

Organizacja prowadzenia badań klinicznych niekomercyjnych

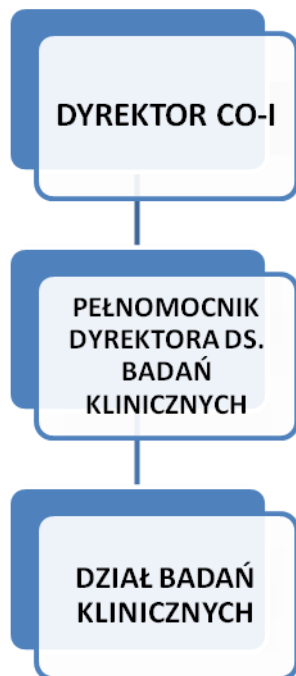
Piotr Rutkowski, Elżbieta Bylina

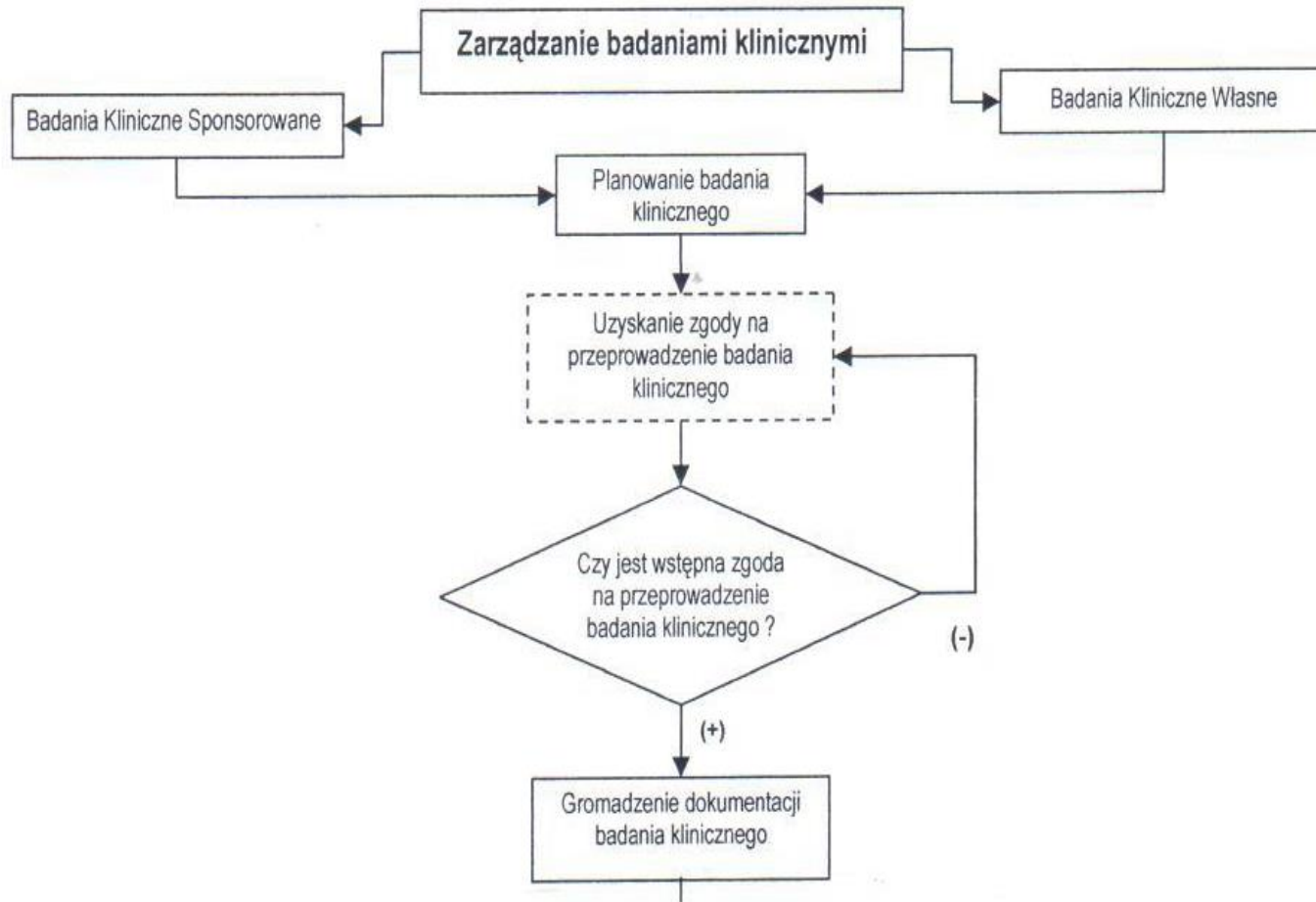
badaniakliniczne@coi.pl

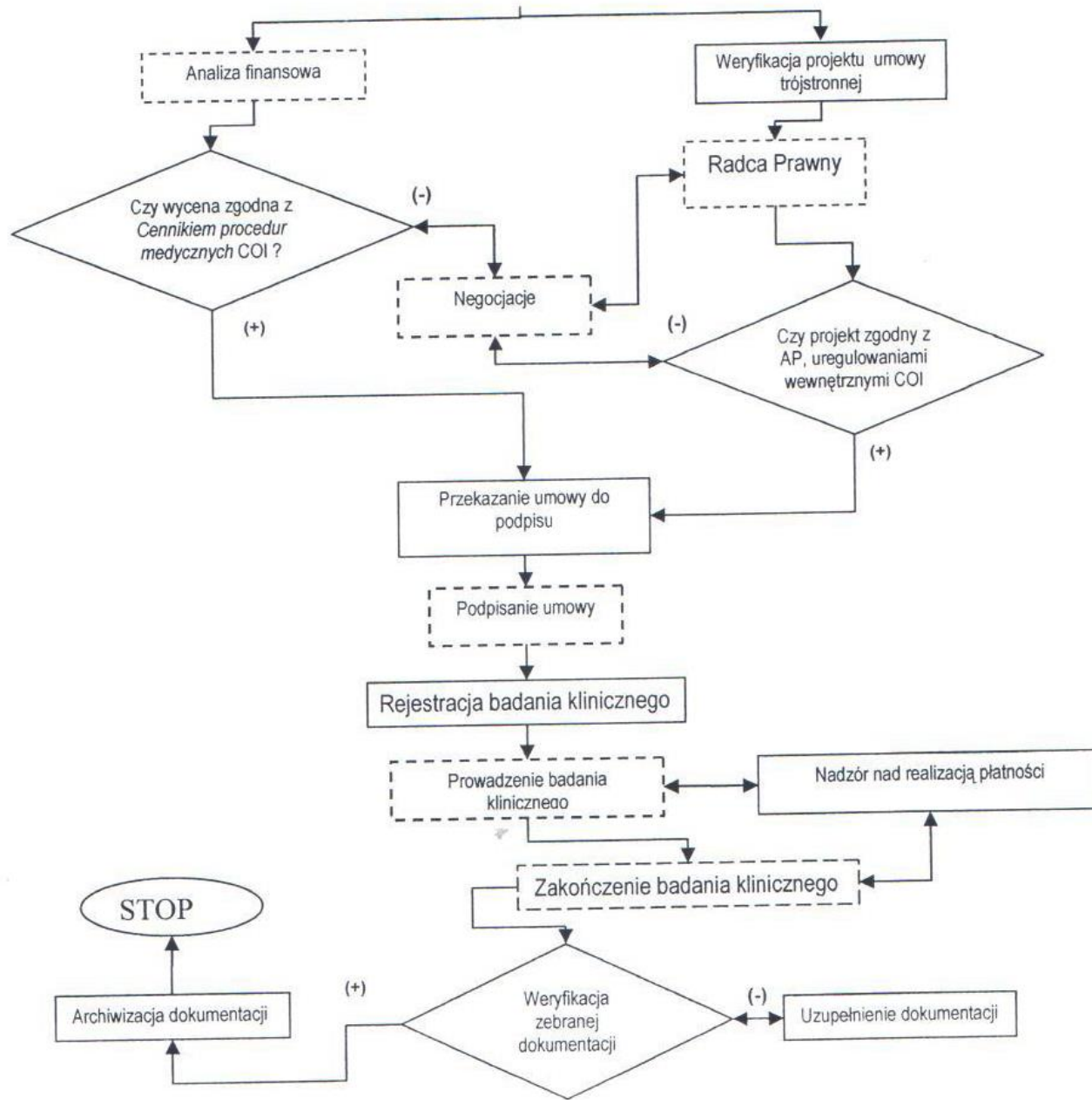


CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

Struktura







Zadania Działu Badań Klinicznych

- Ocena projektów badań klinicznych w kontekście wykonalności
- Weryfikacja projektów badań klinicznych komercyjnych i niekomercyjnych oraz udział w negocjacjach
- Prowadzenie dokumentacji dotyczącej badań klinicznych i jej archiwizacja
- Prowadzenie ***Rejestru Badań Klinicznych***



Zadania Działu Badań Klinicznych

- Nadzór nad realizacją płatności za przeprowadzone badania kliniczne
- Monitorowanie zmian w obowiązujących przepisach prawnych i uregulowań wewnętrznych obejmujących tematykę badań klinicznych
- Przygotowywanie nowych oraz aktualizacje obowiązujących procedur dotyczących prowadzenia badań klinicznych
- Organizowanie szkoleń GCP dla osób zaangażowanych w prowadzenie badań klinicznych



Zadania Działu Badań Klinicznych

- współpraca z poszczególnymi komórkami/zakładami CO-I zaangażowanymi do wykonywania procedur w ramach prowadzonych badań
- gromadzenie oraz udostępnianie certyfikatów sprzętów ogólnodostępnych wykorzystywanych na cele badań klinicznych (CT, MR, PET, EKG, RTG, ECHO, certyfikaty oraz zakresy referencyjne z laboratorium) - w razie potrzeby kontakt z Działem Gospodarki Aparaturowej - pomoc zarówno dla PI jak i Sponsora/CRO w uzyskiwaniu wszelkich dodatkowych dokumentów na potrzeby badania klinicznego



Zadania Działu Badań Klinicznych

Kontrola prawidłowego rejestrowania pacjentów w badaniu klinicznym, a tym samym nadzór nad prawidłowym wystawianiem zleceń/skierowań: PŁATNIK = SPONSOR (nie NFZ) zapobieganie „podwójnemu finansowaniu”



Zespoły Badań Klinicznych

- tworzenie zespołów badań klinicznych w każdej z klinik zaangażowanych w prowadzenie badań klinicznych
- szkolenie zespołów z zakresu obowiązujących przepisów, zasad GCP oraz procedur ośrodka
- stały kontakt z koordynatorami badań klinicznych, informowanie o bieżących sprawach, wsparcie w rozwiązywaniu bieżących problemów ale również nadzór (kontrola stosowania się do wytycznych prowadzenia badań klinicznych w CO-I)



Zespoły Badań Klinicznych

Obecnie zatrudnionych jest 20 osób, które wykonują zadania koordynatorów badań klinicznych.

Obecnie wszystkie osoby zatrudnione są w ramach umowy o pracę

Z uwagi na coraz bardziej skomplikowany proces prowadzenia badań klinicznych liczba osób zatrudnionych do realizacji badań klinicznych komercyjnych oraz niekomercyjnych przy jednoczesnym utrzymaniu wysokiej jakości będzie ulegać zwiększeniu



Liczba badań klinicznych

481 otwartych badań klinicznych
(**458** komercyjnych **23** niekomercyjnych)
w tym w **80** badań z otwartą rekrutacją
17 badań I fazy



Badania kliniczne w COI

- Rozwój **nowoczesnych środków diagnostycznych i terapeutycznych**:
 - Możliwości badań klinicznych
 - Badania wczesnych faz w OBWF (od czerwca 2017)
 - Basket/umbrella trials w OBWF
 - Późniejsze fazy badań w klinikach narządowych



Figure 23. Number of total clinical trials recorded in the clinical registry (December 2016)

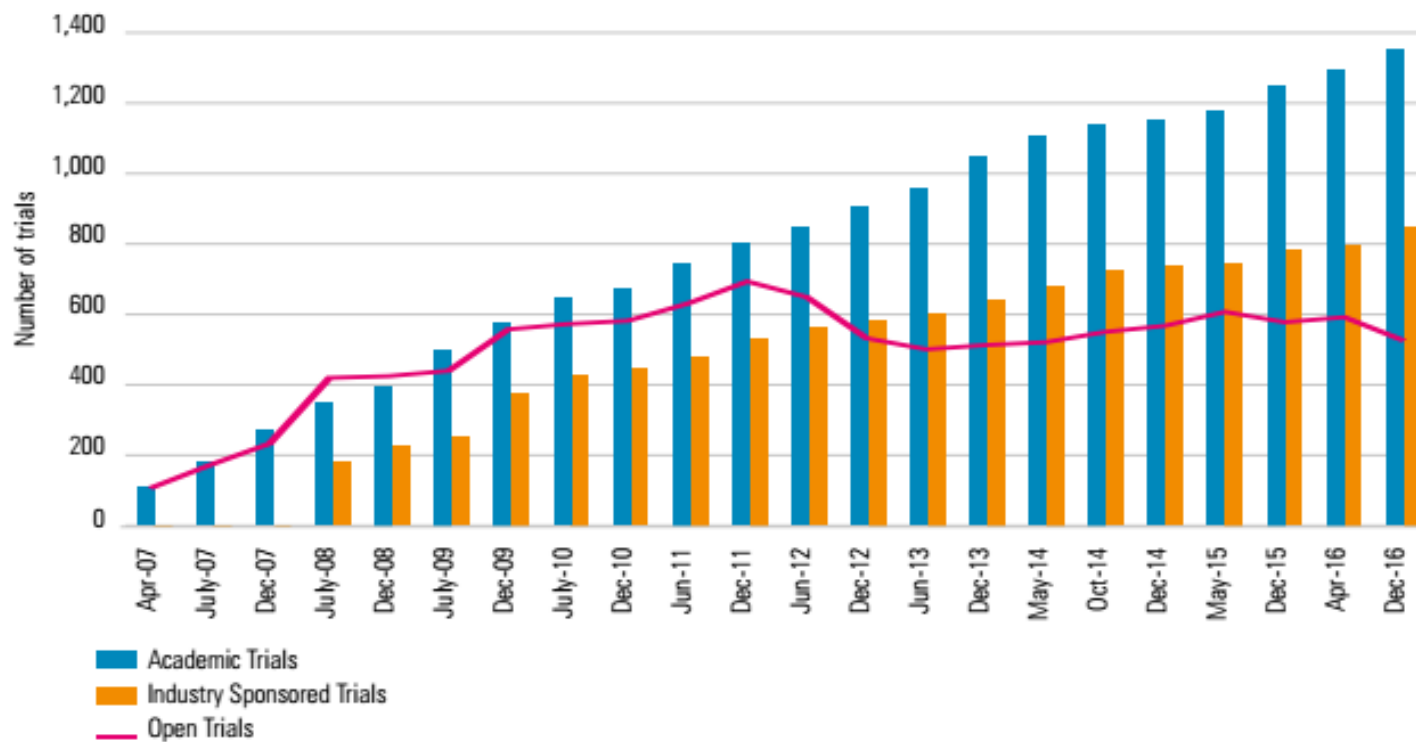


Figure 21. Enrolment of patients in cancer clinical trials according to the type of care provider over the 2008-2016 period (INCa survey)

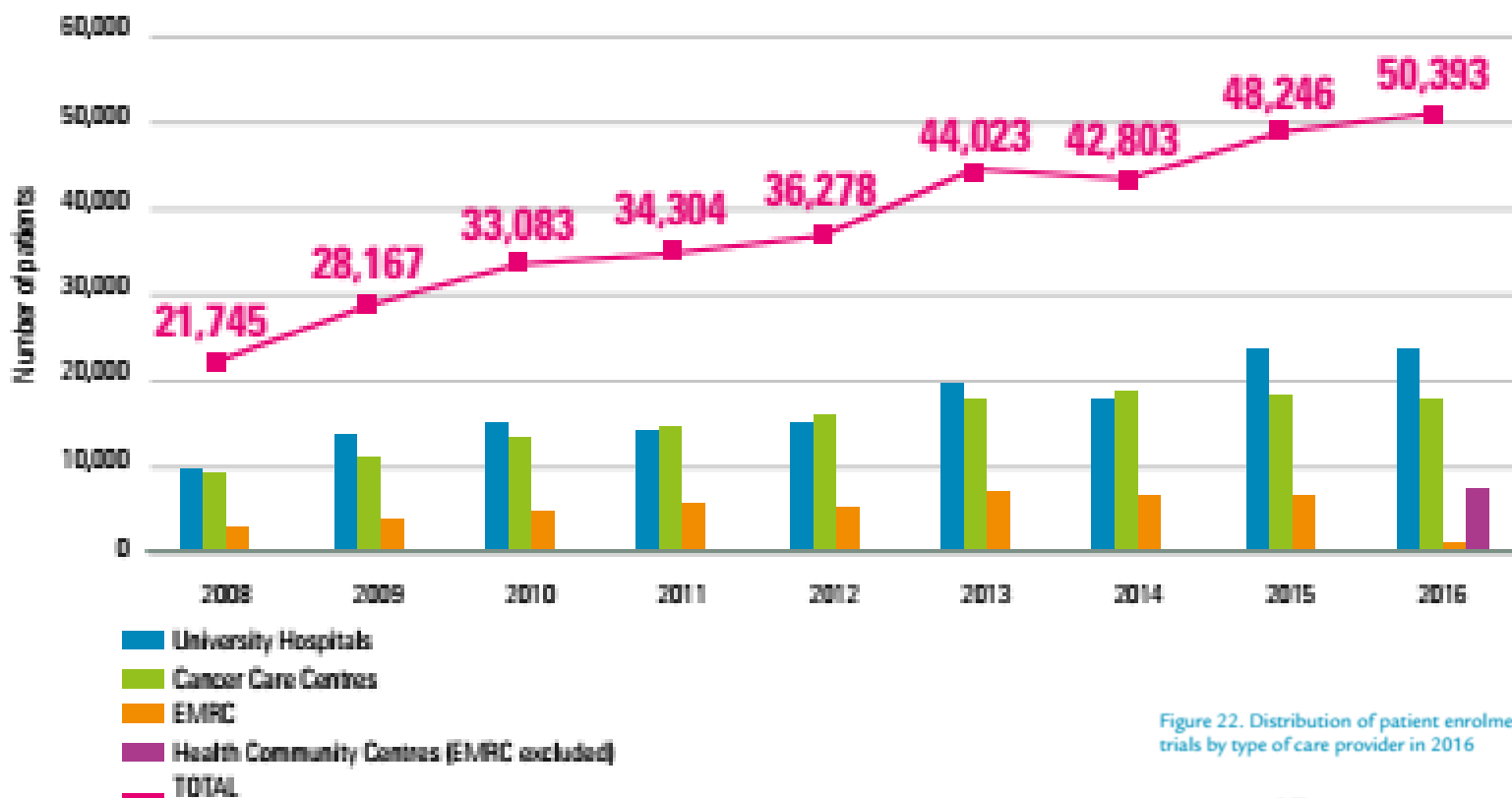


Figure 22. Distribution of patient enrolment in cancer clinical trials by type of care provider in 2016

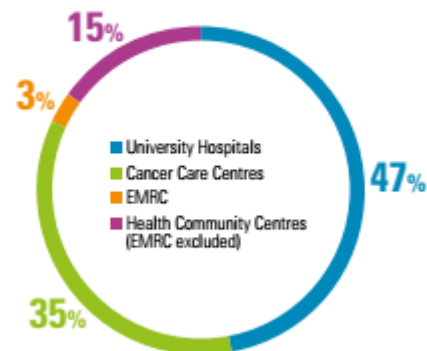
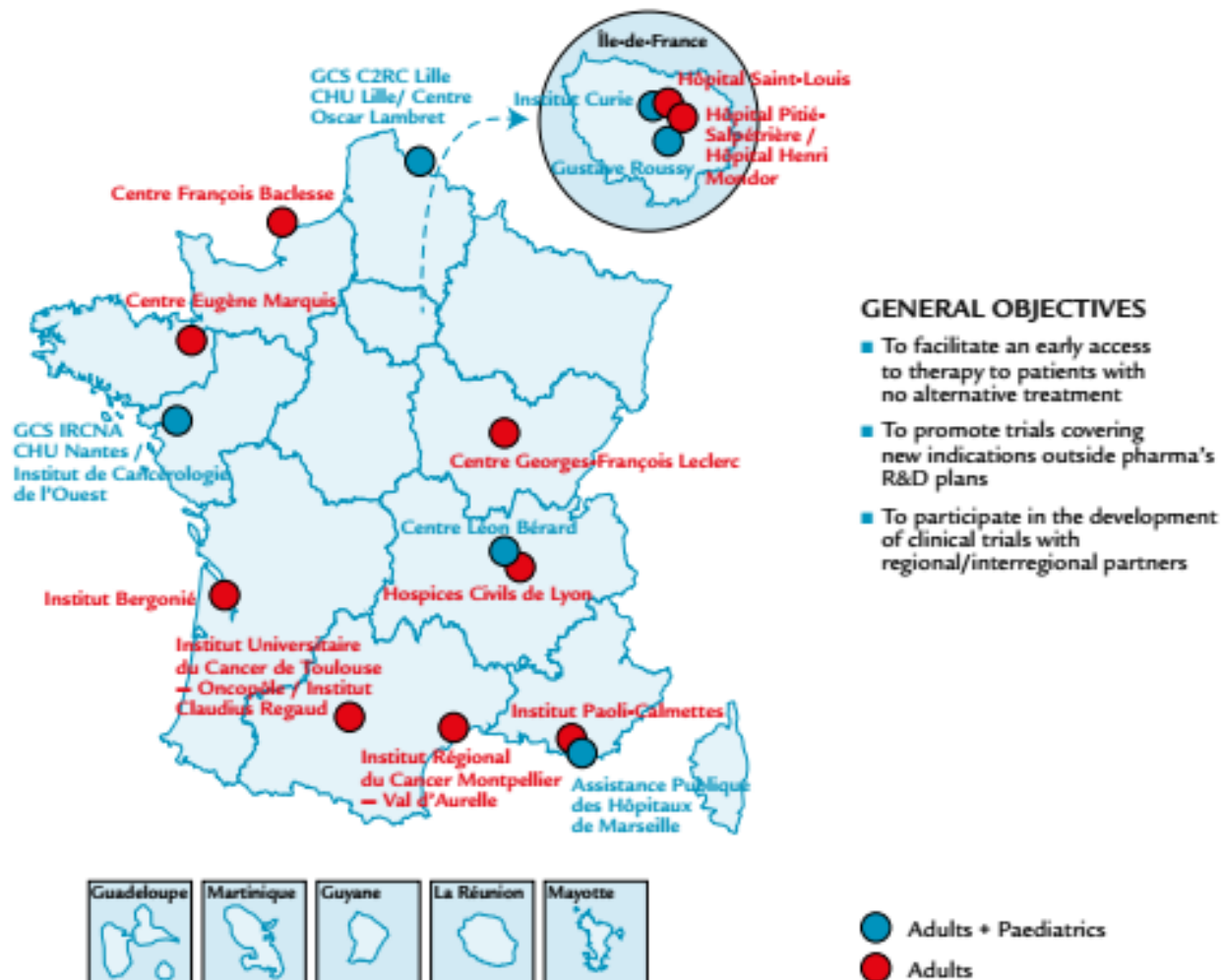


Figure 34. Geographic distribution of the early-phase clinical trial centres and main objectives



Source: INCa, 2015
 Drafted by INCa's Research Division, 2017

Niekomercyjne/akademickie badania kliniczne

- Koszty prowadzenia badań klinicznych głównym zagrożeniem translacyjnych/klinicznych projektów
- W Europie ok. 7% chorych onkologicznych może skorzystać z udziału w badaniach klinicznych
- W Polsce ? ok. 1% ?
 - Zazwyczaj udział w badaniach klinicznych jest korzyścią dla chorego – wyższy niż rutynowy standard opieki i leczenia
 - Większość szpitali nadal nie posiada dobrej infrastruktury do badań klinicznych
 - Badania kliniczne mogą przynosić przychód i prestiż



Dlaczego badania kliniczne są WAŻNE

- porównywanie skuteczności różnych opcji terapeutycznych
- Skojarzenie/porównanie leków opracowanych przez różnych sponsorów/producentów
- Rozwój terapii dla chorób rzadkich
- Optymalizacja dawkowania
- Ocena terapii wielodyscyplinarnych (nie tylko lekowych) jak radioterapia czy chirurgia w skojarzeniu z lekowymi



Cele badań klinicznych nad nowymi terapiami

| Sponsor komercyjny | Sponsor akademicki |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Rejestracja leku | Optymalizacja leczenia |
| Rozszerzenie zarejestrowanych wskazań | Rozszerzenie zarejestrowanych wskazań |
| Zwiększenie udziału w rynku | Rozwój nowej wiedzy |
| Zwiększenie wartości firmy | Poprawa zdrowia publicznego |



PARTNERZY W BADANIACH KLINICZNYCH/TRANSLACYJNYCH

- ośrodki akademickie (badacze)
- międzynarodowe i narodowe organizacje naukowe
- agencje rejestracyjne międzynarodowe/narodowe
- komisje bioetyczne
- stowarzyszenia wspierające onkologię, fundacje
- stowarzyszenia/grupy pacjentów
- przemysł farmaceutyczny



Problemy w realizacji klinicznych badań niekomercyjnych/akademickich w Polsce

- Percepcja badań klinicznych w Polsce przez zarządy szpitali
- Akademickie badania zwykle wiążą się niskimi kosztami – często niewielki grant i lek
 - Zwykle założeniem nie jest rejestracja leku, tylko inny moment jego wykorzystania
 - np. leczenie skojarzone z operacją lub radioterapią
 - wcześniejsze lub późniejsze zastosowanie terapii
 - Badania bez żadnego finansowania – **ABM to zmienia**
 - Badają rzadkie choroby
 - Celem zwykle jest poprawa standardu leczenia i

Problemy w realizacji klinicznych badań niekomercyjnych/ akademickich w Polsce

- Brak funduszy na prowadzenie badań akademickich nad biomarkerami dla leków - rozwiązanie wyodrębnienie funduszu na badania kliniczne niekomercyjne (np. Włochy)
- Ubezpieczenia
- CRO
- Personel

Finansowanie badań akademickich

NCBiR?

Granty UE (np. FP7, Horyzont 2020) np. EUROSARC

Granty firm farmaceutycznych???

Agencja Badań Biomedycznych

BADANIA KLINICZNE

Nowelizacja ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo Farmaceutyczne wprowadzonej ustawą z dnia 21 lutego 2019r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw.

W nowelizacji nowe brzmienie nadane zostało art.37k ust. 1d



BADANIA KLINICZNE

OBOWIĄZUJE OD 1 CZERWCA 2019

- W ustawie z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.6)) wprowadza się następujące zmiany: 1)
- w art. 37k:
- a) uchyla się ust. 1c,
- b) ust. 1d otrzymuje brzmienie:
- **„1d. Badacz lub właściwy podmiot leczniczy informuje właściwy oddział wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia o numerze PESEL uczestnika badania klinicznego, a w przypadku jego braku o numerze dokumentu potwierdzającego jego tożsamość, w terminie 14 dni od dnia włączenia do badania.”;**



BADANIA KLINICZNE

Nowelizacja wprowadza również sankcje za brak wykonania powyższego obowiązku – w art. 126a ust. 1 pkt 5 Prawa Farmaceutycznego dodano odniesienie do art. 37k ust. 1d tejże ustawy, co oznacza, że brak wykonania powyższego obowiązku będzie podlegał grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2





CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE



**European
Reference
Networks**

EuroBloodNet
European Reference
Network on Rare
Hematological
Diseases.

EURACAN
European network
for Rare adult solid
Cancer

EndoERN
a European
Reference Network
for Rare Endocrine
Conditions



EURACAN
European network for
Rare adult solid Cancer



CNP
COI
CENTRUM NAUKOWO – PRZEMYSŁOWE
CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUTU
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE



- ✓ Pierwsza w Polsce jednostka służąca kompleksowej realizacji projektów wdrożeniowych
- ✓ Wyjątkowa infrastruktura naukowo-badawcza
- ✓ Ekosystem dla innowacji



Badania przedkliniczne



Badania kliniczne



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE



A Phase II, single arm Study of avelumab In combination with Axitinib in Patients With unresectable/metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor after failure of standard therapy - AXAGIST

Protocol Code/Number: AXAGIST
 EUDRACT number: 2018-003998-96
 Version 1

Investigator: Piotr Rutkowski
 Fax: +48226439791
 e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

| | |
|----------------------------------|-------------------------|
| 23 October 2018 <i>(date)</i> | Final Protocol approval |
|----------------------------------|-------------------------|

Version: 1.0 / 23 October 2018

Protokół badania Biostatystyka

8 Statistical considerations

8.1 Statistical design, Sample size and statistical analysis

The sample size for this phase II study is based on Simon's optimal two-stage design (Simon 1999)

Stage 1 of accrual: 15 patients will be entered in the first stage. If 4 or less patients are progression-free at 3 months, the study will stop and we will declare futility (i.e. the treatment is not sufficiently active). If 5 or more patients are progression-free at 3 months, the study will continue to stage 2.

Stage 2 of accrual: 41 additional patients will be accrued. If 15 or more of 56 patients are progression-free at 3 months, we would reject the null and conclude that the treatment is sufficiently effective to warrant further study. If 14 or fewer patients are progression-free at 3 months, we will declare that the treatment is not sufficiently effective.

Significance level and power: The procedure described above is based on the null hypothesis of 3-month PFS of 20% ($\beta_0 = 0.2$) versus an alternative hypothesis that 3-month PFS is 40% ($\beta_1 = 0.4$), for a one-sided significance level (i.e., the probability of rejecting H_0 when it is true) is $\alpha = 3\%$ and a power (i.e., 1-beta, the probability of correctly deciding the regimen is active) of 80%. The probability of early stopping under the null is 56% and the expected value of the sample size under the null hypothesis is 25.2.

It can be assumed that some patients will not be evaluable for tumor assessment. Thus, more patients may be needed to be enrolled to obtain 51 fully evaluable patients. Ideally we would like to enroll up to 56 patients for full analysis.

Accrual and Duration of Study
 The estimated accrual for this study is 30 patients per year. Thus, patient accrual is expected to be completed within 2 years. The final analysis of the primary endpoint will require an additional 6 months of follow-up after the last patient is registered.

We will account for all of the patients registered in the study. The number of patients who were not evaluable, who died or withdrew before treatment began will be specified. The distribution of follow-up time will be described and the number of patients lost to follow-up will be given.

8.2 Analytic Approaches

Analytic populations

- + **For protocol population:** All eligible patients who have started their treatment (at least one dose of the study drug) and have their imaging assessment at baseline and at least the first imaging assessment after start of treatment or experienced PD or death before week 12.
- + **Safety population:** All patients who have started their treatment (at least one dose of the study drug). A patient will be considered to be eligible if he/she did not have any deviation from the patient entry criteria listed in chapter 3 of the protocol.
- + **Evaluable population:** A patient will be considered to be evaluable if he/she started the study treatment (at least one dose) and he/she had an imaging assessment at baseline and at least the first imaging assessment after start of treatment.

Primary endpoint

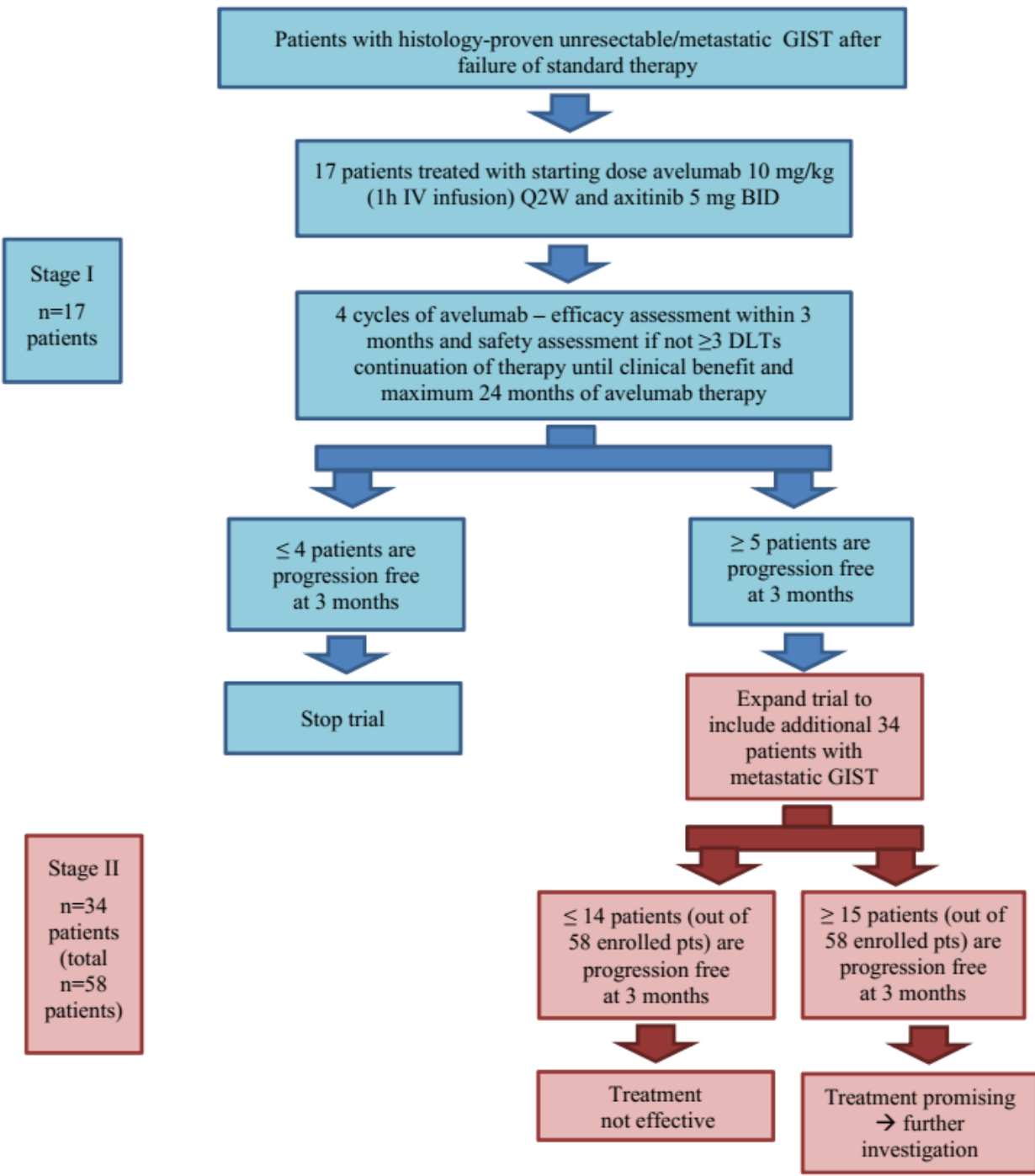
The primary endpoint is progression free survival 12 weeks after start of therapy, measured as a binary variable. Patients will be considered as "success" if one radiological evaluation performed at least 12 weeks after start of therapy indicates a "stable disease" or a "response" as defined by the RECIST method; all other cases will be considered as failure except cases without tumor assessment post-baseline marked as being not evaluable. The landmark analysis at 12 weeks will be performed using Kaplan-Meier plot.

- + **Progression free survival** will be counted from the date of treatment start to the first documented date of event (progression or death from any cause); in the absence of event, patients will be censored at the date of the last valid tumor assessment or in absence of any such assessment at the day of treatment initiation. It will be estimated based on Kaplan-Meier curves and median PFS will be assessed with posterior 95% confidence intervals with Kaplan-Meier plot.
- + **Overall survival** will be counted from the date of treatment start to the date death; alive patients will be censored at the date of last follow-up. It will be estimated based on Kaplan-Meier curves and median OS will be assessed with posterior 95% confidence intervals with Kaplan-Meier plot.
- + **Objective response to therapy** will be defined according to RECIST 1.1.

Duration of response: will be counted from the date of first documented response to the date of documented progression. If response rates need to be evaluated by the cumulative incidence method, disease progression and death in the absence of response will be considered as competing risks.

+ **Adverse events** will be graded according to the CTCv4.0, version 4.0. The worst grade of each recorded event will be reported.

Associations between biomarkers and clinical outcomes will be evaluated using parametric or non-parametric tests. The correlation with survival will be done from initiation of therapy with Kaplan-Meier estimation of PFS/OS. Graphical displays will be used to demonstrate distributions by high vs. low levels of the biomarker.



| | Cost (Euro) | Cost (USD) Conversion rate at 02/07/2018 U.S. Dollar per EURO: 1.1644 |
|--|-------------|---|
| CRO - start-up of the study, electronic CRFs, monitoring | 130 000 | 15 1372 |
| Insurance for 2 years | 10 000 | 11 644 |
| Study procedures will be covered by health insurance (academic trial) | 0 | 0 |
| Fee for RA/RE, bioethical committee , trial registration | 2 800 | 3 260,32 |
| Translational research, biomarkers, tumor programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, cytokine profiles, KIT/PDGFRα mutational status in primary tumor and blood samples (liquid biopsy), NGS analyses | 70 000 | 8 1508 |
| Statistics, publication | 4 000 | 4 657,6 |
| Direct Total | 216 800 | 25 2441,92 |
| Labor costs for institution | 25 000 | 29 110 |
| Institution Overheads | 6 000 | 6 986,4 |
| Indirect cost | 6 000 | 6 986,4 |
| Indirect Total | 37 000 | 43 082,8 |
| Activity cost | 23 465 | 27 322,646 |
| Total cost | 277 265 | 322 847,366 |

Ilość leków Przetargi Opracowanie CRF CRO





Organisation of presentation

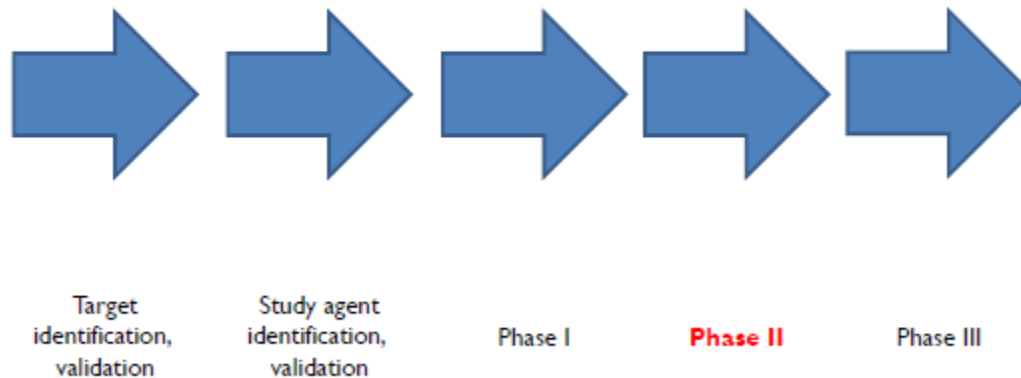
- Evidence-based medicine (EBM) vs. experience-based medicine or expert opinion
- Patients on clinical trials have better outcome
- Doctors who do clinical research are better doctors
- Types of clinical research: what you can and can't do?
- Importance of observational research
- Pathways to success



Critical aspects in trial design

- Good rationale to perform the study:
 - But what is “good”.....?
- Primary objective:
 - Is it clinically relevant?
- Eligibility criteria
- Choice of endpoint
- Study design (randomized vs single arm; one-stage vs two-stage, etc)
- Statistical plan:
 - Size effect you want to find and how much uncertainties you accept
- Often, eligibility criteria duplicated from previous studies and are too restrictive:
 - Difficulties with accrual
 - Study population adequately representing target population?
 - i.e. 58% pts with mRCC do not meet criteria of the studies which formed basis for 1st line treatments

Step by step



1. Why do this trial?

- **What is the rationale for the trial?**
 - **Scientific insights (preclinical data are strong)**
 - **Clinical experience and insights**
 - **Unmet medical need**
 - **Opportunity (from pharma/biotech, from boss/mentor, etc.)**
 - **Be honest with yourself!**

Badania z udziałem leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia)

- **Chirurgia vs brak chirurgii** (np. RT lub inne formy terapii)
- **Zakres leczenia operacyjnego** (mięsaki – amputacje vs leczenie zachowawcze +/- RTH; Rak piersi: BCT, mastektomia vs zmodyfikowana RM, +/- internal mammary LND; rak żołądka: subtotalna gastrektomia vs totalna, zakresLND)
- **Technika chirurgiczna lub RTH** (minimalnie inwazyjna/laparoskopia vs klasyczna otwarta, frakcjonowanie/pola)
- **Leczenie chirurgiczne jako część innych badań** (na. leczenie uzupełniające lub skojarzone z chemio- lub radioterapią) – możliwy wpływ na wyniki



- W świetle obowiązującego prawa obowiązki niekomercyjnego sponsora badania klinicznego pozostają zbieżne z obowiązkami nałożonymi na komercyjnego sponsora badania klinicznego, co oznacza, że niekomercyjny sponsor badania klinicznego ponosi na równi ze sponsorem komercyjnym odpowiedzialność za podjęcie, prowadzenie i finansowanie badania klinicznego, jak również odpowiedzialność cywilnoprawną za szkody wyrządzone w związku z prowadzeniem badania klinicznego.
- Bardzo wysokie stawki obowiązkowego ubezpieczenia bez uwzględnienia różnic ryzyka (np. **NKBK** prowadzone z już zarejestrowanymi produktami leczniczymi z reguły nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dla uczestników badania), co stanowi jedną z głównych przeszkód w możliwościach finansowania **NKBK** oraz sprzyja temu, że głównymi beneficjentami takich badań są towarzystwa ubezpieczeniowe.



Wnioski

- W wielu krajach **NKBK** pozwalają na większe wykorzystanie lokalnej infrastruktury R&D (uczelnie wyższe i instytuty naukowo-badawcze) oraz wykorzystanie uzyskiwanych wyników badań w praktyce (np. rejestracja patentów, lokalizacja ośrodków badawczych świadczących usługi dla innych krajów).
- Badania akademickie typu **NKBK** są szansą dla młodych lekarzy-naukowców na zwiększenie dorobku naukowego i poprawę jakości pracy badawczej.



Podsumowanie

Istotna poprawa sytuacji w zakresie realizacji NKBK w Polsce przyniesie:

- zwiększenie rangi naukowej Polski w dziedzinie nauk medycznych;
- uzyskanie realnych korzyści finansowych w wyniku implementacji patentów i optymalizacji wydatków na nowe i kosztowne metody leczenia
- większą dostępność nowych terapii dla pacjentów



Cancer Research faces a huge problem globally

- Number of physician scientists (the essential link in bench to bedside) with focus on oncology declines dramatically
- Only very few PIs <40 years are replacing old generation of clinical researchers
- More and more young cancer specialists pursue career outside of clinical or translational research



Being a Clinical Investigator

CAN BE LONELY



Being a Clinical Investigator

CAN BE FRUSTRATING !

Need to keep up in basic science, clinical science and regulatory affairs



Being a Clinical Investigator
CAN BE EXTREMELY REWARDING!



Dziękuję za uwagę!