

FeNO – a novel marker in clinical trials

S. Häussermann¹), D. Kappeler¹), A. Schmidt¹), R. Siekmeier²)

¹) Inamed GmbH, Gauting Germany²) Drug Regulatory Affairs, Fachgruppe Pharmazie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Abstract

Bei der Planung klinischer Studien mit antiinflammatorischen Substanzen (z. B. inhalative Corticosteroide, ICS) z. B. im Rahmen der Zulassung von Pharmaka kommt der Definition eines geeigneten primären Endpunktes eine entscheidende Bedeutung zu. In der Vergangenheit dienten Lungenfunktionsparameter, insbesondere FEV₁, als primärer Endpunkt, was mit langen Studiendauern und der Notwendigkeit hoher Zahlen von in die Studien einzuschließenden Patienten einherging. Die Bestimmung des fraktionellen Stickoxids im Exhalat (FeNO) ist als nicht-invasiver Marker für das Vorliegen einer eosinophilen Entzündung etabliert und eine Reihe von Richtlinien (Food and Drug Administration (FDA), European Respiratory Society (ERS)) fokussieren auf dieser Diagnose. FeNO stammt vorwiegend aus dem Bronchialepithel, wo es durch die steroid-responsive inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) gebildet wird. Ein Konsensuspapier von National Jewish Health (2009) über den klinischen Einsatz der FeNO-Messung postuliert, dass diese bei Patienten mit Asthma bronchiale in ambulanten Einrichtungen in Verbindung mit anderen Methoden der Asthmakontrolle eingesetzt werden soll. Darüber hinaus soll FeNO zum Nachweis oder Ausschluss des Vorliegens einer eosinophilen Entzündung der Atemwege, zur Bestimmung der Ansprechwahrscheinlichkeit einer Behandlung mit Steroiden, zur Überprüfung des Ansprechens auf Steroide und zur Kontrolle des bronchialen Entzündungsstatus eingesetzt werden. FeNO stellt außerdem ein gutes Verfahren zur Überwachung der Adhärenz von Patienten unter Therapie mit ICS und Allergenexposition dar. Daher kann FeNO auch zur Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens auf Corticosteroide und zur Optimierung einer antiinflammatorischen Therapie eingesetzt werden. Seitens der FDA wurde von Chowdhury (2010) postuliert, daß FeNO einen guten Marker zur Bestimmung der Bioäquivalenz generischer ICS im Rahmen von deren Zulassungsverfahren darstellt. Die FDA empfiehlt zum Nachweis der Bioäquivalenz die Durchführung von zwei in vivo Studien, zuerst einer Dose-Response Studie mit ausschließlicher Verwendung des Referenzproduktes und anschließend einer Bioäquivalenzstudie mit Vergleich von Test- und Referenzprodukt. Bei Vorliegen eines in Hinblick auf die eingeschlossene Patientenpopulation und deren Begleitmedikation sowie einem dem technischen Equipment entsprechenden Studiendesign mit Berücksichtigung möglicher Einflussgrößen ist es danach möglich, effektive Studien in einem kürzeren Zeitraum (2 bis 4 Wochen) und mit einer geringeren Patientenzahl (50 bis 100 Patienten) durchzuführen. Eine Etablierung dieses Vorgehens könnte dazu beitragen Aufwand und Kosten für die Durchführung klinischer Studien mit ICS wesentlich zu reduzieren.

Introduction

Designing clinical trials in asthma it is crucial to find the perfect primary endpoint for showing bioequivalence.

Especially if the investigational medicinal product is not a bronchodilator, but a substance, which suppresses the inflammatory process, e. g. inhalative corticosteroids (ICS).

In the past, lung function parameters were used as the primary endpoint, which entails a long study duration, hundreds of patients and a parameter with a high variability due to the long study duration.

FeNO is a non-invasive marker, which can be measured easily and with a portable device.

Rationale

There is evidence in the literature, that FeNO is a good marker for eosinophilic inflammation.

Moreover, eosinophilic airway inflammation is highly responsive to steroids.

That makes FeNO predestinated to measure the reduction of eosinophilic airway inflammation caused by inhaled corticosteroids.

Practical considerations

The device to measure FeNO is portable, its use standardized and easier than lung function measurements.

But: Several factors can hamper the measurement and need to be standardized in clinical trials, e. g. respiratory “stress” like lung function measurement or exercise
certain food and beverages like caffeine
circadian rhythm
cigarette smoking
upper airway infections
certain medications
.....

Conclusion

The US approach on showing BE for PD in OIPDs seems to be a straight way forward, which needs to be tested in practice.

It is a way to show BE with relative little patient numbers and a relative short treatment time.

EU needs to follow in terms of guideline for PD studies, but FeNO seems to be the most appropriate endpoint for that.

References

ATS/ERS *recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children - 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): 2104-17.

ATS/ERS *recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(8): 912-30.

Dweik et al., *An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(5): 602-15.

Chowdhury et al., *Regulatory role of nitric oxide in the reduced survival of erythrocytes in visceral leishmaniasis.* Biochim Biophys Acta, 2010. **1800**(9): 964-76.

Kim et al., *Application of the Dose-Scale Method for Pharmacodynamic Bioequivalence Studies of Orally Inhaled Drug Products.* In *Respiratory Drug Delivery 2012.* Phoenix.

Lee, S.L., *US Regulatory Considerations for Generic Dry Powder Inhalers.* In *Respiratory Drug Delivery 2012.* Phoenix.

US Statements (FDA Staff)

Chowdhury et al. stated, that FeNO is a good marker for bioequivalence measurements in the market approval process of generic ICS products.

Kim et al. provided suggestions for the study design, beginning with a pilot, to establish the response in FeNO to the respective ICS in its different dose strength. The next step is a pivotal trial, in which bioequivalence will be shown.

Efficient clinical trials can be performed, with a relatively short treatment time of 2-4 weeks and 50 to 100 patients.

US Statements (Kim et al. recommendation in detail)

FeNO is recommended for PD studies to establish BE in OIPDs.

Statistical evaluation to asses PD equivalence calls for a dose scale method, since dose response relationship is non-linear.

The pilot study is used to provide information on mean and variance of the non linear PD response and is used to calculate the sample size for the pivotal trial.

The model to calculate the sample size, is based on the Emax model. Kim at al. simulated a sample size estimation.

US Procedure – (1)

Study Design Pilot Study:

3 doses of the reference product (R1, R2, R3) are used.

Preferably QD.

10 to 20 patients should be sufficient.

Patients are measured cross-over with all three doses, wash out in between, for dose response assessment.

Endpoint: Decrease of FeNO baseline to last day of treatment.



US Procedure – (2)

Study Design Pivotal Study:

3 doses of the reference product (R1, R2, R3) are used, as well as the lowest dose of the test product (T1).

Preferably QD.

Patients are measured cross-over with all three doses, wash out in between, for dose response assessment.

50-100 patient could show significant results.

EU Procedure

EU guideline on orally inhaled products is explicit of PK and in vitro studies, but not on PD.

Scientific guidance needs to be asked from EMA before designing clinical trials.