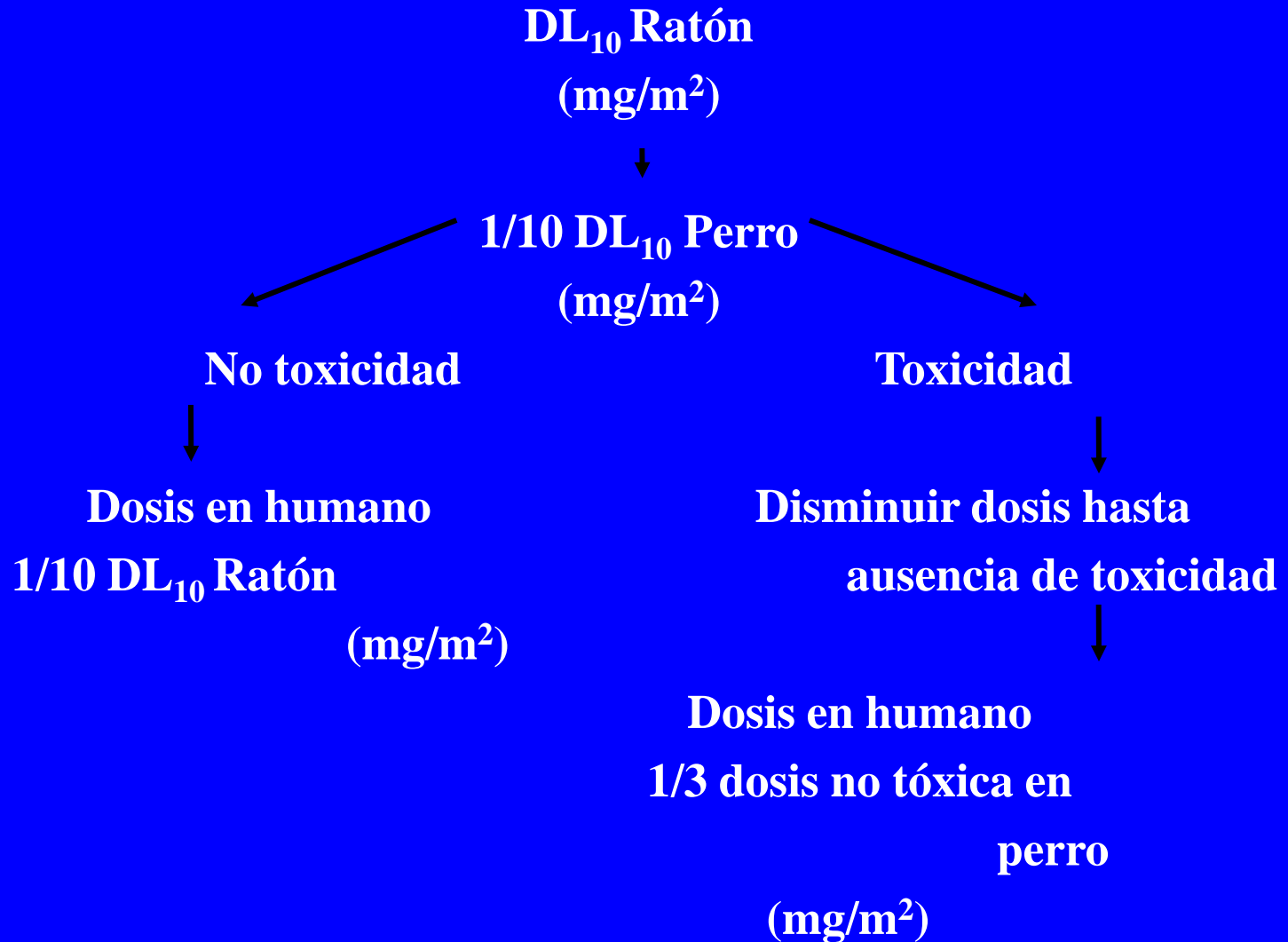
# FARMACOLOGIA PRECLINICA

---



# DOSIS PARA ESTUDIO DE FASE I

---



# ESTUDIOS CLINICOS DE FASE I

---

- Experimentación inicial en humanos
- Régimen, tiempo de infusión y dosis basados en estudios preclínicos
- Objetivos
  - Dosis para estudios posteriores (MDT, DR)
  - Perfil de toxicidad (TLD, órganos diana, gravedad, duración, reversibilidad)
  - Perfil farmacocinético
  - Evaluación preliminar de actividad
  - Correlaciones PK-PD

# DESARROLLO DE ESTUDIOS DE FASE I

---

- Cohortes sucesivas de 3-6 pacientes hasta DMT
- Escalada de dosis: Método Fibonacci (incrementos proporcionalmente menores según avanza el estudio; 100%, 65%, 52%, 40%, 29%, 33%,...)
- Expansión de cohortes con toxicidad (DLT) y DR
- TLD: Neutropenia febril, Plaquetopenia grado 4, neutropenia prolongada grado 4, toxicidad no hematológica grado 3-4 (excepto emesis, alopecia)
- MTD: según la definición de TLD en 30%-50% de los pacientes
- DR: dosis inmediatamente inferior a MTD y clínicamente factible.

# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE I

---

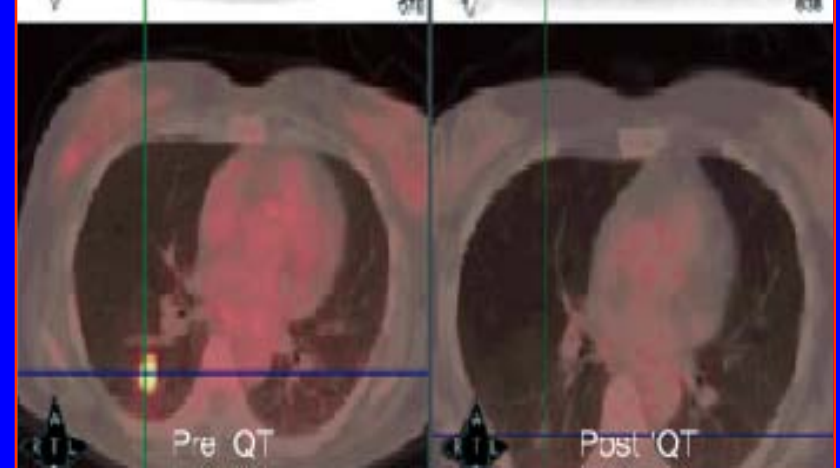
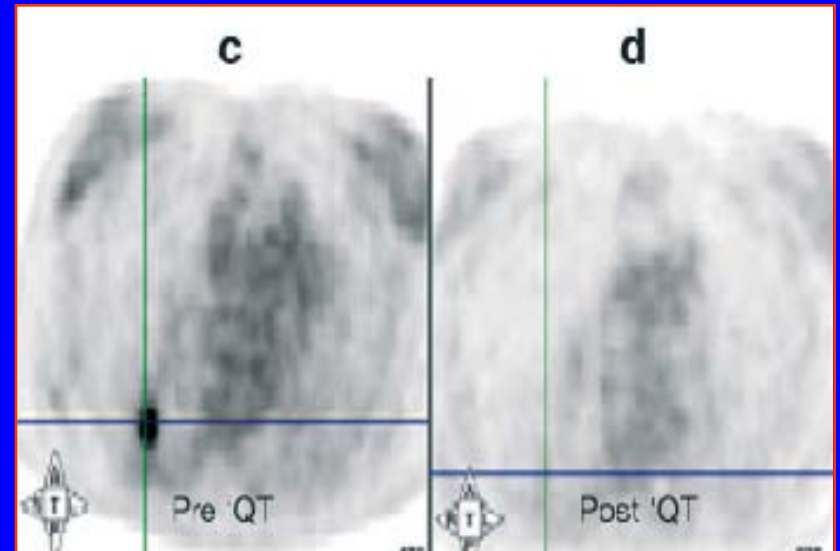
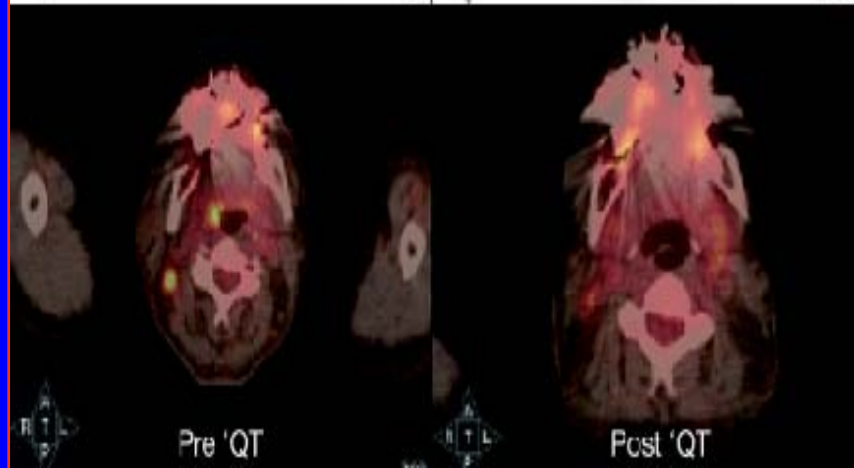
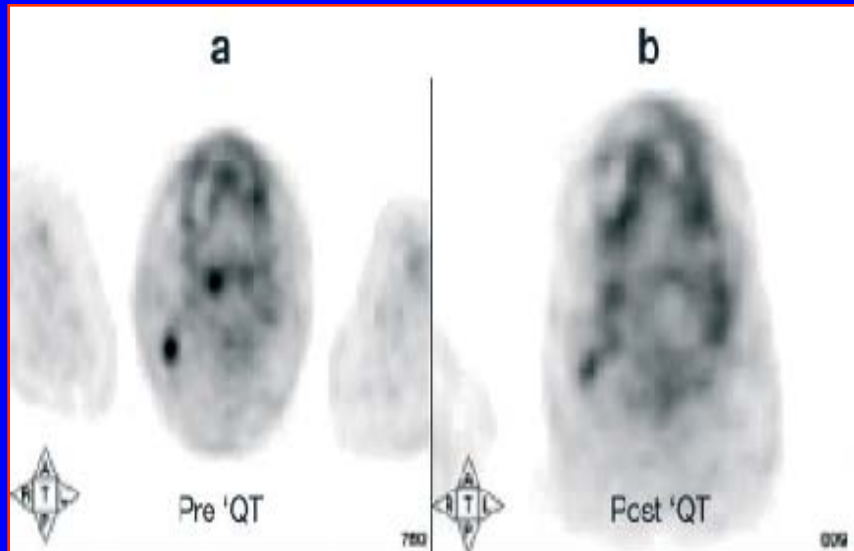
## Conclusiones

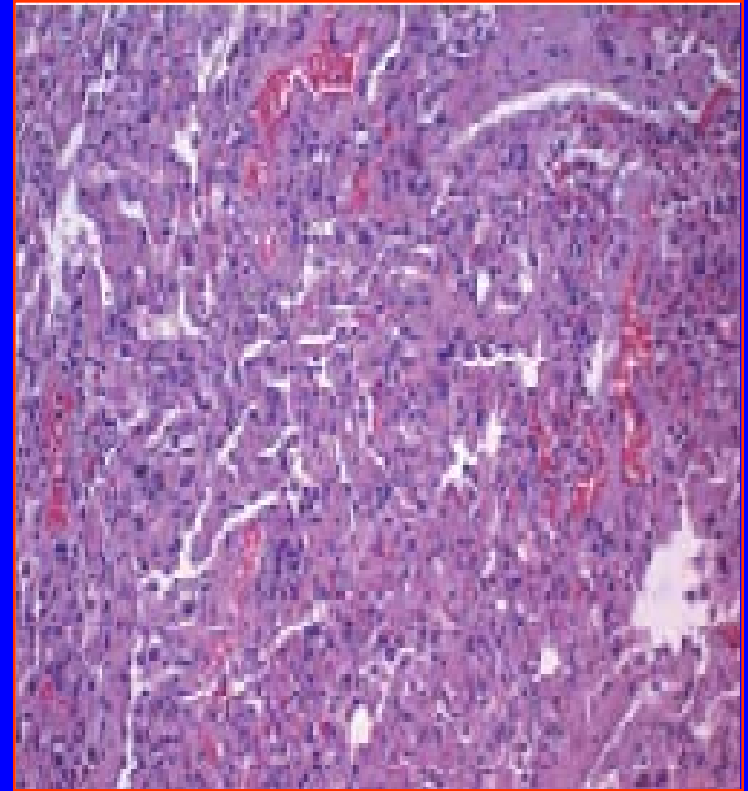
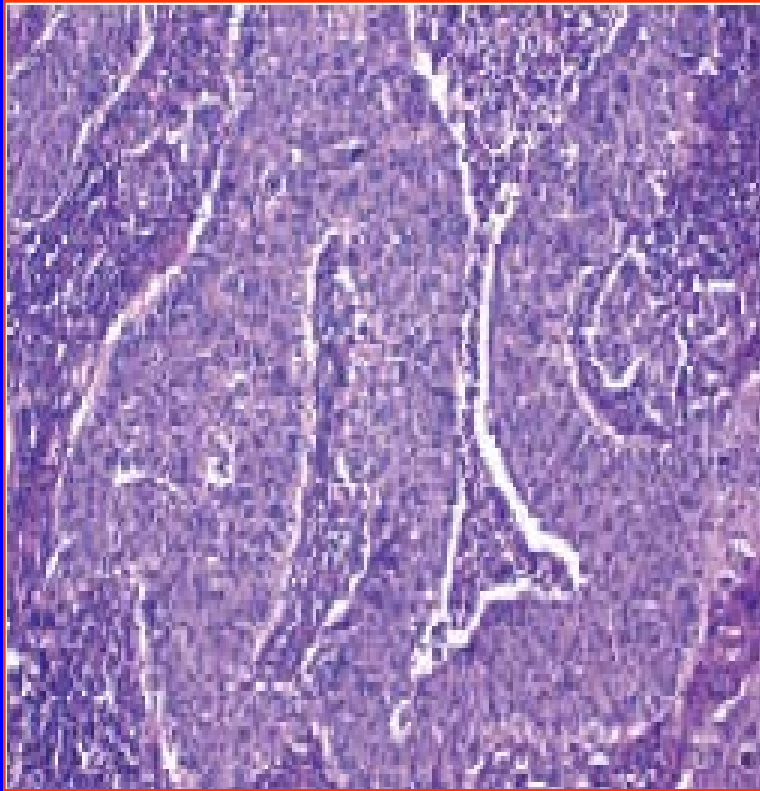
- DMT observada
- Dosis recomendada para fase II
- Perfil de toxicidad
- Perfil farmacocinético
- Medidas preventivas

# Phase I Study of the IGF-IR Inhibitor, Figitumumab (CP-751,871) in Combination with Cisplatin and Gemcitabine or Cisplatin and Pemetrexed in Treatment-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

J Corral,<sup>1</sup> JM Sanchez-Torres,<sup>2</sup> K O'Byrne,<sup>3</sup> L Iglesias,<sup>2</sup> D Li,<sup>4</sup> M Atienza,<sup>1</sup>  
J-L Canon,<sup>5</sup> M Carpentieri,<sup>6</sup> A Gualberto,<sup>4</sup> L Paz-Ares<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville; <sup>2</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; <sup>3</sup>St James Hospital, Dublin, Ireland; <sup>4</sup>Pfizer Oncology, New London, USA; <sup>5</sup>Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, Belgium; <sup>6</sup>Pfizer Oncology, Milan, Italy





# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE II

---

## Introducción

- A partir de la DMT de EC FI
- Mide actividad, no eficacia
- Objetivos: tasa de respuesta y toxicidad
- Requisito: enfermedad medible
- Planteamiento de la fase III
- Decisivo en el desarrollo del fármaco

# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE II

---

## Objetivos

- Tasa de respuesta de tipos específicos de tumor
- Perfil de toxicidad
  - Efectos adversos
  - Manifestaciones tóxicas infrecuentes
  - Toxicidad subaguda o acumulativa
  - Manejo de toxicidades
- Perfil farmacocinético
- Dosis, vía y esquema de administración

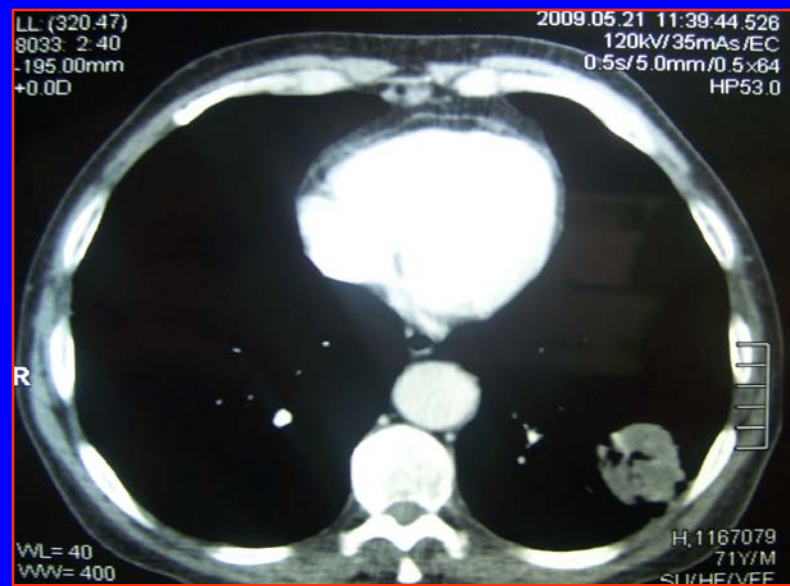
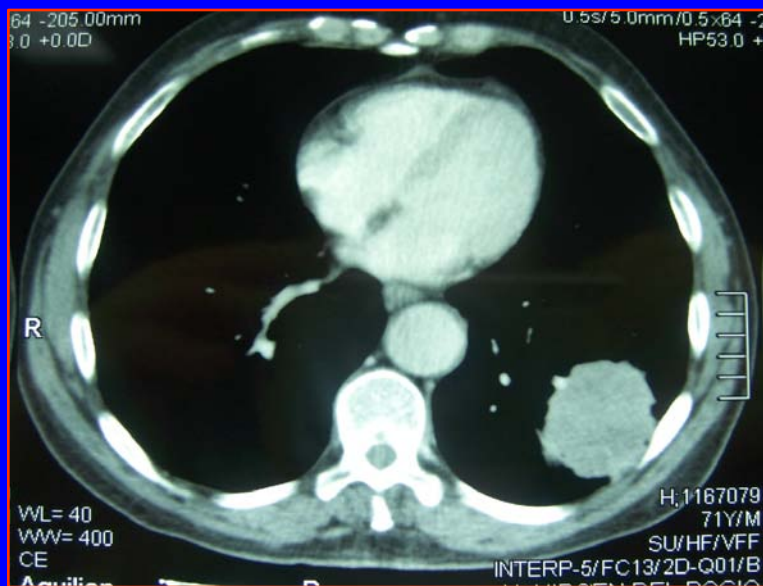
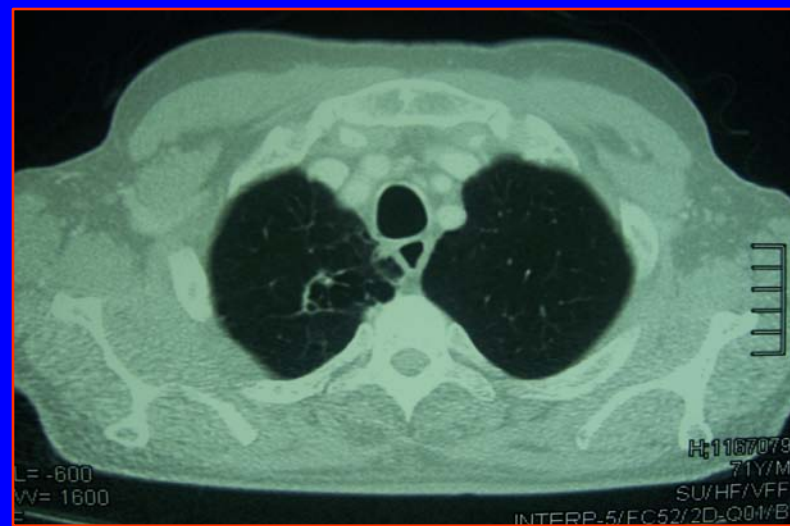
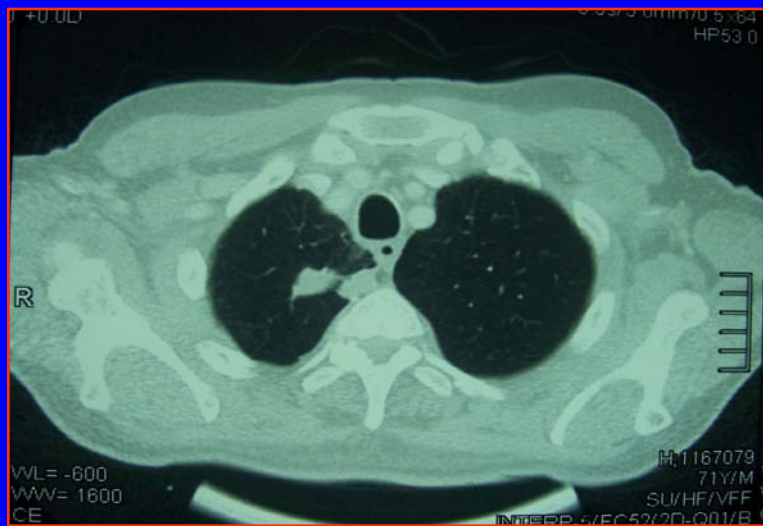
**ABIGAIL. Ensayo clinico fase II aleatorizado y multicéntrico par  
investigar biomarcadores relacionados con el resultado del  
tratamiento con QT basada en carboplatino más gemcitabina o  
paclitaxel y Bevacizumab en dosis de 7.5 mg/kg o 15 mg/kg**

**Carboplatino AUC 6 dia 1 + Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> dia 1  
ó  
Carboplatino AUC 5 dia 1 + GMZ 1200 días 1 y 8  
Bevacizumab 7.5 mg/kg**

**Carboplatino AUC 6 dia 1 + Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> dia 1  
ó  
Carboplatino AUC 5 dia 1 + GMZ 1200 días 1 y 8  
Bevacizumab 15 mg/kg**

# Objetivos

- **Objetivo Primario:** análisis de biomarcadores (VEGF, VEGFR 1 y 2, selectina E, VCAM, ICAM...)
- **Objetivos secundarios:** TR, SLP, SG y perfil de seguridad.



# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE III

---

## Objetivos

- **Eficacia**
  - Supervivencia
  - Supervivencia libre de enfermedad
  - Tasa de respuestas objetivas
  - Análisis de calidad de vida
- **Seguridad**
  - Toxicidad aguda, subaguda, crónica o acumulativa
  - Interacciones medicamentosas

# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE III

---

## Diseño del estudio

- Randomización

- Ventajas

- Eliminación del sesgo de selección
- Distribución equitativa de factores pronóstico

- Estratificación

- Sólo factores pronóstico fiables
- 3-4 estratos máximos

- Versus controles "históricos"

# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE III

---

## Diseño del estudio (2)

- **Diseño secuencial**
- **Diseño factorial**
- **Estudios cruzados**
- **Tamaño muestral**
  - **Comparación de las tasas de eficacia**
  - **Comparación de las distribuciones de supervivencia**

# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE III

---

## Selección de pacientes

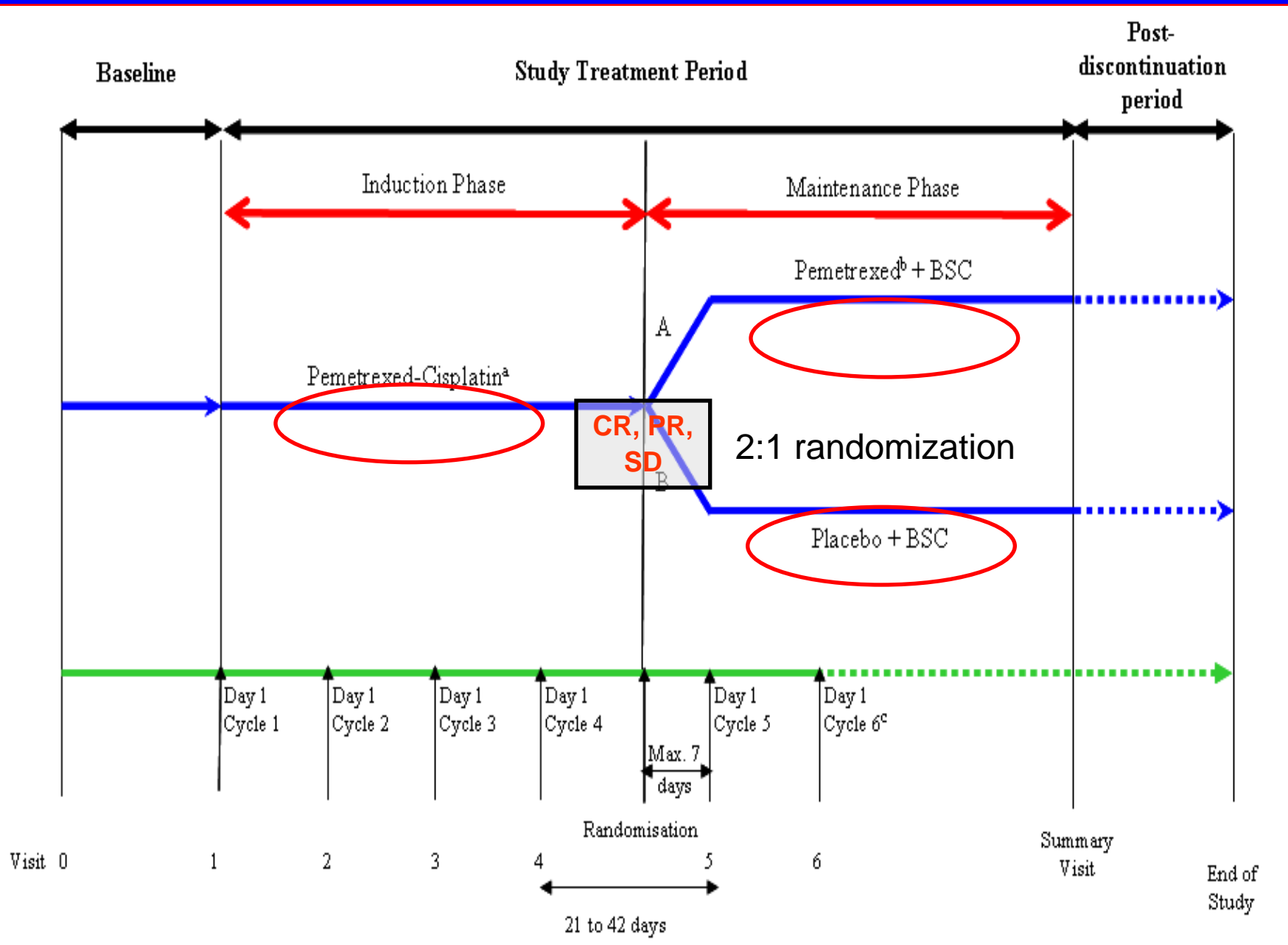
- En función de los objetivos del estudio
- Definición de la enfermedad
  - Caracterización
  - Extensión
  - Terapia previa y concomitante
- Población de pacientes
  - Edad y sexo
  - Estado funcional
  - Enfermedades concurrentes
  - Funciones vitales

# EL ENSAYO CLÍNICO DE FASE III

---

## Conclusiones

- Eficacia del nuevo fármaco
- Seguridad
- Relación eficacia/toxicidad en comparación con el grupo control
- Idoneidad de la vía/dosis/esquema de administración



# Primary Objective

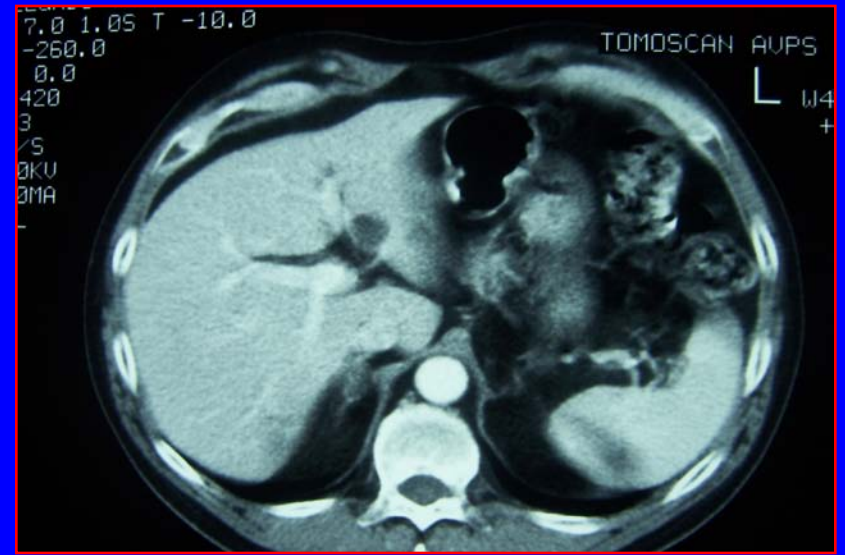
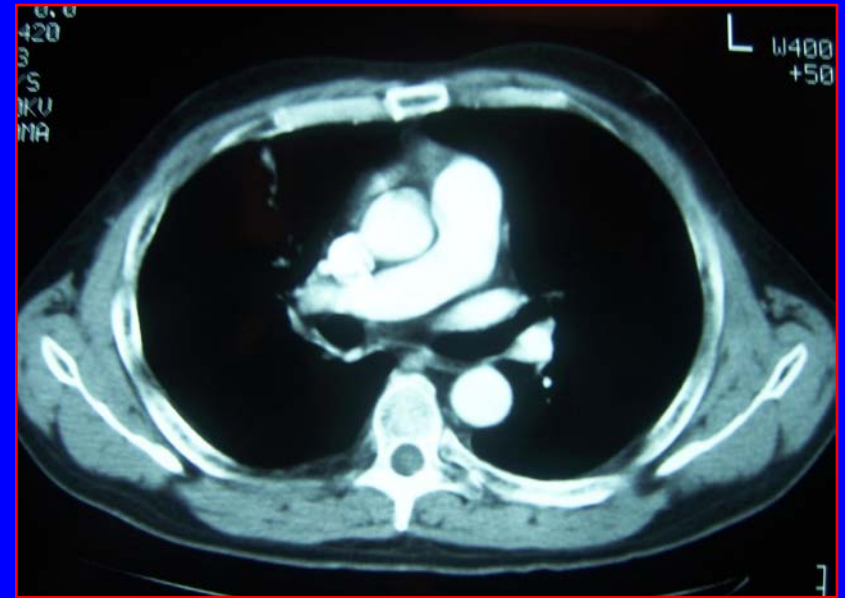
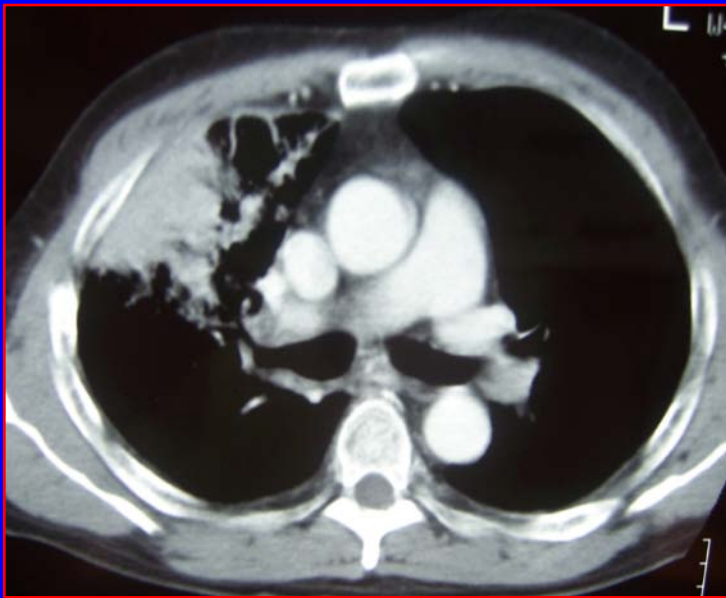
The primary objective of this study is to compare maintenance therapy with pemetrexed + BSC versus placebo + BSC, in terms of **objective PFS time** in patients with Stage IIIB (with pleural effusion and/or positive supraclavicular lymph nodes) or IV nonsquamous NSCLC, whose disease has not progressed during 4 cycles of pemetrexed and cisplatin induction chemotherapy.

# Secondary Objectives

Secondary objectives of this study are to compare the following between randomized treatment arms:

Time-to-event efficacy endpoint:

- Objective tumor Response Rate and OS.
- Patient-reported outcomes using the EuroQol 5-dimensional scale (EQ-5D).
- Resource utilization.
- Toxicity.

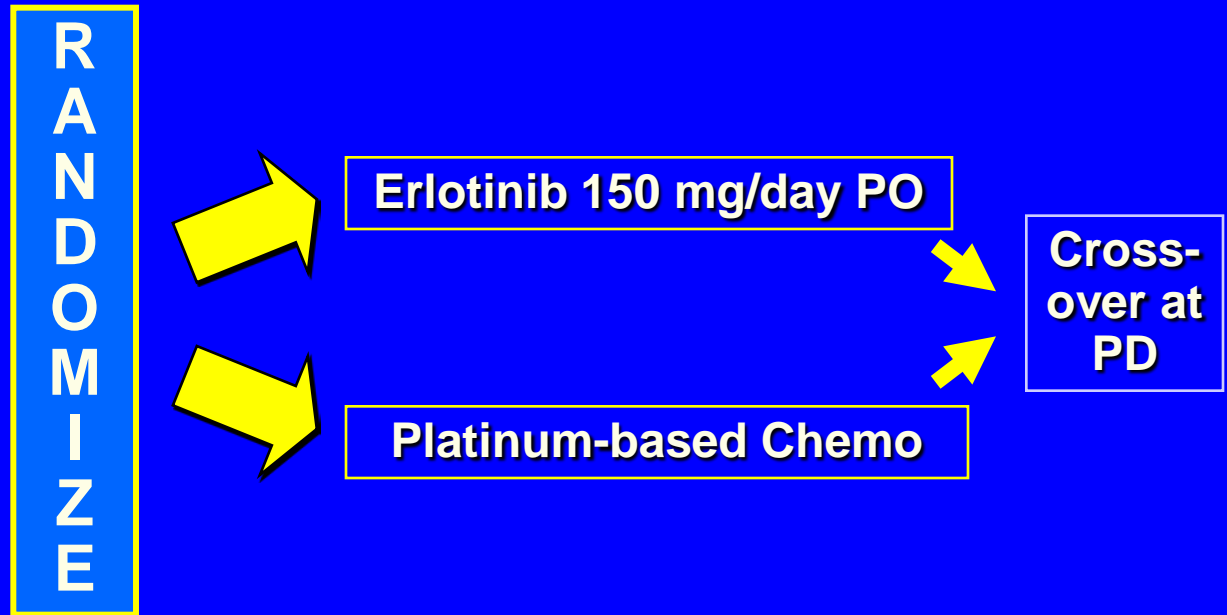


# SLCG Phase III Trial in EGFR-mutated NSCLC EURTAC/GECP 06/01

---

## Eligibility:

- No prior Rx
- Stage IIIB or IV
- Mutated EGFR
- ECOG PS 0-2

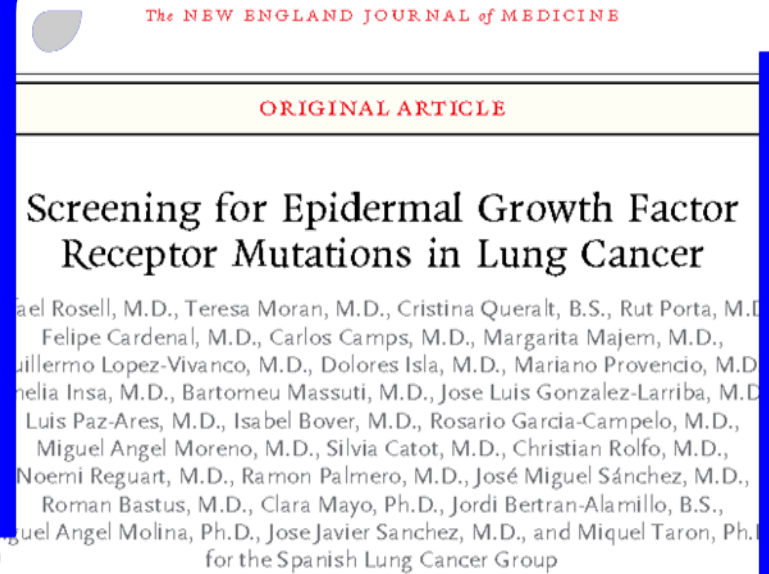
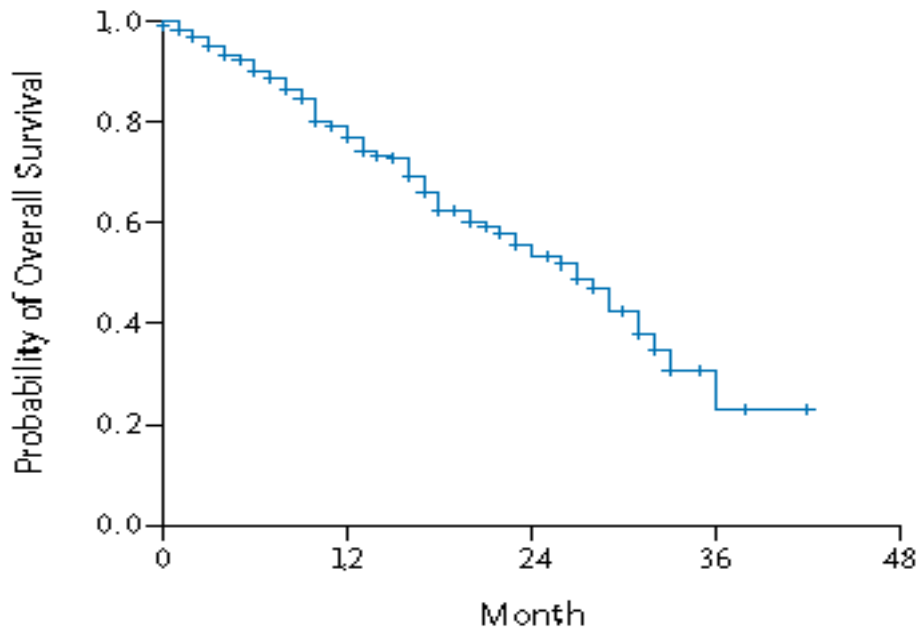


PIs: L Paz-Ares & R Rosell

# Screening for EGFR mutations in lung cancer

- Un 16.6 % de los pacientes (350 de 2105) presentaron mutación EGFR. De estos, 217 recibieron erlotinib.
- Más frecuentes en: mujeres (69.7 %); no fumadores (66.6%) y adenocarcinomas (80.9 %) ( $p < 0.001$  en todas las comparaciones).

Survival in All Patients



Median PFS 14 months  
Median OS 28 months





# Drug Development: A hard and amazing journey



## Hard journey....

- ...From conception to market most compounds face an uphill battle to become an approved drug...
- For ~ every **7,000 to 10,000** compounds that enter preclinical testing, **only 1 is approved for marketing**
- The cost of developing a new drug is more than **\$500 million** (probably 800- 1 billion)