

다국적 Phase II 임상시험 수용에 필요한 인프라 구축

손 지 응

한국아스트라제네카 의학부

신약의 개발은 발굴연구(discovery research)를 비롯한 전 임상 연구(pre-clinical study)로부터 시작하여 새로운 화합물질과 관련한 지식과 데이터가 더해져 가는 임상개발(clinical development) 단계로 이루어져 있다. 이 일련의 과정은 10여년이라는 오랜 기간에 걸쳐 이루어지게 된다. 각 단계별로 설정한 이정표에 따라 분리된 프로젝트로 개발을 진행하지만 개발자의 입장에서 각 개별 프로젝트는 독립된 것이 아니라 이후의 더 큰 프로젝트로의 진행여부 및 다음 단계의 투자 결정을 위한 근거와 확신을 구하는 연속적인 과정으로 이해할 수 있다.

과거에는 서유럽국가나 미국을 중심으로 이루어졌던 신약개발이 최근에는 아시아나 동유럽, 라틴아메리카 등 글로벌 전역으로 확대되고 있다. 우리나라를 비롯한 이 지역의 많은 국가들이 다음 세대의 중요한 성장 동력산업으로 생명과학 분야를 주목하고 있다. 신약을 비롯한 바이오 기술의 개발은 임상 시험이라는 엄격한 과학적 절차를 통해 효과와 안전성을 철저히 입증하여야 하는데 이를 위한 기반 구축은 타 분야와는 달리 산업계와 학계, 연구계, 그리고 규제제도와 허가관청 및 심의기관 등 각기 다른 역할을 하는 여러 섹터의 균형과 조화가 필요하다는 점이 다른 산업분야와 다른 점이라 할 수 있다.

최근 대규모 다국가 다기관 임상시험에 우리나라 연구자들의 참여가 급격하게 증가하고 경험과 기반의 축적에 가속도가 붙으면서 자연스럽게 그 관심이 후기 개발 임상연구뿐만 아니라 초기 임상연구로 확산되고 있다. 이는 전체 신약의 개발 과정 중 초기 단계는 지식의 축적이 덜 되어 있고 미지 분야의 탐구라는 점에서 과학적 관심이 높다는 것이 이유의 하나일 것이다. 즉 연구에 참여하는 연구자의 입장에서는 확증적 연구보다는 탐험적 연구에 보다 학문적 호기심이 높을 수 있다. 개발자의 측면에서는 이 단계에서의 경험과 기반 없이는 신약의 “full development”가 불가능하며, 아울러 초기 단계에서의 자료와 지식을 점유한 연구자나 개발사는 경쟁에서 우위를 점할 수 있고 다음 단계 프로젝트의 주도권을 잡을 수 있다. 규제 및 심의의 관점에서는 초기 단계에서부터 보다 해당 국가의 임상 데이터가 반영된 충실한 임상시험 자료가 축적된다는 이점이 있다.

제 2상 임상시험은 신약의 효과에 대한 탐험 과정으로 이해할 수 있는데, 제 1상 시험에서 얻은 용량 범위에 근거 과연 후보약물이 대상에서 예상하는 효능을 보이는지에 대한 질문에 대한 답을 구하고 제 3상 임상시험에 돌입하기 위한 최적 용법과 용량을 결정하는 단계이다. 제 3상

확증 시험은 신약 개발 비용의 80%에 달하는 막대한 비용과 매우 오랜 기간을 소모하게 되는 단계이므로 제 2상 시험은 제 3상 확증시험 단계로 진행을 위한 확신을 얻기 위한 전 단계로 이해할 수 있다. 제 2상 시험은 대규모 3상 시험과는 달리 제한된 국가에서 더 작은 규모로 진행이 되므로 이를 위해서는 환자군과 시스템이 확보된 임상연구 기관, 규제기관과 IRB의 신속한 심사, 잘 구축된 GCP환경, 임상연구자, 임상약리학자 및 약물 안전에 관한 전문가 등 잘 구축된 인적 환경 등을 가장 중요한 기반이라 할 수 있을 것이다. 이러한 기반은 임상시험의 토대가 되지만 반대로 임상 시험의 경험을 통해서 구축되는 결과이기도 하다. 이러한 기반 구축을 위해서는 임상시험과 관련된 다양한 섹터의 공동 노력이 절대적이라 생각한다.

Contents



- The meaning/value of early phase clinical study
- Differences of phase II clinical study with phase III confirmatory study

同床異夢?



'비아그라의 전설' 한국서도 꿈?

비아그라를 제1차 다국가 임상시험 국내 참가 기업들은 어떤 모습으로 준비할까?

비아그라(시트릭산염)는 1998년 12월 23일 미국 FDA로부터 신약승인허가를 받은 1세대 PDE5 억제제이다. 이 약은 남성 발기부전 치료에 사용되며, 1999년 12월 23일 미국 FDA로부터 신약승인허가를 받았다. 이 약은 남성 발기부전 치료에 사용되며, 1999년 12월 23일 미국 FDA로부터 신약승인허가를 받았다.

비아그라를 제1차 다국가 임상시험 국내 참가 기업들은 어떤 모습으로 준비할까?

비아그라(시트릭산염)는 1998년 12월 23일 미국 FDA로부터 신약승인허가를 받은 1세대 PDE5 억제제이다. 이 약은 남성 발기부전 치료에 사용되며, 1999년 12월 23일 미국 FDA로부터 신약승인허가를 받았다. 이 약은 남성 발기부전 치료에 사용되며, 1999년 12월 23일 미국 FDA로부터 신약승인허가를 받았다.

외국계 제약사 국내 다국가임상 거둔다 3상 시험만 집중...의사들의 무관심도 한몫

<충락> ... "외국계 제약사들이 임상 1상과 2상을 하기에는 아직도 우리나라를 믿을 수 없는 나라로 생각한다"...

"서울대와 서울아산병원, 삼성서울병원, 세브란스병원 등만이 임상 1상을 위한 넬도공인을 갖추고 있다"며 전반적인 인프라 구축이 아직은 부족하다고...

특히 "임상시험 전체를 코디네이트할 수 있는 임상약리 전공자도 10여 명이 불과한 상황에서 외국계 제약사들이 국내에서 임상 1상과 2상을 하기는 힘들 것"....<충락>

아스트라제네카, 국내임상연구에 260억 투입 복사부와 연구개발, 임상 교류 협력 확대키시 채권

다국적제약사인 아스트라제네카가 국내에 집중 소액 출자 260억원 규모의 임상 연구에 힘을 지원한다.

복사부 부장 5일 영국계 다국적제약사인 아스트라제네카와의 연구 개발 및 임상 교류 협력 방안을 위한 양국서신(MOU)을 체결했다고 밝혔다.

양국서신에 따르면 신약 개발을 위한 초기 연구 협력은 강화하기 위해 아스트라제네카는 국내 특허와 관련된 신약 후보 물질을 초기 연구 연구도 강화할 예정이다.

이러한 연구 인력의 교류를 확대하기 위해 보건부의 교류 프로그램 개발을 지원할 예정이며, 양국은 수문과 국내 임상 환경 및 연구 기반을 조망하고 신약개발 연구 기반을 확충하기 위해, 한국 보건산업진흥원과 공동으로 기술 인력개발연구소를 추진하기로 했다.

신약개발과 관련된 임상 연구 지원과 학술 교류 프로그램을 통해 신약 개발 연구의 기반을 다지는 한편이다.

□다국적제약사 아스트라제네카 브리엔 회장

"한국 신약 연구진 매우 우수"

아스트라제네카 브리엔 회장은 "한국 신약 연구진은 매우 우수하다"고 말했다. 그는 또한 "한국 신약 연구진은 매우 우수하다"고 말했다. 그는 또한 "한국 신약 연구진은 매우 우수하다"고 말했다.

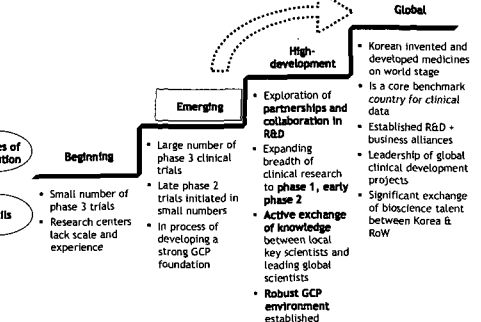
"국내 의료-임상시험 수준 인정받은 것"

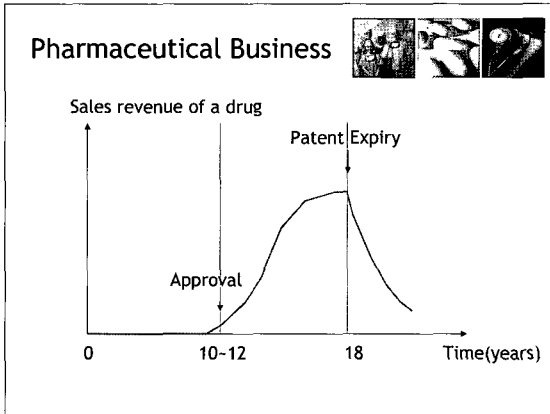
2006 신약연구 지원 방안추진사업에 교수... 국내 의료-임상시험 수준 인정받은 것... 국내 의료-임상시험 수준 인정받은 것...

한국의 신약연구 지원 방안추진사업 관련 MOU 체결

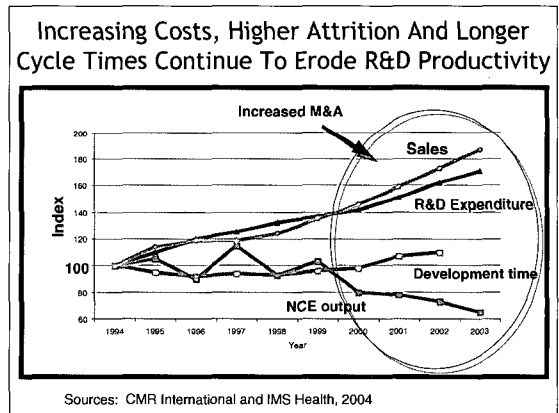
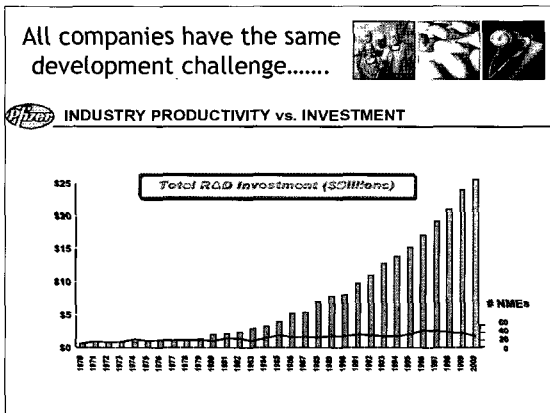
아스트라제네카는 2006년 5월 5일 한국 보건산업진흥원과 공동으로 '신약개발 연구 기반 확충을 위한 양국서신(MOU)'을 체결했다고 밝혔다. 이 MOU는 신약개발 연구 기반 확충을 위한 양국서신(MOU)을 체결했다고 밝혔다. 이 MOU는 신약개발 연구 기반 확충을 위한 양국서신(MOU)을 체결했다고 밝혔다.

Evolution of a country's Bioscience R&D capability





- ### Pharmaceutical Business
- R&D is critical for success
 - Most research based Big Pharma's R&D investment : 15-25% of sales revenue
 - Large scale investment
 - About -1 billion \$ per drug
 - Long period of development & limited period of marketing
 - 10-12 years from NME to NDA
 - 7-8 years for actual protected marketing
 - High risk, high return



- ### Challenges of Drug Development
- Only 3 out of every 10 marketed Rx drugs produce revenues that match or exceed average R&D costs
 - The average cost of developing a new medicine was \$802 million
- [J.A. DiMasi et al: "The price of innovation:New Estimates of Drug Development Costs," J Health Economics 22(2003):151-185]

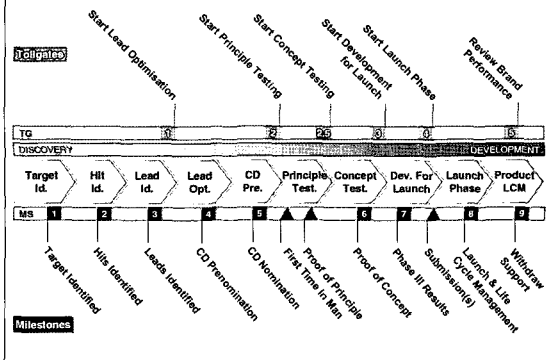
- ### Challenges of Innovation
- Uncertainty
 - Higher risks
 - One out of 10,000 screened molecules get success in new drug development
 - Difficulty in :
 - Market research
 - Planning
 - Investment decision

Options Approach



- Sequential and evolutionary
- Creating option
 - Rights but not obligations to take actions in the future
- Exercising the option
 - Make a large, irreversible investment
- Flexibility and Learning
 - With more information, you can make the large, irreversible investment decisions
- MILESTONE Planning

Drug Discovery and Development Process



"Failure is our most important product"

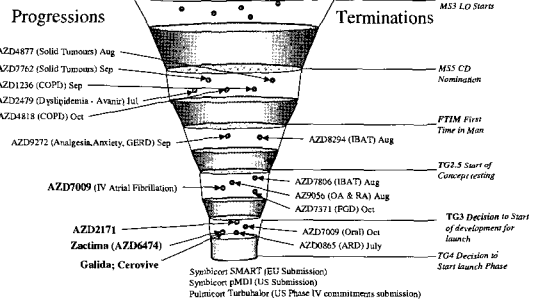
(R. W. Johnson, Jr., Former CEO, Johnson & Johnson)



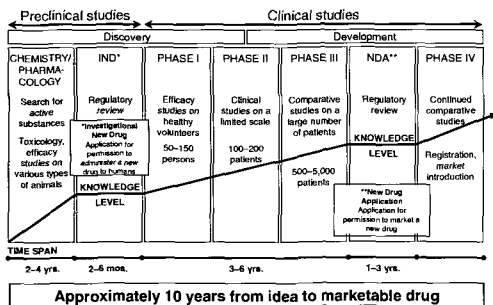
Milestone Planning

- Plan as a learning tool
 - The plan should be a learning mechanism which helps to collect unfolding information, discuss their implications, and revise the plan - with the termination of the venture as an alternative.
- Plan as a dynamic tool
 - As the situation changes, so does the venture plan.
- The ability to terminate venture which head toward big losses is as crucial as the ability to develop successful ventures

Pipeline Portfolio



The R&D process



Discovery Medicine



- The key purpose of the Discovery Medicine initiative is to achieve a greater level of confidence in a CD before it enters costly and time-consuming clinical trials.
- Discovery Medicine scope spans the following themes:
 - **Mechanisms:** Elucidating target mechanisms and then validating them
 - **Models:** Finding a relevant animal model that can predict outcomes in humans
 - **Markers:** Discovering a marker that can be measured early on in clinical studies, such as a biomarker that can provide some confidence that the concept will work in humans

Phase I



- Safety studies
- Approximately 20 to 80 healthy volunteers test the product to:
 - Confirm the safe dosage range
 - Determine how the drug is absorbed, distributed in the body, metabolized, and excreted. The duration of its action is also measured
 - Confirm that it is safe to proceed with testing in a larger number of patients

Phase II



- The product is tested on 100-200 patients who suffer from the targeted disease to:
 - Determine that the drug is active
 - Determine the proper dosage
 - Establish preliminary safety at the selected dosage
- Phase IIa and IIb

Designing Phase II



- Phase I should give you a dose range and schedule
- Phase II should tell you whether you have activity
- Key Questions:
 - What must you know?
 - And what would you like to know?
 - What is the compromise?

Phase II



- Limited in scope
 - E.g; A lipid lowering agent Phase II will tell you whether the agent lowers lipids
 - It might give some comparative data
 - It won't give effectiveness data
 - It will add to the understanding of tolerability

Phase II



- Value
 - A bridge from Clinical Pharmacology to Phase III
 - Helps to establish confidence in the drug
 - Something for investigators to talk about
 - Can be used as a registration trial in a few situations

Phase III



- Extensive Clinical Testing
- The product is tested in a larger population, usually 1,000-3,000 patients to:
 - Verify phase II results
 - Prove the drug is truly effective in a large number of patients
 - Monitor adverse reactions from long-term use
 - Demonstrate that the drug is better than currently approved treatments

Phase III



- Well designed, well conducted, randomized phase III trials are perceived as the strongest evidence of clinical value
- Most regulatory submissions require phase III trials
- Most phase III trials are large, expensive and time-consuming
- Up to 80% of the clinical budget is spent on phase III trials

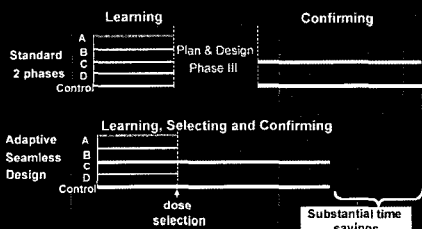
Confirming or Learning?

Sheiner LB. *Clinical Pharmacol Ther* 1997;61(3):275-91

- **Confirming**
 - Making sure
 - Analysis Assumptions Minimized
 - Randomized Treatment Assignment
 - **"Yes/No" Questions for Drug Approval**
 - Does the drug work?
 - Can it be used safely in renal failure?
- **Learning**
 - Exploration
 - Assumption rich analysis
 - PKPD model
 - **"How Much" Questions for Drug Science**
 - How big an effect does the drug have?
 - What is the clearance in renal failure?

Modified from NHG Hotrod, *Clinical Trial Simulation Confirms Objective Use of The Randomization Test*, 2002

Adaptive Seamless Design for Dose or Regimen Selection



Stage 1: treatment selection vs control
 Stage 2: confirmation of selected treatment vs control

October 2005 CME Workshop, J. Shantzen

26

NOVARTIS

Adaptive phase II/III designs

Use of information gathered in the learning stage (IIb) of the trial to adapt the design for the next confirmatory stage (III), which seamlessly follows; the information from the learning stage will contribute evidence to the overall conclusions

- Model-based / Bayesian approach makes greater use of all available data
- Less patients needed compared to standard phase IIb and III paradigm
- Shorter overall development time
- Long term safety data from patients become available earlier (extension of phase IIb patients)

October 2005 CME Workshop, J. Shantzen

27

NOVARTIS

Moving development to emerging economies...

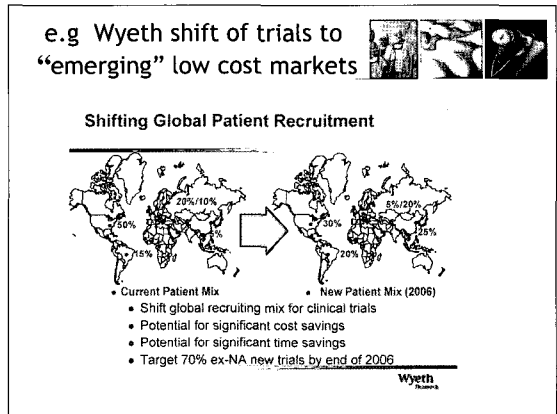
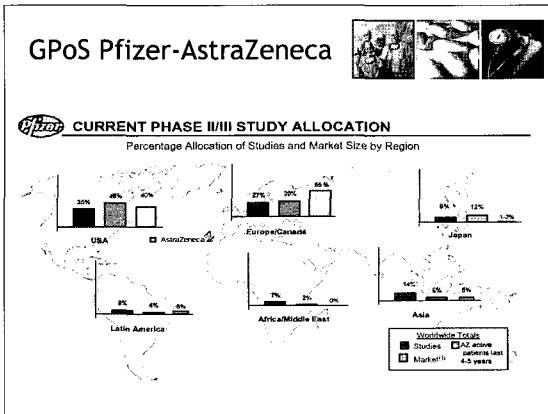
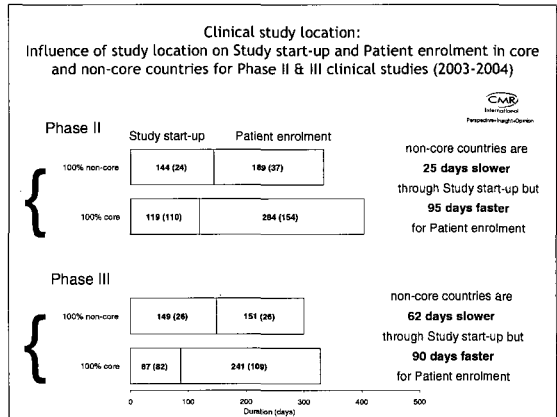
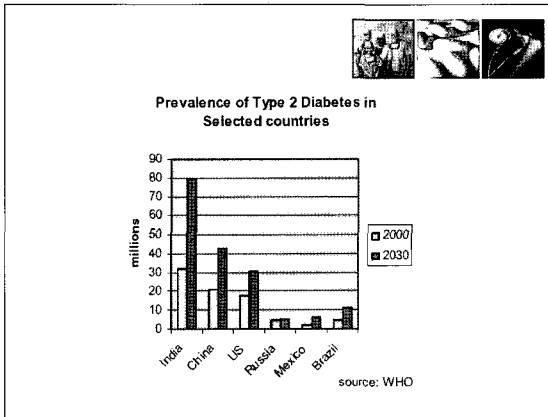


- Pharma moves into emerging markets follows a maturation trajectory seen previously in other businesses.....
- New regulatory environments – new possibilities
- More "quid pro quo" opportunities for big pharma
- More cost efficient programs
- Unmet needs

Driving Forces in the Globalization of Bio-Pharmaceutical R&D



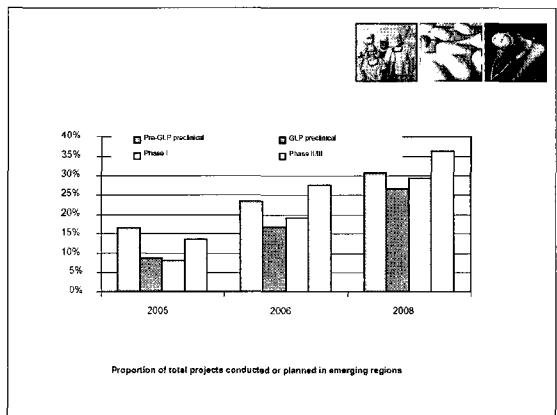
- Trend 1:** Government policy and investment in emerging regions
- Trend 2:** The reverse "brain drain"
- Trend 3:** The expected growth of domestic product markets in emerging regions
- Trend 4:** Labor rate arbitrage, or "quality is cheap"
- Trend 5:** *The World is Flat** - the internet has connected us all
- Trend 6:** The productivity crisis in western biopharmaceutical R&D

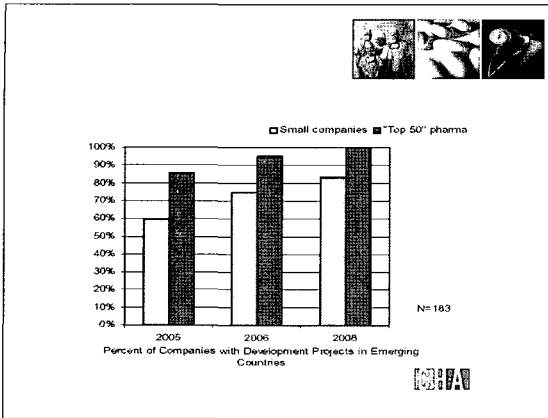


Clinical study location: Rank of core countries (normalised by population) conducting clinical studies based on total number of patients enrolled (2003-2004)

Rank	Anti-cancer	Nervous system	Anti-infectives	Alimentary & metabolism	Cardio-vascular	Respiratory system	Musculo-skeletal system	GU and sex hormones
1	France	USA	Canada	Germany	Canada	USA	USA	USA
2	Canada	Canada	USA	Canada	USA	Canada	Canada	Germany
3	UK	France	Spain	USA	Germany	Spain	Germany	Canada
4	Spain	UK	France	Spain	UK	France	UK	Spain
5	Italy	Spain	Germany	France	Spain	Germany	Spain	France
6	USA	Germany	Italy	UK	France	UK	France	Italy
7	Germany	Italy	UK	Italy	Italy	Italy	Italy	UK

Data shown are for Phase I (excluding Phase II) & Phase III clinical studies where Patient enrolment (CE) was completed between 2003 and 2004. The total number of patients recruited has been normalised using Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 2003 population data (www.OECD.org), core countries are defined as being Canada, Germany, France, Italy, Japan, Spain, UK & USA (Data have been excluded for Japan as these are incompletely reported). As patients may be recruited in more than 1 country, an individual study may appear more than once. Clinical studies for line extensions and new development projects are included.





Benefits of early engagement

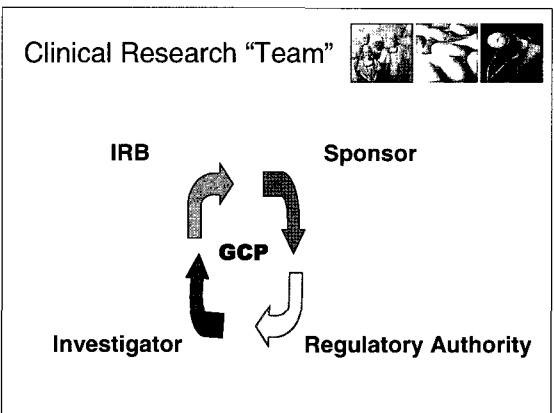
- Scientific merits
- Initiatives in clinical researches
 - Link to the next step study: more options generated
- Regulatory perspective
- Help to build up infrastructures for clinical trials and essential for full clinical development

Hurdles

- Experiences
- IND approval
 - Speed:
 - Early study needs quick start
 - Documents should(?) be translated into Korean
 - Templates
- Spirit
 - CTC as a service organization
- Collaboration between professionals

The Social contract between Pharma, Academia, and Patients

Pharma	Academia	Patients
Wants to make a profit Developing drugs	Wants to conduct independent research	Wants access to affordable new drugs
Accepts regulation of the industry	Accepts intellectual property rights	Accepts personal risk of testing
Expects a fair review and approval process	Expect access to data and publication rights	Expect full disclosure, and protection from harm



Take Home Message



- Biomedical Science R&D capability of Korea is evolving rapidly
- Learning by doing & experiences are the most important assets
- Value of early engagement not to be under/over-estimated
- Network and synergy is the key