

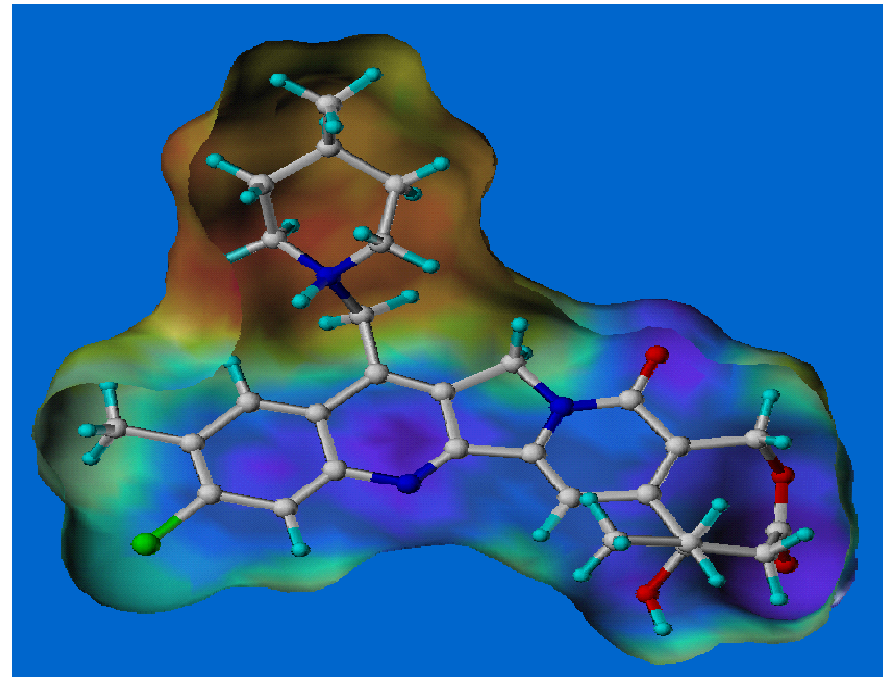
# ELOMOTECAN (BN80927)

Análisis PK, PK/PD y efectos adversos del Elomotecan administrado mediante infusión iv cada tres semanas en pacientes con tumores malignos sólidos avanzados.

## Esquema

- **Introducción**
- **Descripción del estudio clínico**
- **Análisis farmacocinético**
- **Análisis farmacocinético/farmacodinámico**
- **Análisis efectos adversos**

- Elomotecan es un inhibidor citotóxico de los enzimas topoisomerasa I y topoisomerasa II, propuesto para el tratamiento de ciertos tipos de cánceres metastásicos avanzados (colon, pecho and próstata)
- Unión alta a proteínas plasmáticas (97% a 99%)
- Metaboliza principalmente CYP3A4/5 y con menor contribución por CYP2C19, CYP2A6 y CYP2D6
- Elomotecan (BN80927) es la segunda homocamptotecina seleccionada para el desarrollo clínico en IPSEN



# DESCRIPCION DEL ESTUDIO CLINICO

### Objetivo Primario

Determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis recomendada (RD) de BN80927 administrado mediante infusión iv (30'), una vez cada tres semanas en pacientes con tumores malignos sólidos avanzados.

### Objetivos Secundarios

#### **Farmacocinética:**

Determinar el perfil farmacocinético (PK) del BN80927 tras el 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> ciclo de tratamiento mediante aproximación poblacional

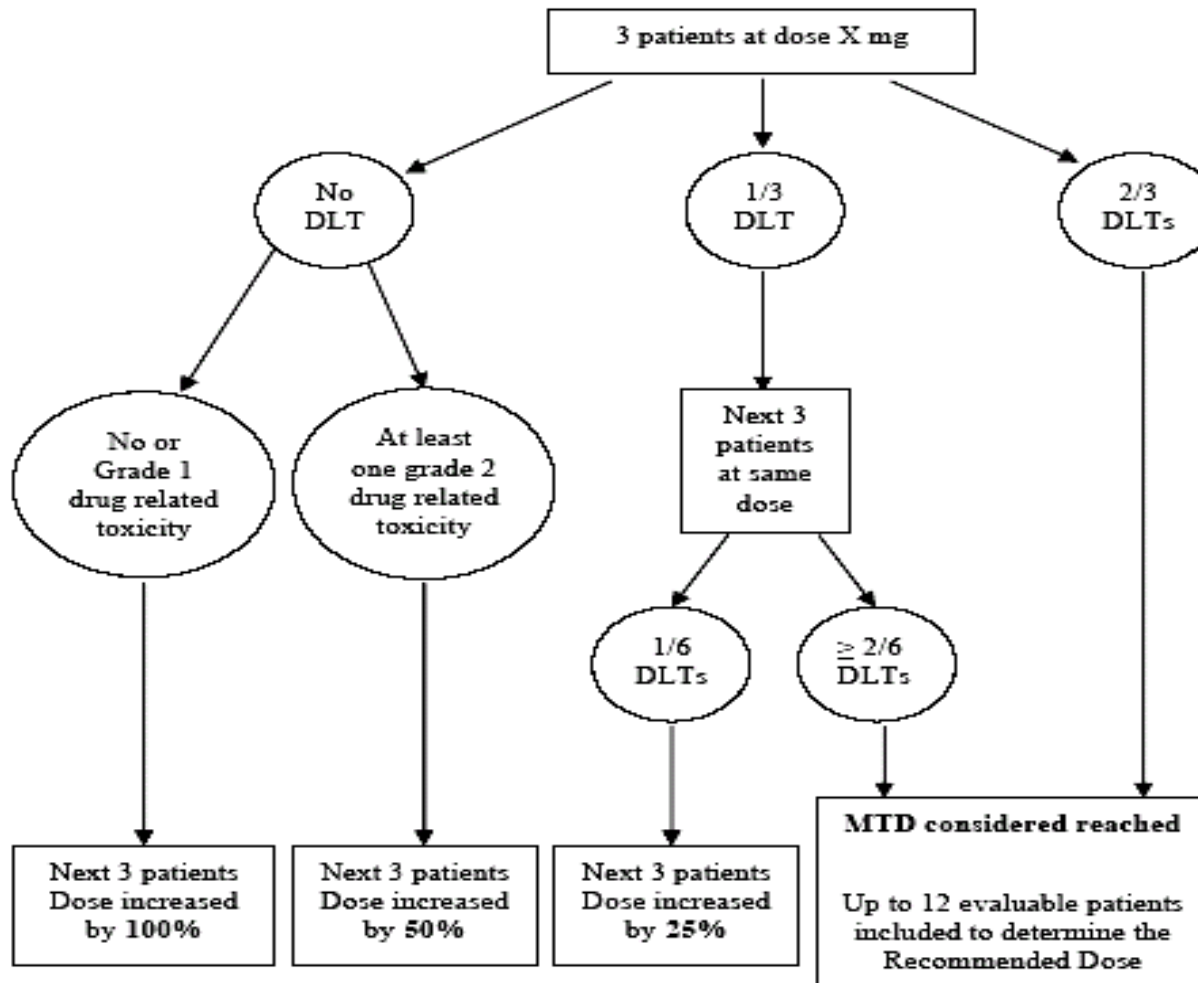
#### **Farmacodinámica:**

Correlacionar la exposición con el descenso de neutrófilos (decurso temporal de la neutropenia)

#### **Efectos Adversos**

Establecer relación entre la exposición y los efectos adversos más comunes.

Estudio de Fase I, abierto, multicentrico, de un solo brazo, con escalado de dosis.



# RESULTADOS DEL ESTUDIO

## 56 pacientes incluidos en 12 cohortes de dosis (1.5 a 75 mg)

Cohort	Dose (mg)	Patient Nr	n	
			C-1	C-2
1	1.5	1-2-3	3	3
2	2.5	4-5-6-7	4	3
3	4	8-9-10	3	3
4	6	11-12-13	3	3
5	10	14-15-16	3	2
6	16	17-18-19	3	3
7	25	20-21-22	3	3
8	40	23-24-25	3	2
9	61	26-27-28-29-30-31	6	6
10	75 <sup>1</sup>	32-33-34-35-36-37-38	7	6
11	65 <sup>2</sup>	39-40-41-42-43-44	6	5
12	60 <sup>3</sup>	45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56	12	11

**RD**

n: number of patients providing samples for PK

<sup>1</sup> Above the MTD; <sup>2</sup> MTD; <sup>3</sup> RD.

Patients 40 and 48 suffered a dose reduction at Cycle 2, to 50 mg for Pat. 40 and to 45 mg for Pat. 48

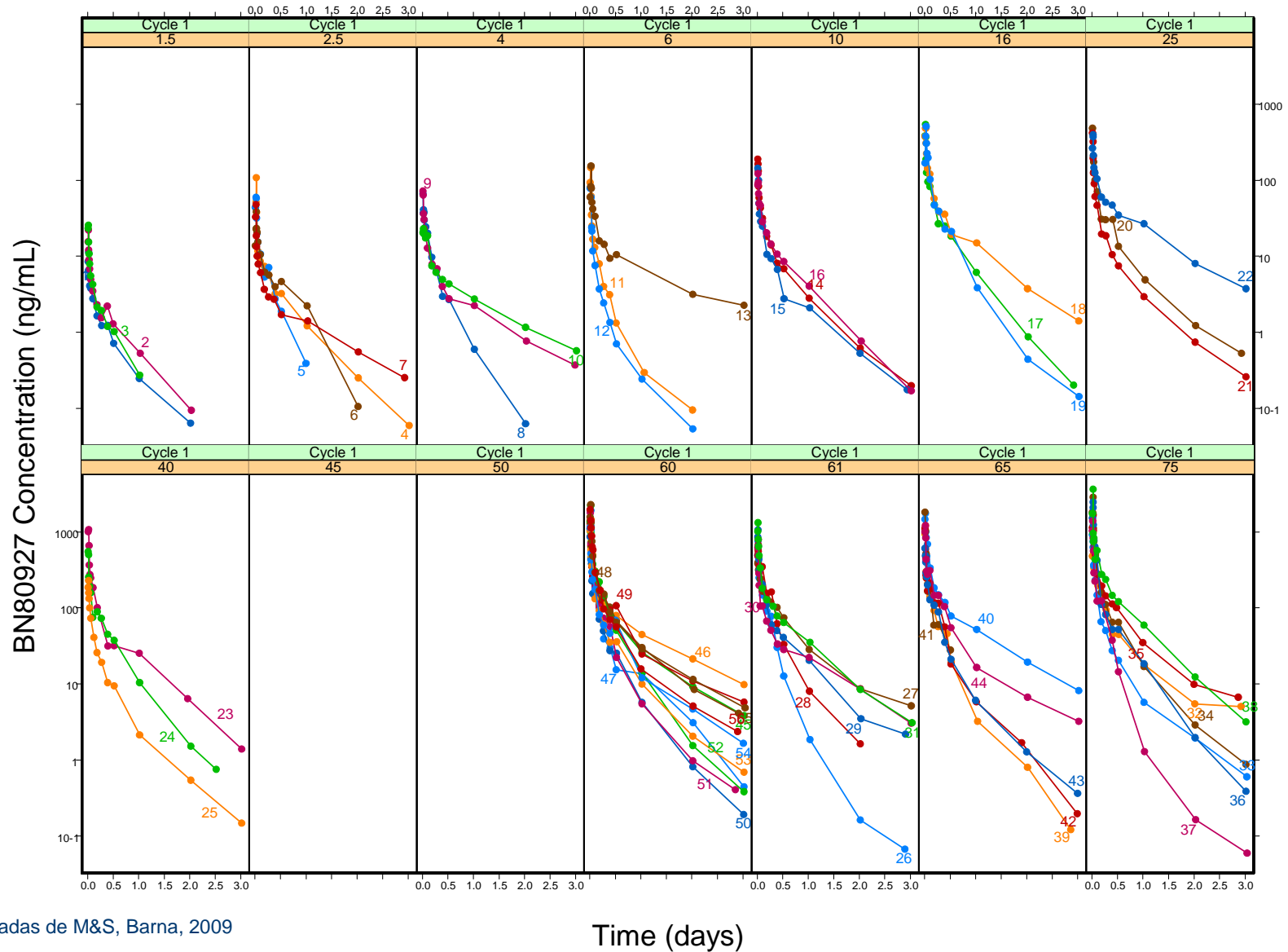
## Se exploraron un total de 34 covariables por su posible influencia en los parámetros PK y PK/PD.

Patient Characteristics	Nr of Patients	Mean $\pm$ SD	Range
<i>Demographics</i>			
Weight (kg)	56	69.9 $\pm$ 14.0	(41 - 110)
Height (cm)	56	166.6 $\pm$ 7.7	(153 - 187)
Body surface area (m <sup>2</sup> )	56	1.78 $\pm$ 0.18	(1.40 - 2.21)
Age (y)	56	59.1 $\pm$ 10.6	(31 - 81)
Gender (Male / Female)	27 / 29	-	-
Race (Caucasian, Black, Asian)	53 / 2 / 1	-	-
<i>Patient Status</i>			
Primary tumor (CC / NSCLC / SCLC / BC / Other)	9 / 0 / 0 / 8 / 39		
Liver metastasis (Y/N)	34 / 22		-
Prior surgery (Y/N)	47 / 9		-
Prior raditherapy (Y/N)	30 / 26		-
Prior platinum-based treatment (Y/N)	32 / 24		
WHO Performance status (0 / 1 / 2 / 3)	28 / 28 / 0 / 0		
Route of administration (Central / Peripheral)	46 / 10		
<i>Biochemical Parameters</i>			
Alanine Amino Transferase (U/l)	56	26.5 $\pm$ 14.3	(8 - 75)
Albumin (g/l)	56	39.6 $\pm$ 4.6	(29.6 - 54.1)
Alkaline Phosphatase (U/l)	56	133.2 $\pm$ 103.1	(35 - 526)
Aspartate Amino Transferase (U/l)	56	29.2 $\pm$ 15.1	(13 - 72)
Calcium (mMol/l)	56	2.33 $\pm$ 0.12	(2.07 - 2.62)
Creatinine Clearance (ml/min)	56	88.2 $\pm$ 25.3	(44.0 - 155.9)
Chloride (mMol/l)	56	102.3 $\pm$ 3.4	(94 - 107)
Creatinine ( $\mu$ Mol/l)	56	75.7 $\pm$ 17.2	(44 - 125)
Gamma Glutamyl Transferase (U/l)	56	139.4 $\pm$ 348.8	(10 - 2129)
Glucose (mMol/l)	56	6.4 $\pm$ 2.9	(3.6 - 22.5)
Lactate Dehydrogenase (U/l)	56	486.7 $\pm$ 450.5	(152 - 2275)
Potassium (mMol/l)	56	4.2 $\pm$ 0.4	(3.4 - 5.3)
Sodium (mMol/l)	56	138.7 $\pm$ 2.9	(131 - 145)
Total Bilirubin ( $\mu$ Mol/l)	56	8.5 $\pm$ 3.6	(4.0 - 22.8)
Total Protein (g/l)	56	72.6 $\pm$ 6.7	(55.0 - 88)
<i>Pharmacogenetics</i>			
Phenotype CYP2C19 (PM / IM / EM / UM / Unknown)	4 / 0 / 47 / 0 / 5		
Phenotype CYP2D6 (PM / IM / EM / UM / Unknown)	3 / 0 / 46 / 1 / 6		
Phenotype CYP3A5 (PM / IM / EM / UM / Unknown)	40 / 0 / 11 / 0 / 5		
Phenotype UGT1A1 (PM / IM / EM / UM / Unknown)	6 / 21 / 23 / 0 / 6		

**CC** (Colorectal Cancer), **NSCLC** (Non-Small Cell Lung Cancer), **SCLC** (Small Cell Lung Cancer), **BC** (Breast Cancer), **PM** (Poor metaboliser), **IM** (Intermediate metaboliser), **EM** (Extensive metaboliser), **UM** (Ultrarapid metaboliser)

# RESULTADOS ANÁLISIS FARMACONETICO

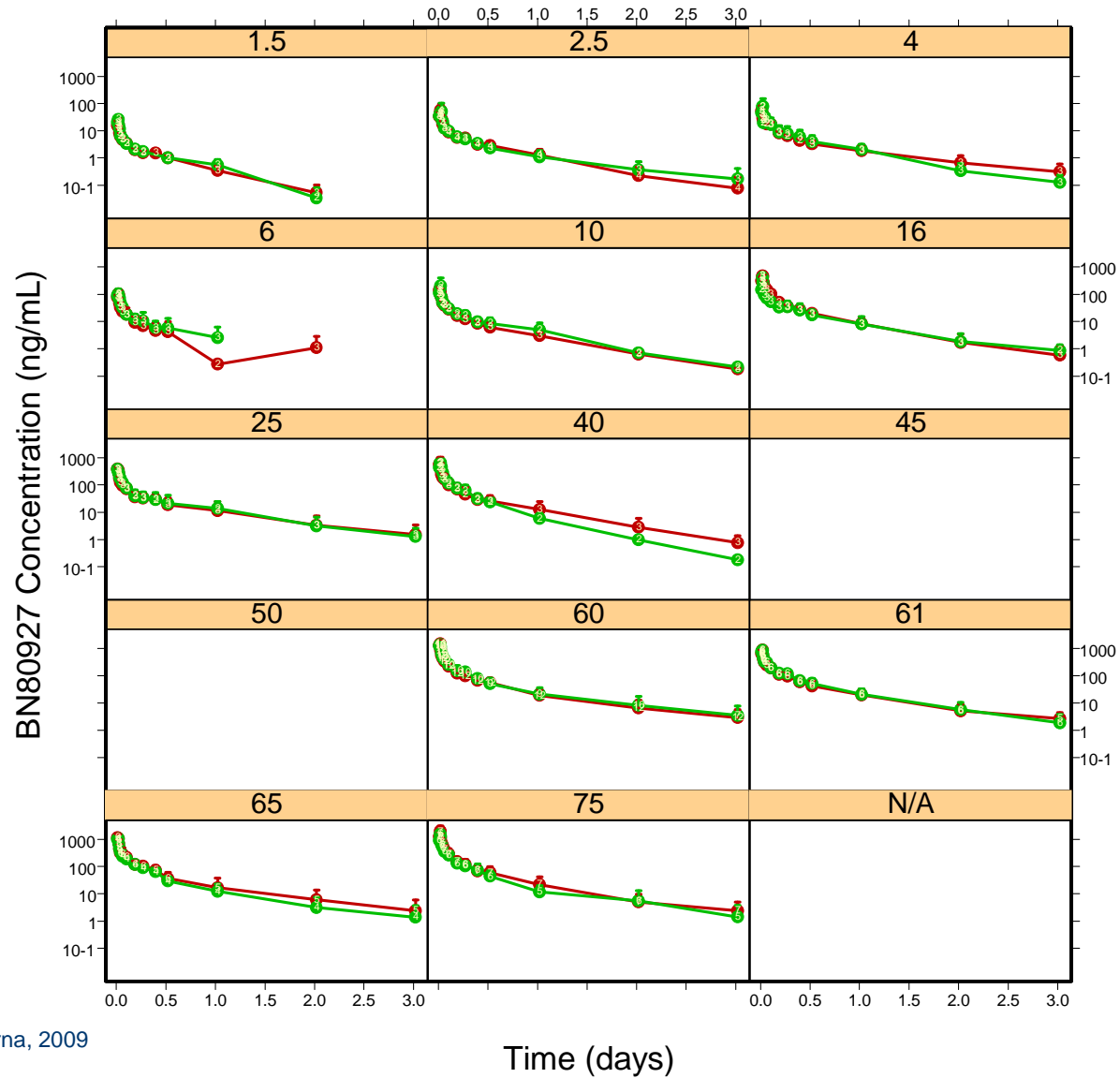
# Perfiles individuales durante el primer ciclo



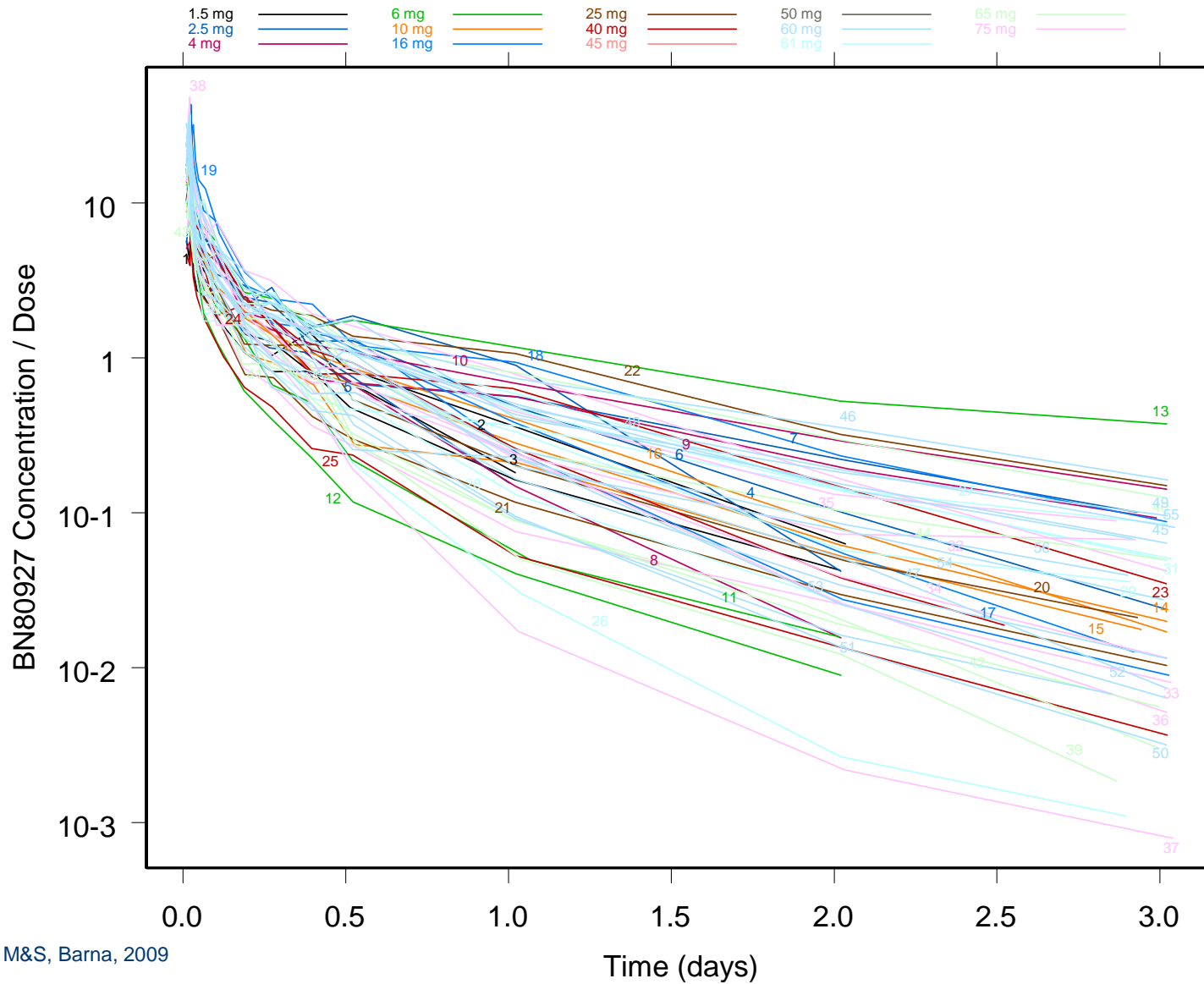
# Se observa perfil PK similar tras los dos primeros ciclos de tratamiento a todas las dosis

Comparative Mean  $\pm$  SD

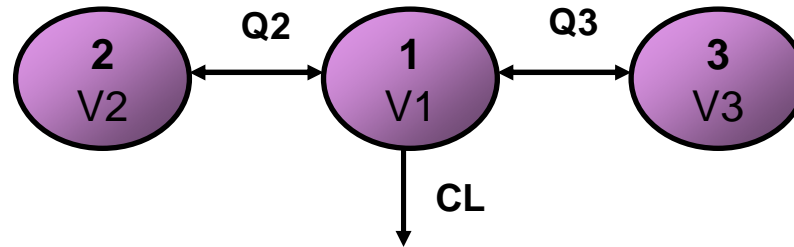
Cycle 1 —●—  
Cycle 2 —●—



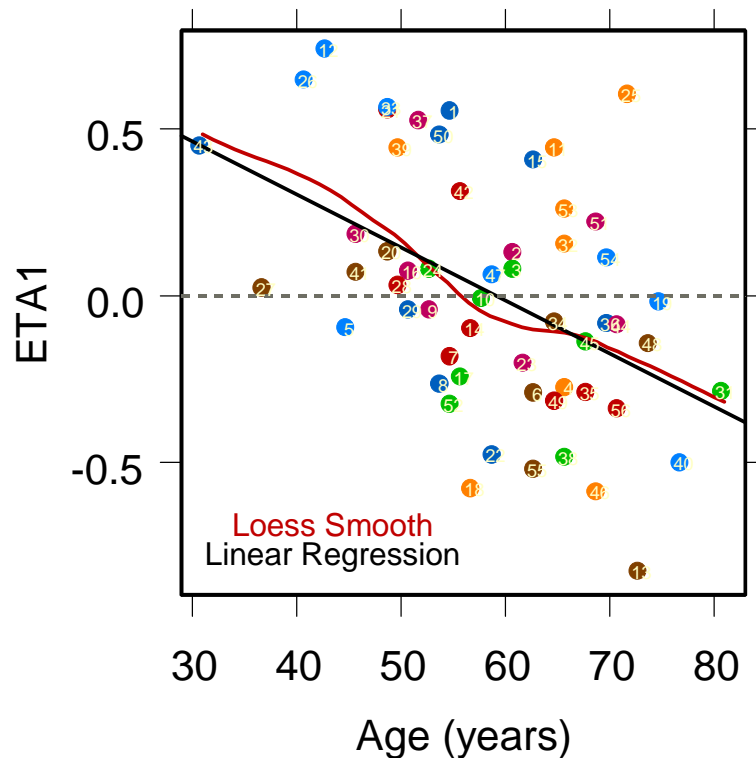
## Perfiles PK con niveles de fármaco normalizados por la dosis sugieren un comportamiento dosis-proporcional



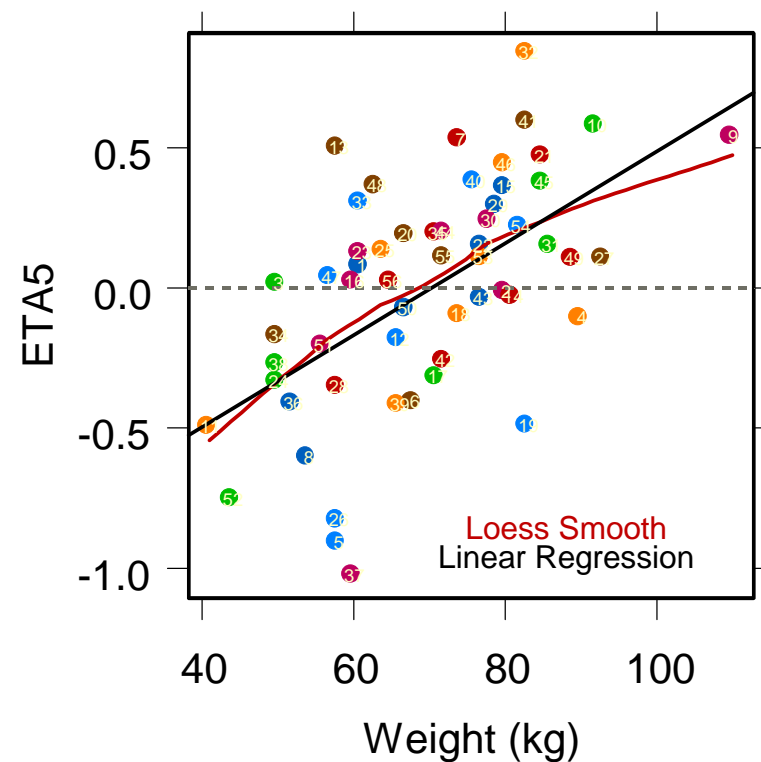
Parte de la variabilidad estimada para el CL y V parecen estar relacionadas con la edad y peso, respectivamente.



Clearance



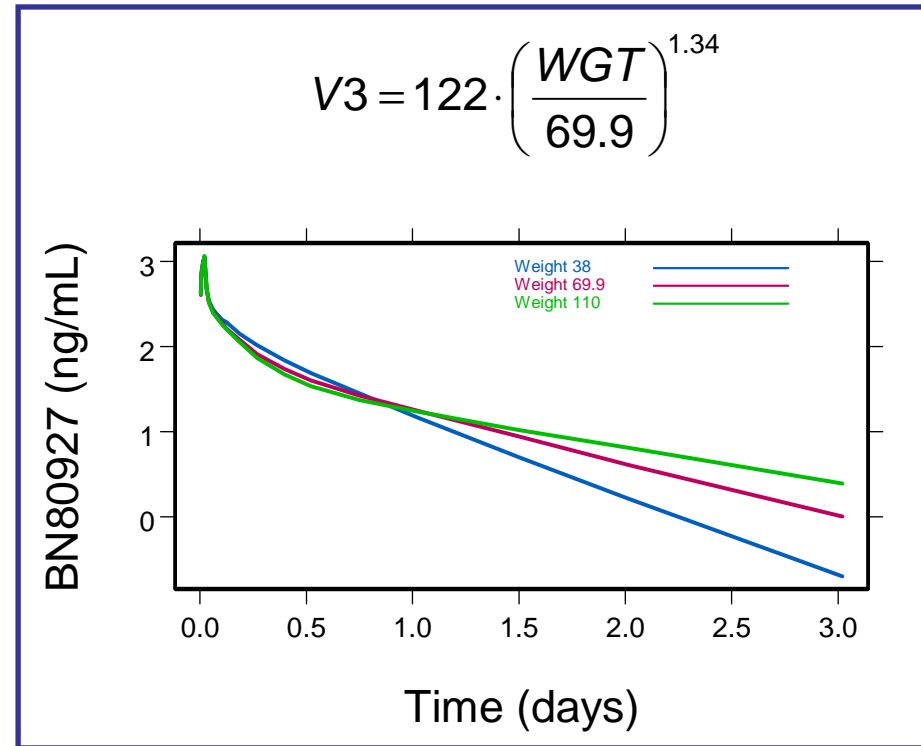
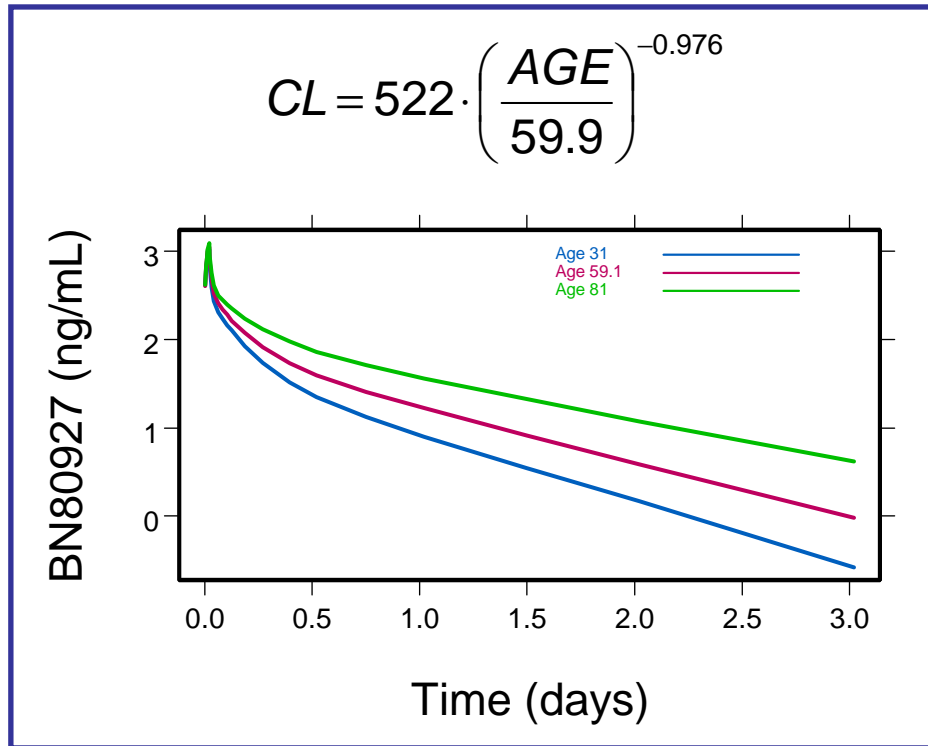
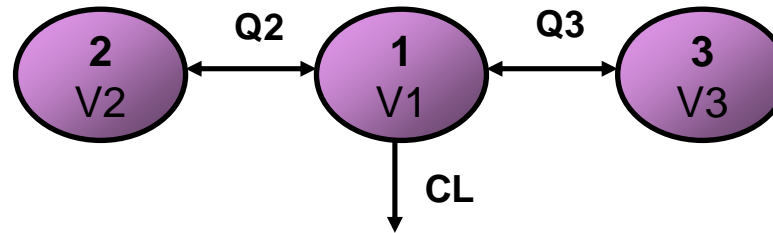
Volume



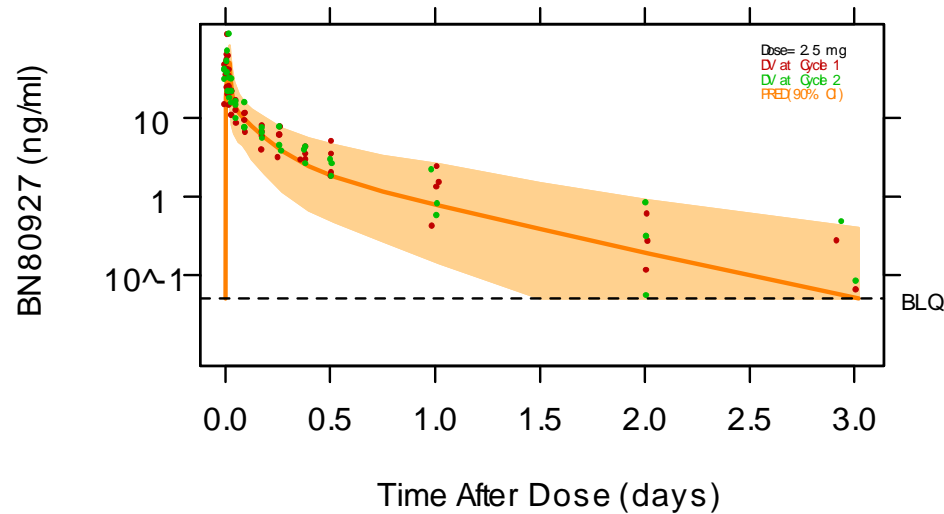
**Modelo de 3 compartimentos con disminución del CL con la edad y aumento del  $V_{P2}$  con el peso mejora el ajustado.**

Parameter	Units	Estimate	IPV(%)	IOV(%)
$CL = \theta_1 * (AGE/59.9)^{\theta_9}$				
$\theta_1$	<i>l/d</i>	522 (0.05)	33 (0.18)	16 (0.34)
$\theta_9$	-	-0.976 (0.24)		
$V_c$	<i>l</i>	18.4 (0.08)	32 (0.95)	-
$CL_{D1}$	<i>l/d</i>	1670 (0.08)	57 (0.38)	-
$V_{P1}$	<i>l</i>	65.8 (0.10)	58 (0.24)	-
$CL_{D2}$	<i>l/d</i>	315 (0.14)	-	-
$V_{P2} = \theta_6 * (WGT/69.9)^{\theta_{10}}$				
$\theta_6$	<i>l</i>	122 (0.07)	32 (0.28)	-
$\theta_{10}$	-	1.34 (0.16)		-
Covariance ( $\omega^2_{CLD1}, \omega^2_{VP1}$ )		0.83 (0.30)		
Add.	<i>ng/ml</i>	0.0984 (0.32)	-	-
Prop.	<i>%</i>	24.9 (0.04)	-	-

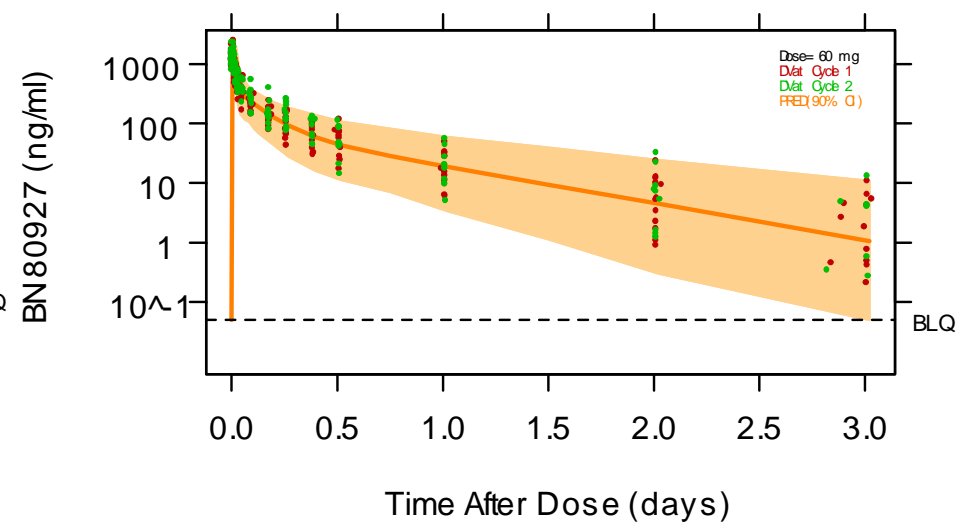
## Influencia de las covariables en el perfil PK tras la administración de 60 mg de BN80927



**D = 2.5 mg**



**D = 60 mg**



### ▪ **Modelo PK:**

- Modelo de tres compartimentos con eliminación de primer orden.
- 2 covariables significativas: disminución del CL con la edad y incremento del VP2 con el peso.
- $CL = 21.8 \text{ l/h (59.9 años)} + \text{IPV (33\%)} + \text{IOV (16\%)}.$
- $V_c = 18.4 \text{ L} + \text{IPV (32\%)}.$
- $V_{ss} = 237 \text{ l (69.9 kg)}.$

### ▪ **PK lineal en el intervalo de dosis 1.5 y 75 mg.**

### ▪ **No diferencias por sexo en la cinética del fármaco.**

### ▪ **El estado del paciente (presencia de metástasis en el hígado, tratamientos previos, WHO performance status, etc.) no ejercen influencia en la disposición del BN80927.**

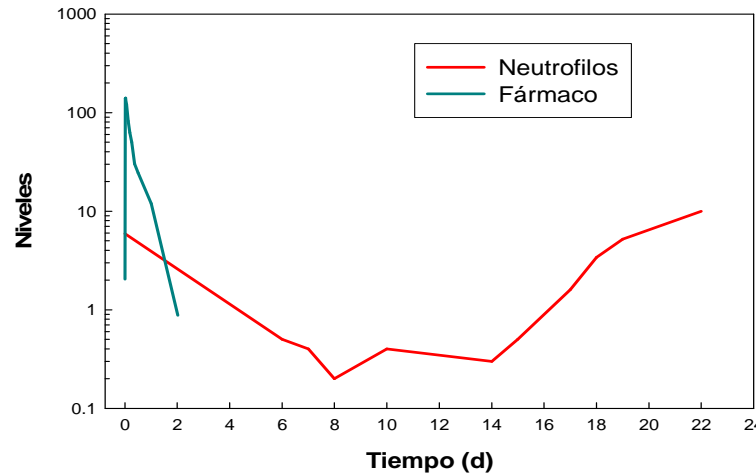
### ▪ **El comportamiento PK no se modifica por parámetros bioquímicos relacionados con la función renal y hepática.**

### ▪ **No se observaron cambios significativos en la cinética del BN80927 relacionados con el polimorfismo genético en los sistemas enzimáticos explorados (CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5 y UGT1A1).**



# RESULTADOS ANALISIS PK/PD

## Modelo semifisiológico que permite describir el decurso temporal de la neutropenia inducida por el tratamiento



$$\frac{dProl}{dt} = k_{prol} \times Prol \times (1 - (SlopexC_p)) \times \left(\frac{Circ_0}{Circ}\right)^\gamma - k_{tr} \times Prol$$

$$\frac{dTr_1}{dt} = k_{tr} \times Prol - k_{tr} \times Tr_1$$

$$\frac{dTr_2}{dt} = k_{tr} \times Tr_1 - k_{tr} \times Tr_2$$

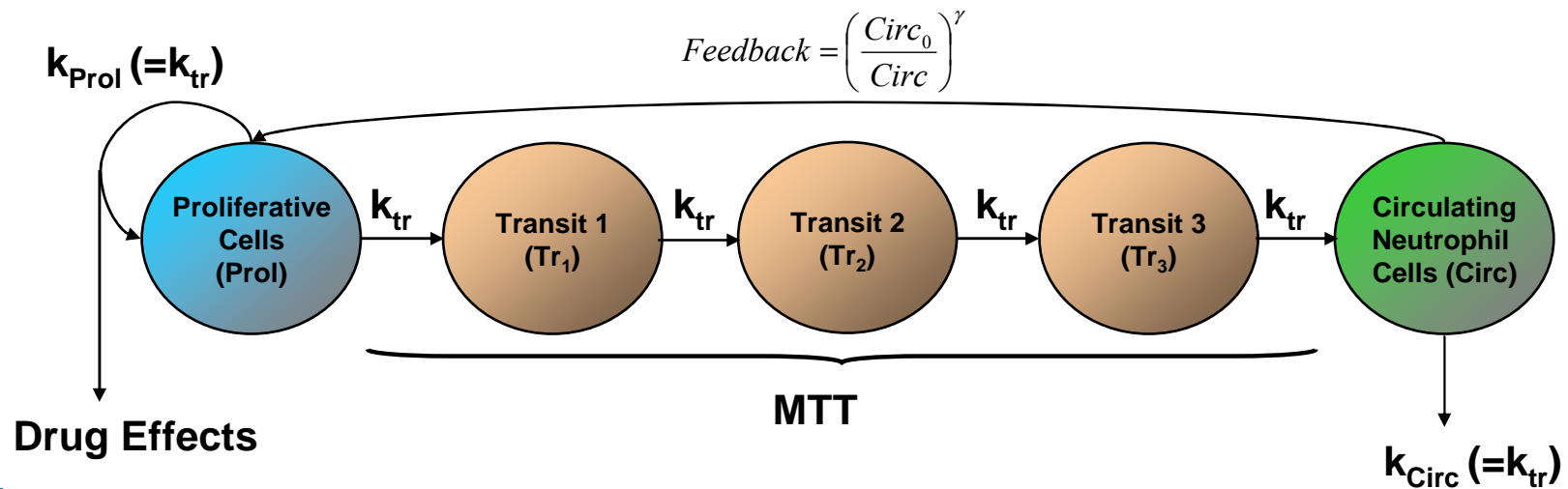
$$\frac{dTr_3}{dt} = k_{tr} \times Tr_2 - k_{tr} \times Tr_3$$

$$\frac{dCirc}{dt} = k_{tr} \times Tr_3 - k_{circ} \times Circ$$

Mitotic susceptible cells

Non-mitotic maturing cells

Circulating cells



## Distribución de los pacientes y observaciones por grupo de dosis y ciclo de tratamiento

Total		Dose Levels (mg)													
Cycle	Np / Nobs	1.5	2.5	4	6	10	16	25	40	45*	50**	60	61	65	75
1	56/ 396	3/ 19	4/ 27	3/ 19	3/ 19	3/ 17	3/ 19	3/ 20	3/ 18	-	-	12/ 90	6/ 40	6/ 50	7/ 58
2	50/ 269	3/ 15	3/ 14	3/ 14	3/ 15	2/ 11	3/ 16	3/ 16	2/ 12	1/ 7	1/ 11	10/ 58	6/ 31	4/ 15	6/ 34
3	20/ 109	1/ 6	1/ 6	2/ 10	-	1/ 6	1/ 6	2/ 14	2/ 13	1/ 3	-	5/ 28	3/ 15	1/ 2	-
4	20/ 101	1/ 6	1/ 7	2/ 9	-	1/ 4	1/ 7	2/ 9	2/ 14	1/ 2	-	5/ 22	3/ 17	1/ 4	-
5	10/ 47	-	1/ 6	-	-	1/ 3	1/ 4	1/ 7	2/ 12	1/ 4	-	2/ 7	-	1/ 4	-
6	8/ 34	-	1/ 6	-	-	1/ 5	-	1/ 7	1/ 5	1/ 1	-	2/ 8	-	1/ 2	-
7	4/ 16	-	-	-	-	1/ 3	-	1/ 5	1/ 5	-	-	1/ 3	-	-	-
8	3/ 14	-	-	-	-	1/ 4	-	-	1/ 7	-	-	1/ 3	-	-	-
9	2/ 9	-	-	-	-	-	-	-	1/ 6	-	-	1/ 3	-	-	-
10	1/ 7	-	-	-	-	-	-	-	1/ 7	-	-	-	-	-	-
<b>99</b>	<b>19/ 19</b>	1/ 1	1/ 1	1/ 1	1/ 1	-	1/ 1	2/ 2	1/ 1	-	-	4/ 4	5/ 5	1/ 1	1/ 1

**Np**, number of patients (black)

**Nobs**, number of observations (red)

\*, patient with ID=48, first received 60 mg and then, 45 mg in cycles 2 to 6

\*\*, patient with ID=40, first received 65 mg and then, 50 mg in cycle 2

Paramete	Units	Estimate	IPV(%)
Circ <sub>0</sub>	<i>cells x 10<sup>9</sup> /l</i>	4.3 (0.07)	41 (0.23)
MTT	<i>h</i>	145 (0.06)	24 (0.28)
Slope	<i>ml/ng</i>	0.0192 (0.11)	39 (0.34)
$\gamma$	-	0.176 (0.09)	-
Residual Error (SD)		0.491 (0.14)	-

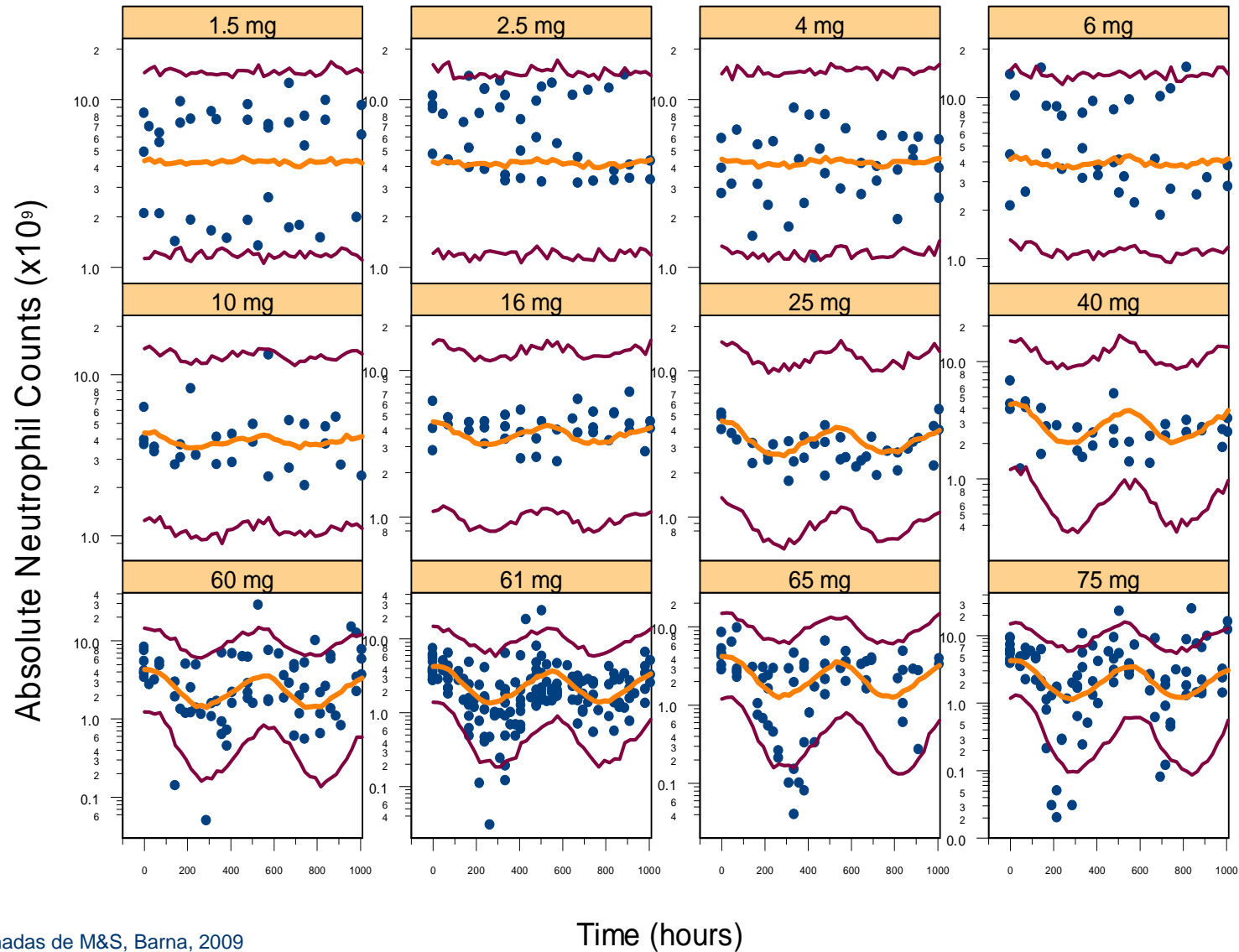
Precision of parameter estimates are presented with coefficient of variation [CV] in parenthesis; inter-patient variability (IPV) is expressed as CV(%); Circ<sub>0</sub>, ANC at the time of the start the treatment with BN 80927; MTT, mean transit time;  $\gamma$ , parameter controlling the rebound effect; SD, standard deviation on logarithmic scale. Estimates corrected by the results from the nonparametric step are shown in red.

**Ninguna de las covariables pudo explicar parte de la variabilidad interindividual encontrada en el modelo PK/PD**

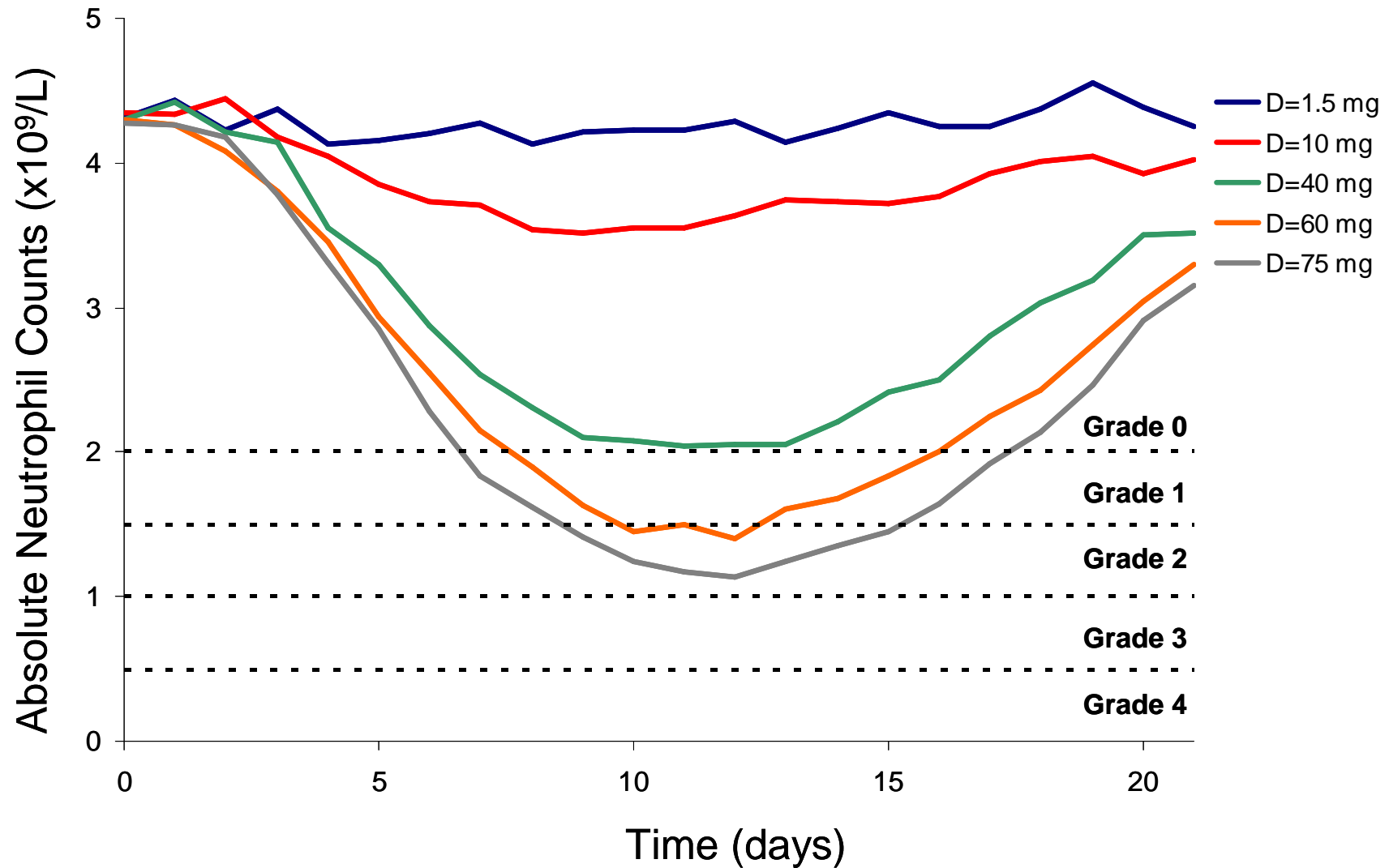
Parámetros relacionados con el sistema similares para todos los fármacos La potencia del Elomotecan está en el mismo ámbito que Docetaxel y más bajo que Diflomotecan

Drug	System related parameters					Drug-related parameters	
	Circ <sub>0</sub> <i>cells x 10<sup>9</sup> /L</i>	IIV <sub>Circ0</sub> %	MTT <i>days</i>	IIV <sub>MTT</sub> %	γ -	Slope <i>μM<sup>-1</sup></i>	IIV <sub>Slope</sub> %
Docetaxel	5.05	42	3.7	16	0.161	8.58	60
Paclitaxel	5.20	35	5.3	18	0.230	2.21	43
Etoposide	5.45	42	5.6	14	0.174	0.126	40
DMDC	5.43	39	5.1	49	0.160	0.782	63
Irinotecan	5.51	29	4.7	29	0.132	1.29	43
Vinflunine	4.72	41	5.1	22	0.162	0.0035	41
Topotecan	4.89	78	4.8	41	0.130	83.8	81
Indisulam	5.81	42	6.5	21	0.160	0.0081	63
Diflomotecan	4.58	39	5.4	21	0.159	57.4	61
Elomotecan	4.30	41	6.0	24	0.176	10.7	40

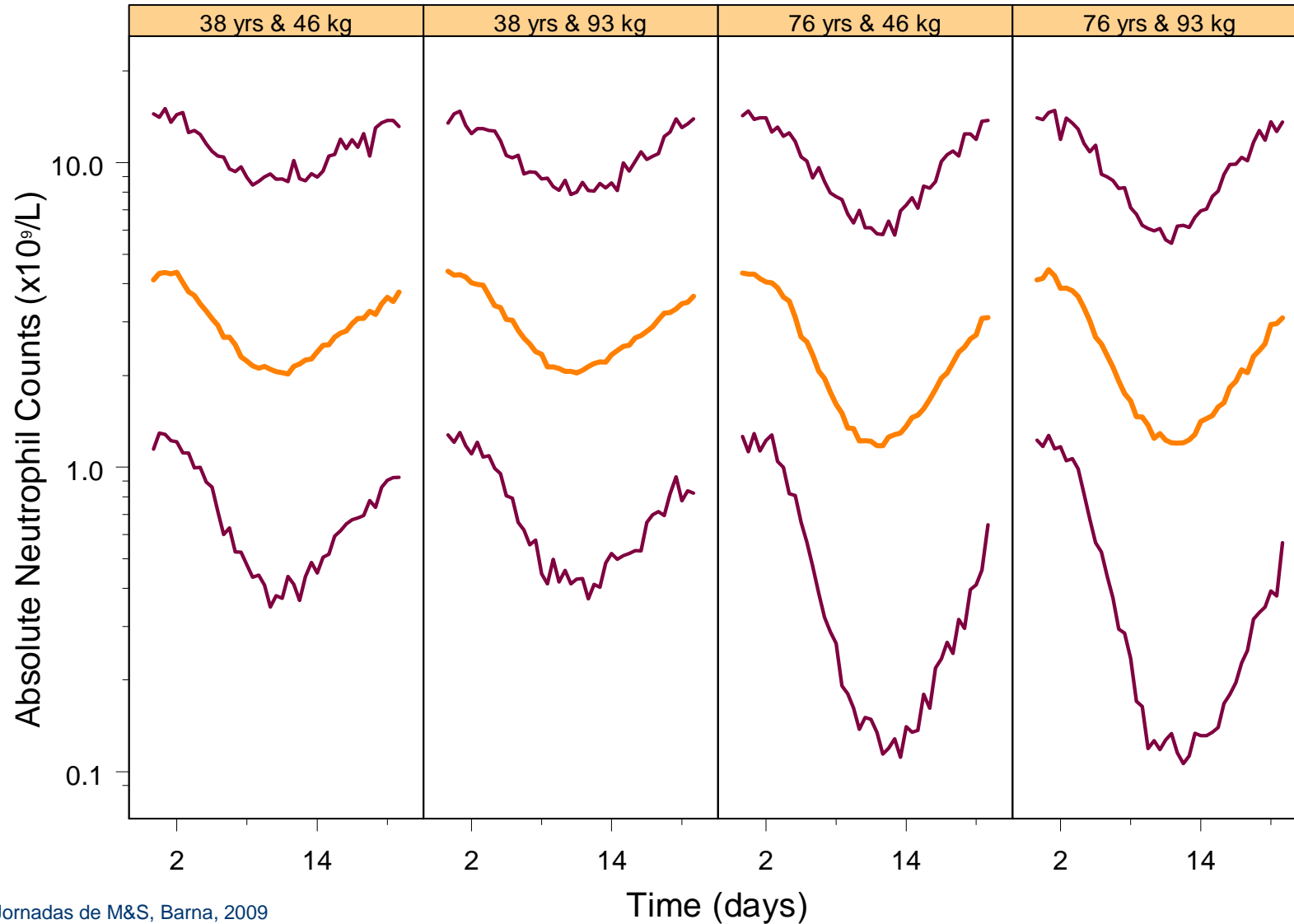
## Simulaciones permiten describir los perfiles de los neutrófilos así como la dispersión en todos los grupos de dosis



## Perfiles típicos de la evolución temporal de la neutropenia tras la administración de diferentes dosis de elomotecan



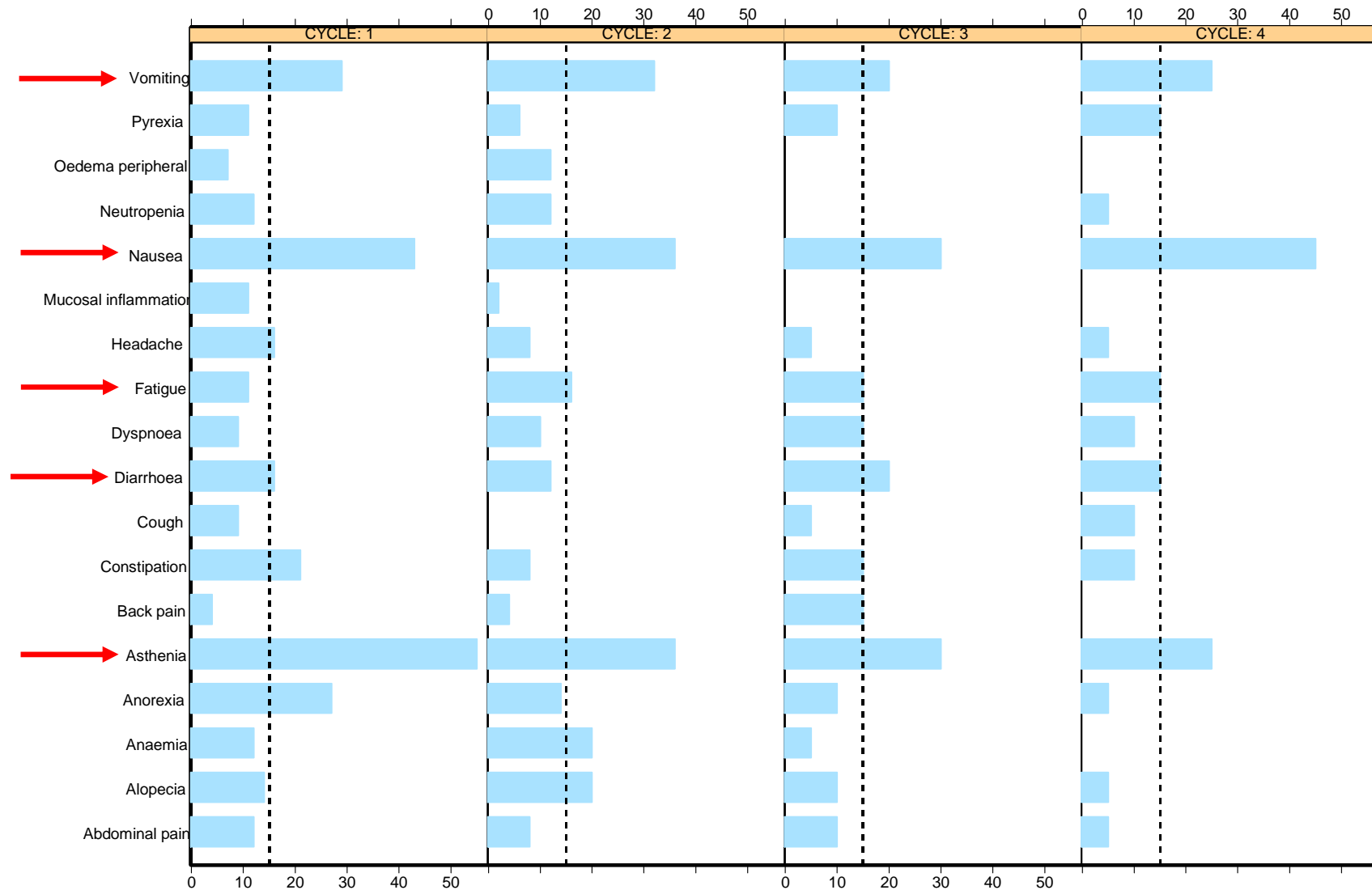
La edad esta relacionada con el incremento de toxicidad asociado con la disminucion del CL.  
Efecto despreciable para el peso.



- **El curso temporal de la toxicidad hematológica (neutropenia) relacionada con el fármaco se describió adecuadamente mediante el modelo semimecánico.**
- **No existen relaciones clínicamente relevantes con ninguna de las covariables ensayadas (demográficas, bioquímicas y variables relacionadas con la patología). Sin embargo, la edad está asociada con un incremento en la toxicidad debido a la disminución del CL.**
- **Simulaciones predicen la ocurrencia de Grado 4 de neutropenia en el 0.2, 2 y 23% de los pacientes después de una administración única a niveles de dosis bajo ( $\leq 10$  mg), medio (16 to 50 mg), y alto (60 to 75 mg), respectivamente.**
- **A la dosis recomendada (60 mg), el modelo predice que un 34 % de los pacientes presentan neutropenia grado 4 durante aproximadamente 3.4 días, y solamente un 5.3% de los pacientes presenta un riesgo más elevado de sufrir neutropenia febril.**

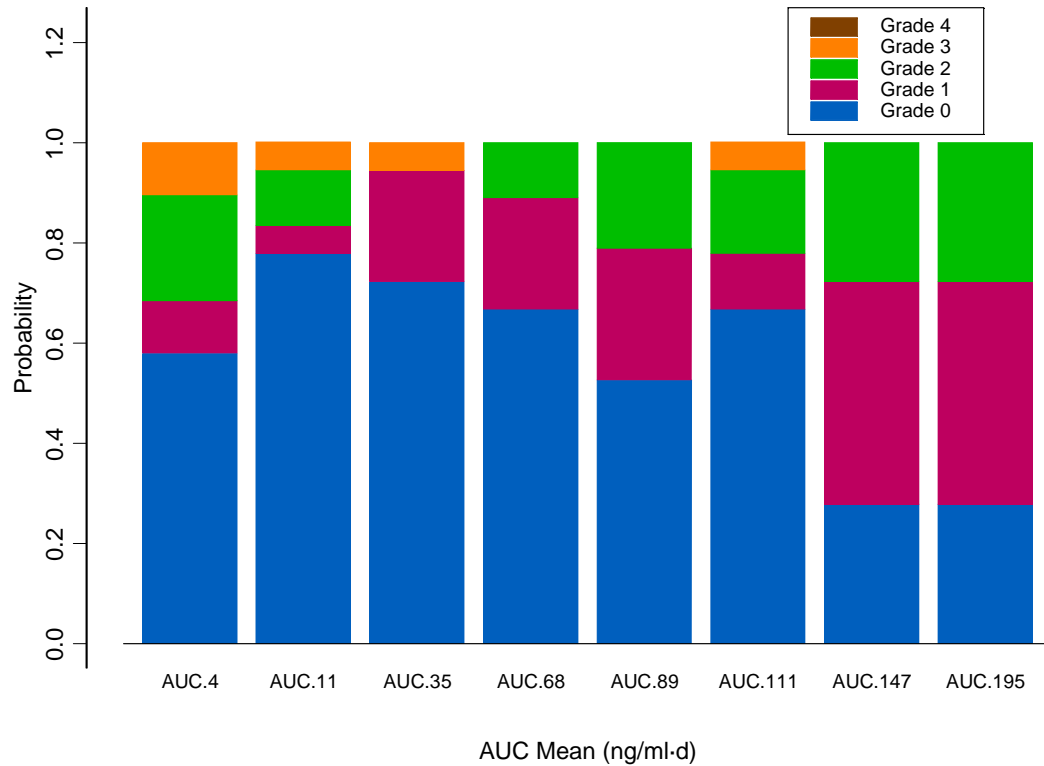
# RESULTADOS ANALISIS EFECTOS ADVERSOS

## Se han seleccionado los EA con incidencia superior al 15% en 3 de los 4 primeros ciclos

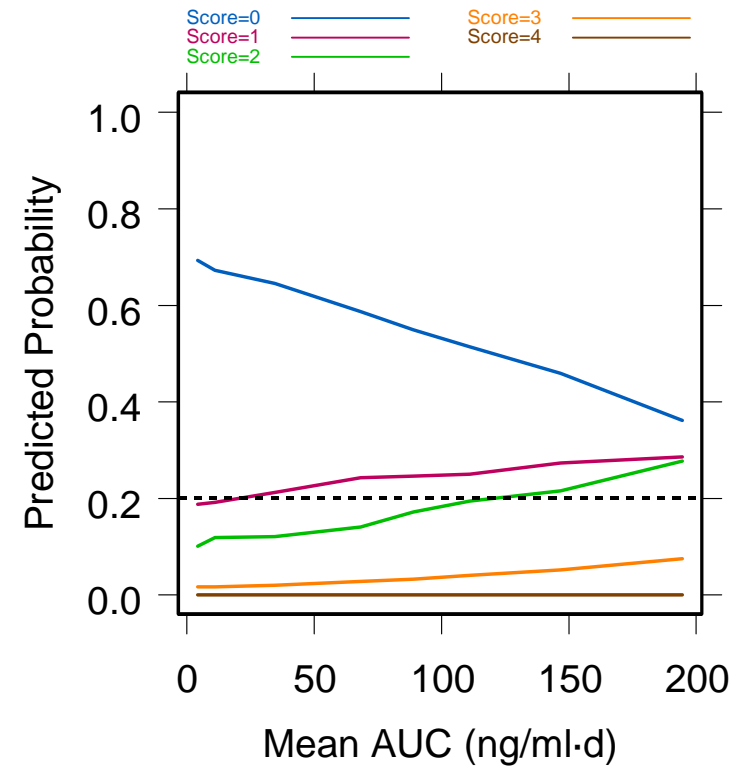


## Astения

### Observed

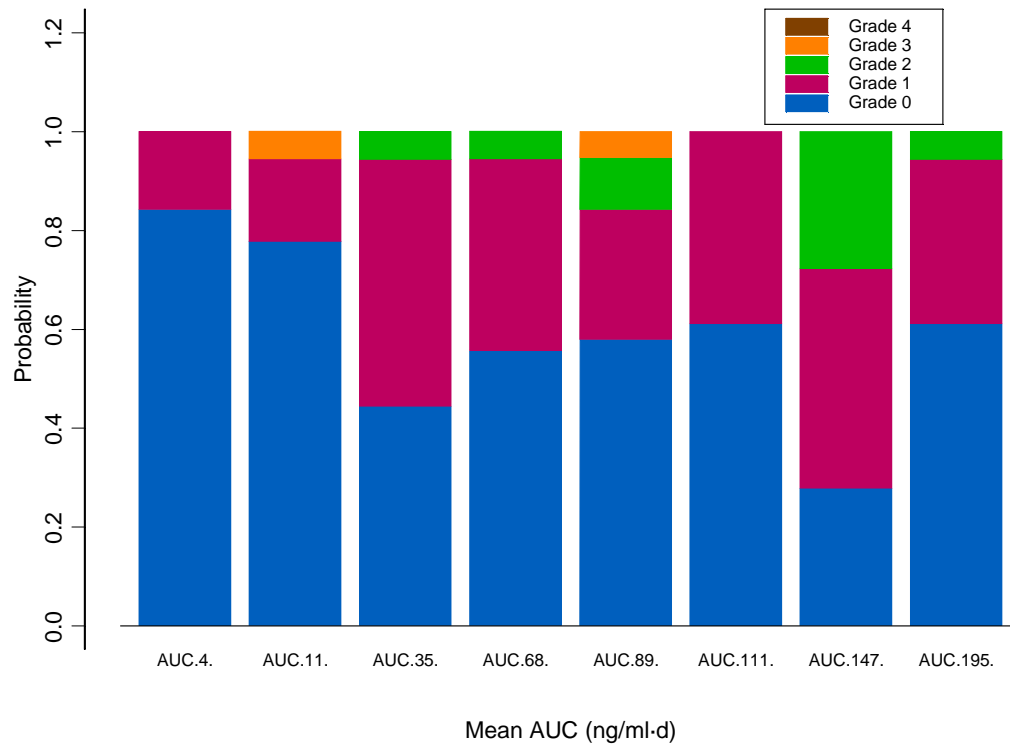


### Predicted

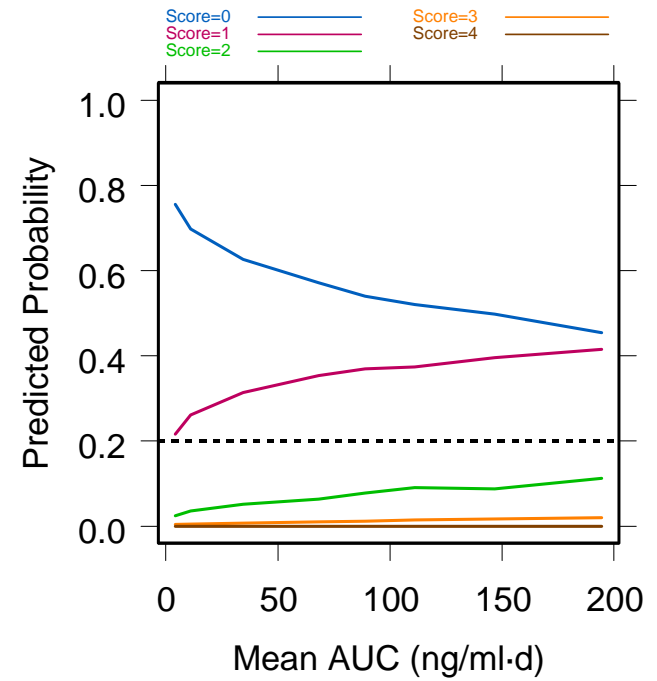


## Nauseas

### Observed

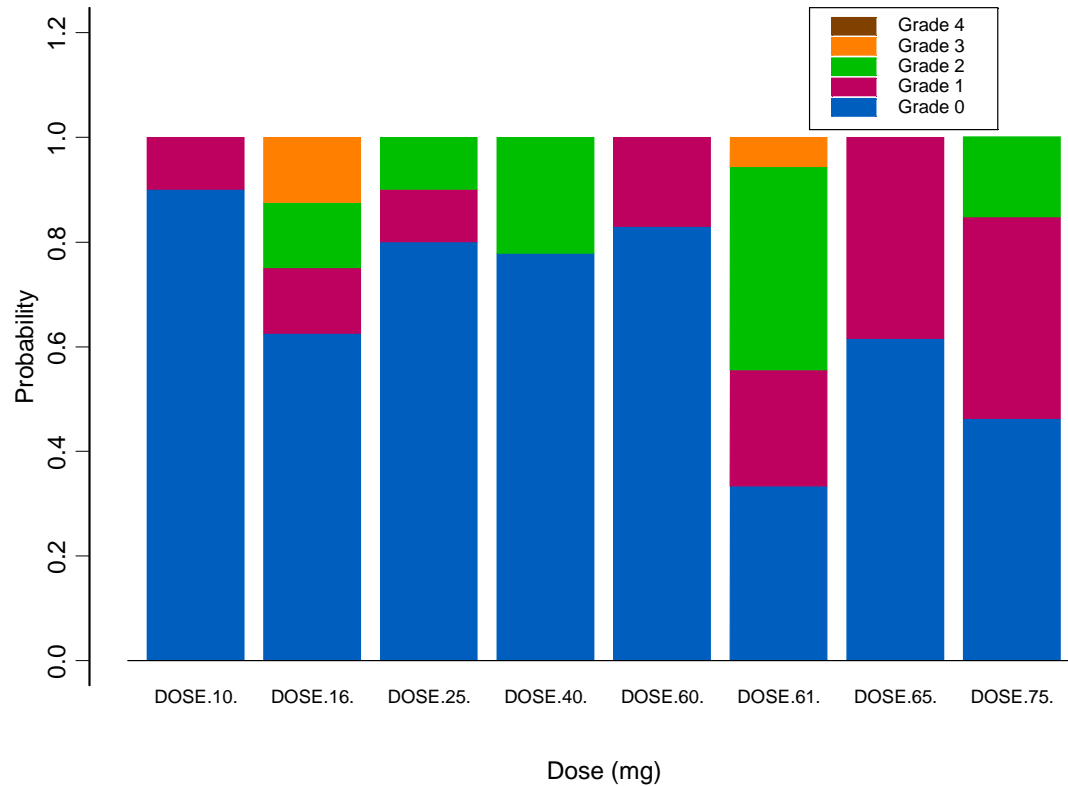


### Predicted

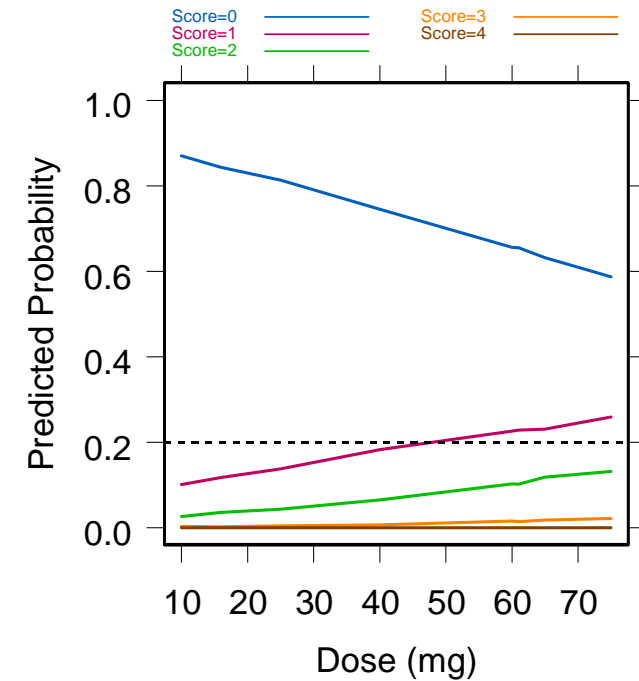


## Vómitos

### Observed

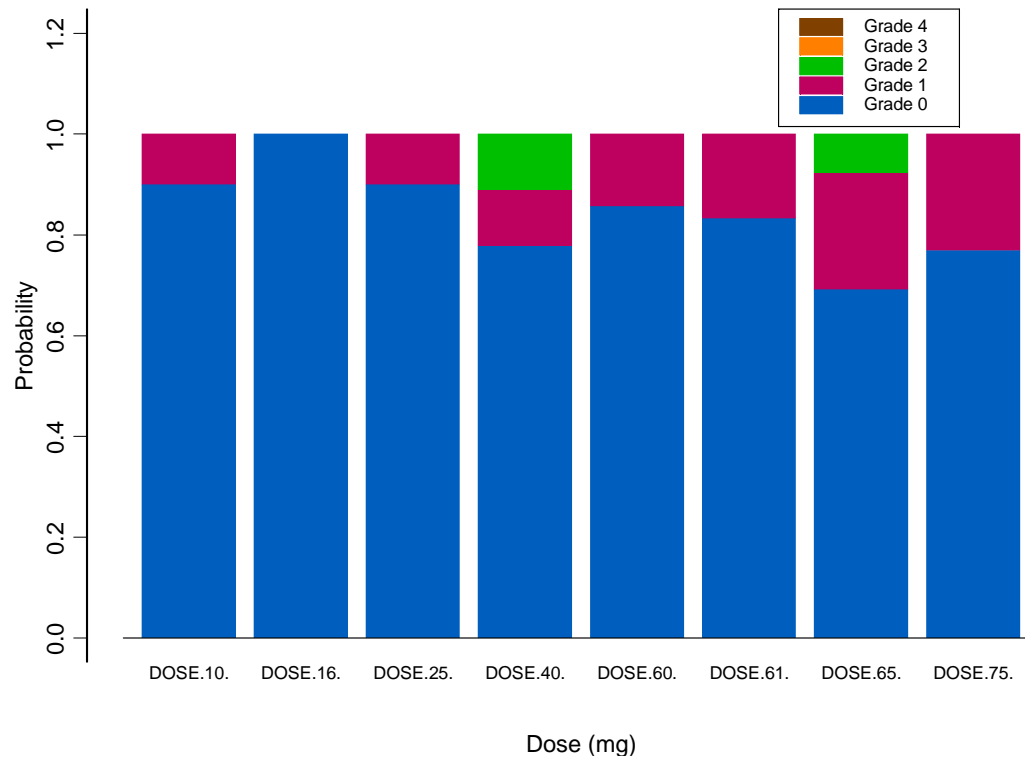


### Predicted

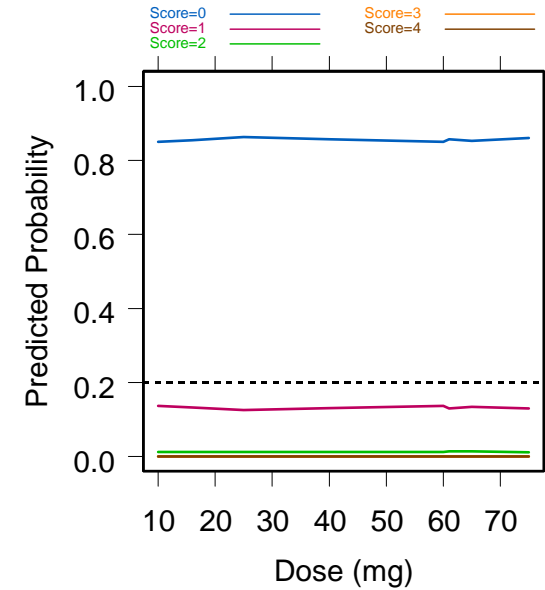


## Diarrea

### Observed

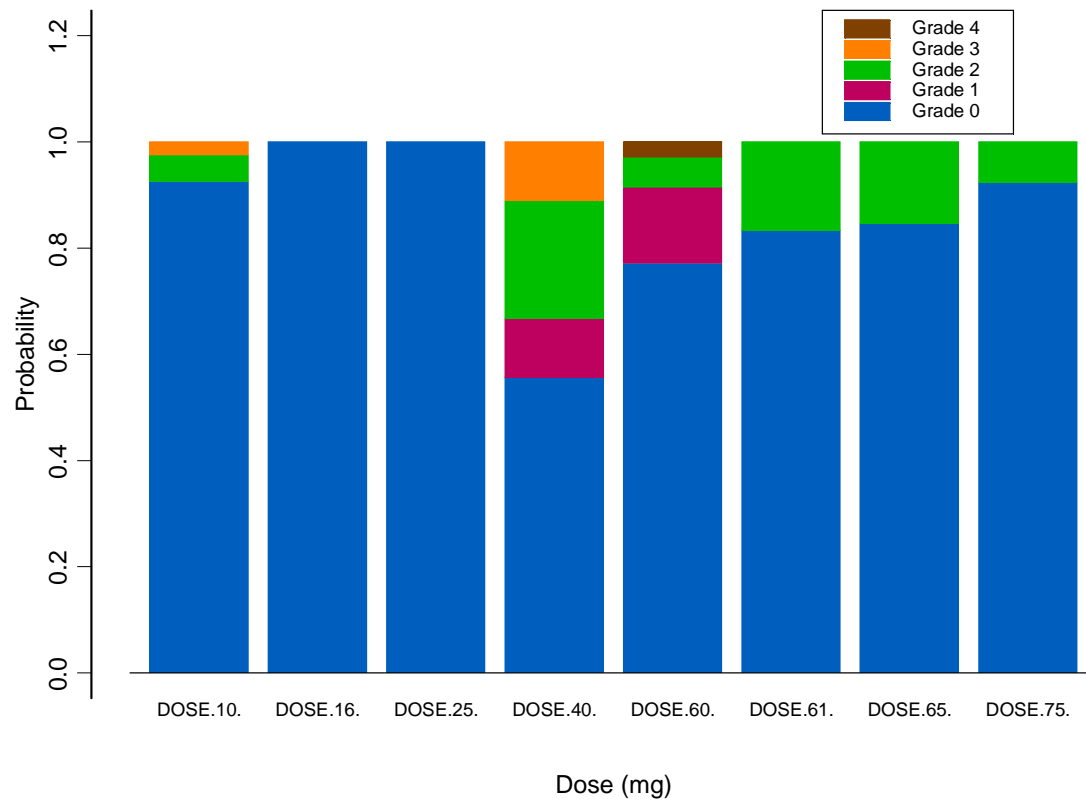


### Predicted

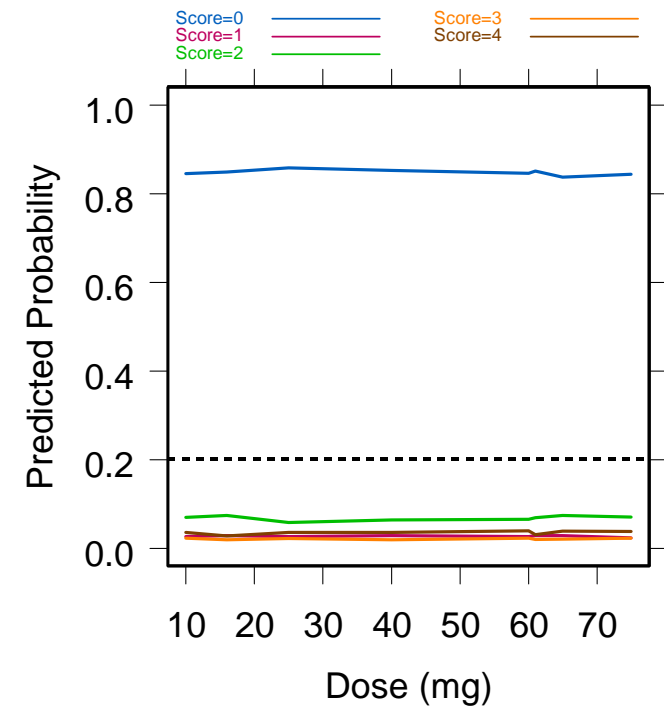


## Fatiga

### Observed



### Predicted



- De los cinco EA analizados, tres (astenia, nausea y vómitos) se correlacionaron con la exposición al fármaco. Los dos restantes (diarrea y fatiga) no están relacionados con la exposición al fármaco.
- En las curvas de probabilidad al aumentar la exposición se observa una tendencia a descender la probabilidad para grado igual a 0 y a aumentar la probabilidad para grados  $\geq 1$ .
- A la dosis recomendada (D=60 mg), se predicen las siguientes probabilidades para los grados de 0 a 4: astenia (0.46, 0.27, 0.22, 0.05 y 0.0), nausea (0.50, 0.40, 0.09, 0.02 y 0.0) y vómitos (0.66, 0.23, 0.10, 0.02 y 0.0).
- Se observa una baja incidencia de severidad para los EA no relacionados con la exposición (diarrea y fatiga). La ausencia de efecto adverso (grado cero) presenta un valor de 0.85.