

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków

# Innowacyjne terapie a korzyści dla pacjenta

## – perspektywa klinicysty i doświadczenia pacjentów

Piotr Rutkowski

05/2017

[piotr.rutkowski@coi.pl](mailto:piotr.rutkowski@coi.pl)

[badaniakliniczne@coi.waw.pl](mailto:badaniakliniczne@coi.waw.pl)



Konferencja z okazji  
Międzynarodowego Dnia Badań Klinicznych 2017

**BADANIA KLINICZNE:  
porozmawiajmy  
o innowacjach**



- Badania kliniczne są niezbędne do rozwoju medycyny, poprawy standardu terapii, szczególnie w onkologii
- Znaczne bariery administracyjne w Polsce
- Prawie całkowity brak badań akademickich – niekomercyjnych (w UE ok. 40% wszystkich badań klinicznych)
- **Znacząca część standardów terapii (nie wszystkie!), zwłaszcza w onkologii, została ustalona w oparciu o badania kliniczne (nie tylko lekowe!)**



# Poziomy istotności dowodów naukowych w medycynie klinicznie

<b>Level I</b>	<b>Adequately powered, high quality randomised trial, or meta-analysis of randomised trials showing statistically consistent results</b>
<b>Level II</b>	<b>Randomised trials inadequately powered, possibly biased, or showing statistically inconsistent results</b>
<b>Level III</b>	<b>Non-randomised studies with concurrent controls</b>
<b>Level IV</b>	<b>Non-randomised studies with historical controls (i.e. typical single arm phase II studies)</b>
<b>Level V</b>	<b>Expert committee review, case reports, retrospective studies</b>

*I. F. Tannock, Eur. J. Cancer Supplements Vol. 1, No. 5, Sept. 03, p. 93*

# The times they are a-changin'

Phase I / II

Phase II / III

Phase I → directly to phase III

Phase II study aiming at registration

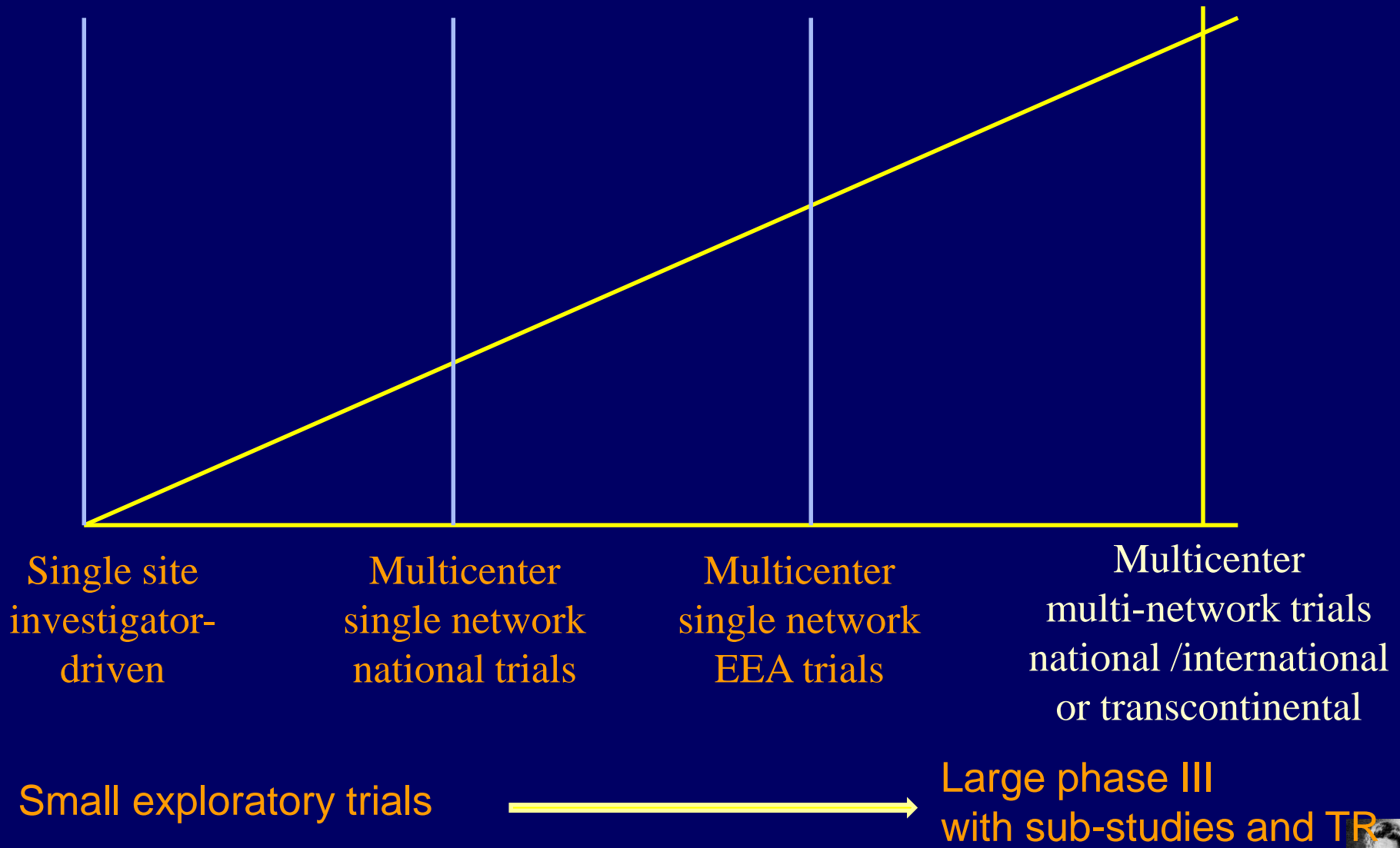
Adaptive designs



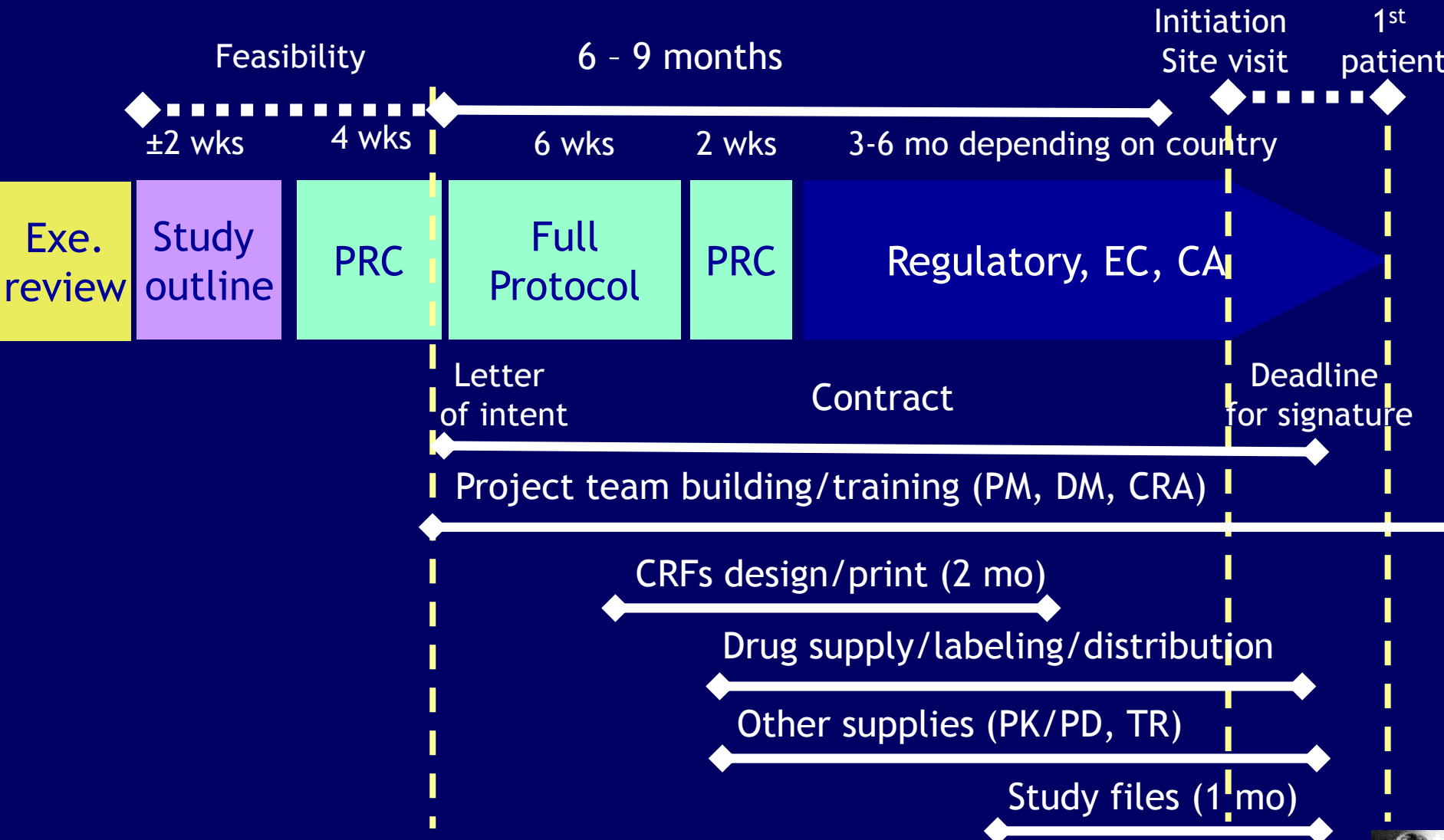
# Jaki jest klasyczny cel faz badań klinicznych?

- Phase I – define safe dose, proof of principle
- Phase II – show drug has some efficacy
- Phase III – need to demonstrate:
  - Significant improvement over existing standard
  - Significant improvement over placebo if no standard exists
  - Reduced toxicity, unless survival is greatly prolonged
  - *Cost-effectiveness!*

# ZŁOŻONOŚĆ Badan Klinicznych



# Złożoność procesu przygotowania badania klinicznego



# 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





# Dlaczego badania kliniczne są WAŻNE

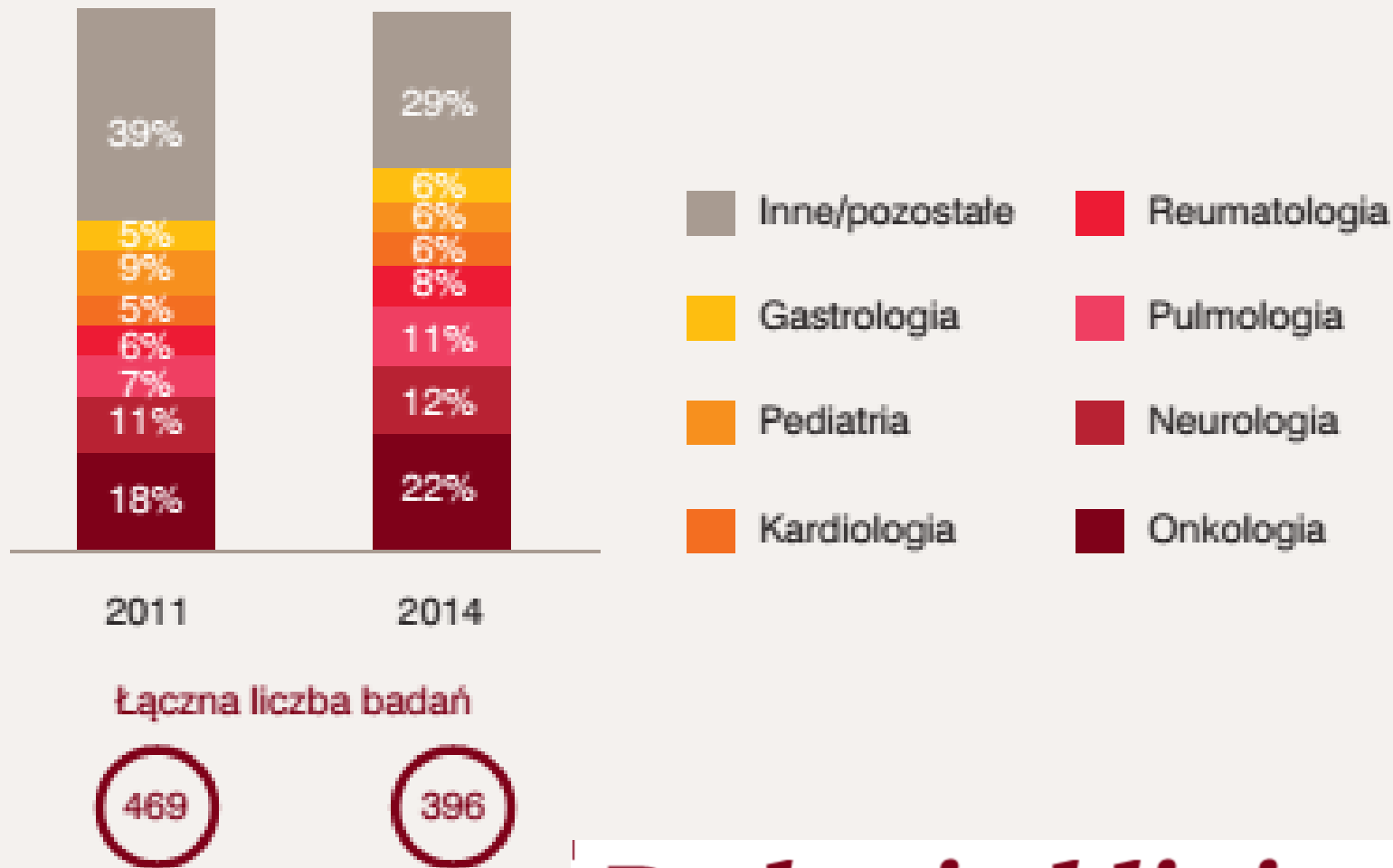
- porównywanie skuteczności różnych opcji terapeutycznych
- Skojarzenie/porównanie leków opracowanych przez różnych sponsorów/producentów
- Rozwój terapii dla chorób rzadkich
- Optymalizacja dawkowania
- Ocena terapii wielodyscyplinarnych (nie tylko lekowych) jak radioterapia czy chirurgia w skojarzeniu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



# Najważniejsze podmioty zaangażowane w badania kliniczne

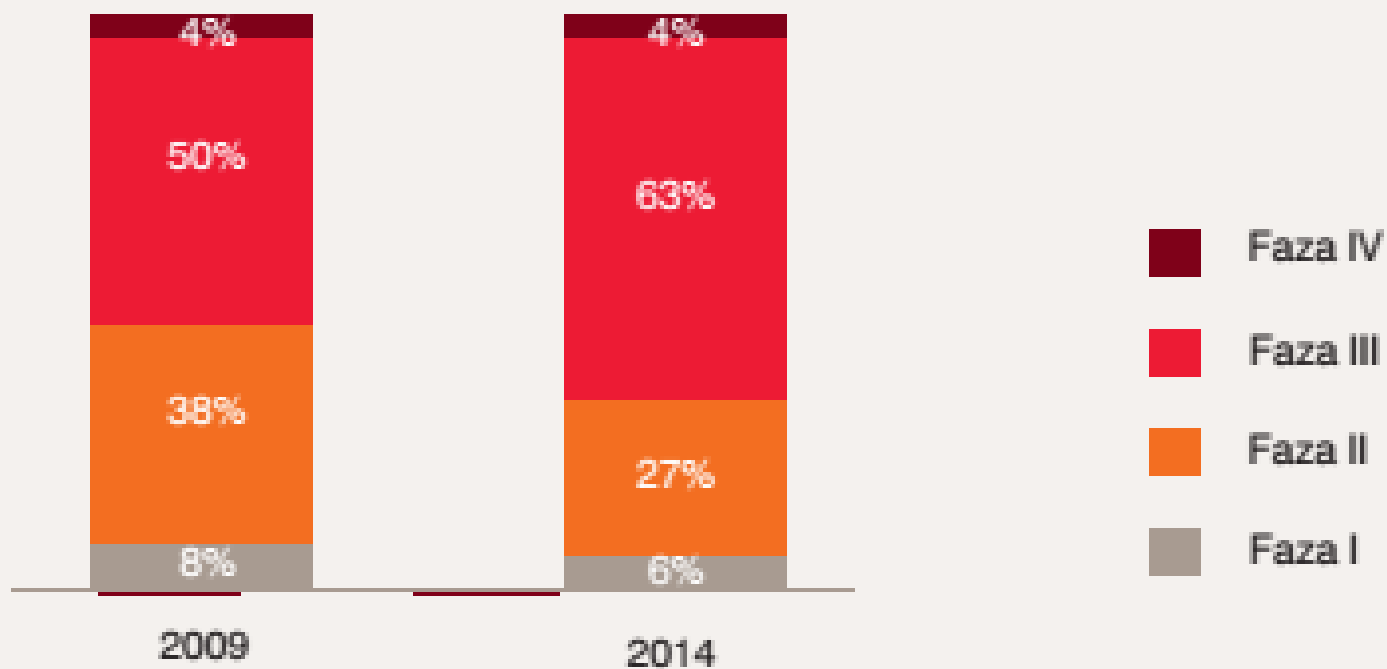


## Badania kliniczne w Polsce, według obszaru terapeutycznego, 2011 i 2014



# *Badania kliniczne w Polsce*

## Struktura badań klinicznych w podziale na fazy, 2009 i 2014



Łączna liczba badań

469

396



# Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka

WWW.COI.PL



# EORTC

European Organisation for Research  
and Treatment of Cancer



**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT**  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

- międzynarodowa organizacja non-profit o celach naukowych
- stworzona w 1962 roku przez europejskich specjalistów w dziedzinie onkologii
- główna siedziba organizacji w Brukseli
- centrum koordynacyjne i analityczne zatrudnia 180 osób z 16 różnych krajów

- jedyna organizacja prowadzącą badania kliniczne w całej Europie nad leczeniem wszystkich typów nowotworów
- możliwość zestawienia wyników uzyskiwanych w dużych grupach chorych
- rzetelne, miarodajne i przekonywające dane dla porównawczej analizy statystycznej
- możliwość szybkiego uzyskania praktycznego zastosowania

- działa w oparciu o doświadczenia i dorobek międzynarodowych ekspertów wielu specjalności
- idealny partner do współpracy z ośrodkami akademickimi
- próby kliniczne ukierunkowane na badanie rzadko występujących typów nowotworów



- 32 państwa
- 300 uniwersytetów i afiliowanych szpitali
- 2 500 współpracujących lekarzy
- rocznie ponad 6 000 pacjentów leczonych według protokołów badawczych EORTC
- 67 000 pacjentów włączonych w badania kliniczne EORTC w ciągu 10 lat

# Accrual of patients in EORTC clinical studies in 2000 - 2010: 67.003 patients

## European Union:

Austria: 800  
Belgium: 6.904  
Bulgaria: 49  
Cyprus: 73  
Czech Republic: 153  
Denmark: 502  
Estonia: 7  
Finland: 33  
France: 13.312  
Germany: 5.501  
Greece: 48  
Hungary: 192  
Italy: 6.203  
Latvia: 34  
Luxemburg: 9  
Malta: 20  
**Poland: 1.074**  
Portugal: 632  
Republic of Ireland:  
90  
Romania: 20  
Slovak Republic: 446



## European Union (Con't)

Slovenia: 295  
Spain: 2.582  
Sweden: 593  
The Netherlands:  
14.286  
United Kingdom: 6.307

## Non-EU Countries

Bosnia: 8  
Croatia: 346  
Macedonia: 6  
Norway: 454  
Serbia : 261  
Russia: 141  
Switzerland: 1.333  
Turkey: 631  
Ukraine: 4

Rest of the World = 3.651 patients



# STRATEGIA NAUKOWA:

- wysoki priorytet randomizowanych badań klinicznych III fazy
- Odpowiedzi na pytania bezpośrednio związane z określeniem nowych standardów opieki
- połączenie elementów badań molekularnych i terapii celowanej, co zapewnia postęp w zrozumieniu mechanizmów poszczególnych chorób

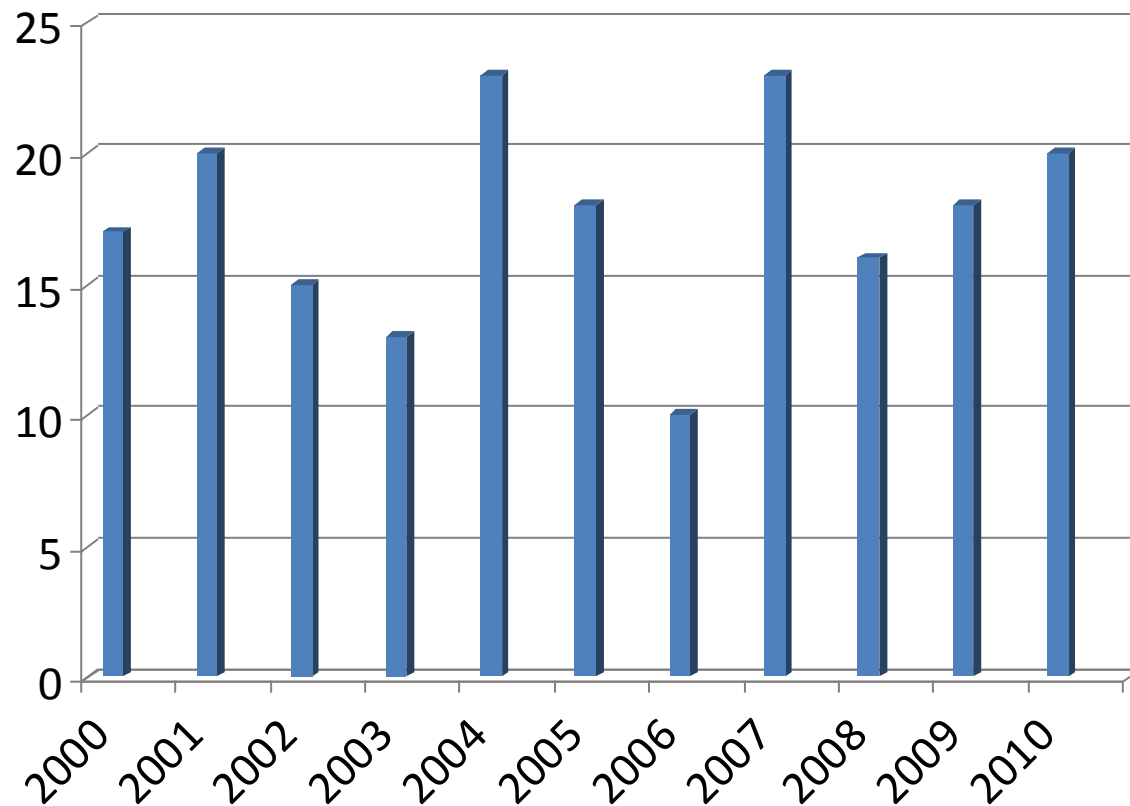
## Basic EORTC requirements for independence

- Peer review process / approval (PRC-study design)
- Database control by EORTC (IDMC)
- Analysis of primary endpoints
- Publication of primary analysis
- Biological material

# EORTC ASCO ABSTRACTS ACCEPTED 2000 – 2010

Year	Number
2000	17
2001	20
2002	15
2003	13
2004	23
2005	18
2006	10
2007	23
2008	16
2009	18
2010	20

Total 193



# POLISH EORTC LIAISON OFFICE – założenia działania:

\*kontrakt między EORTC oraz COI dotyczący powołania Biura ds. Współpracy z EORTC oficer łącznikowy EORTC w COI

- ułatwienie otwierania i prowadzenia badań klinicznych EORTC w Polsce i w przyszłości ewentualnie w Europie Wschodniej

- zwiększenie liczby polskich ośrodków aktywnych w EORTC

- zwiększenie liczby rekrutowanych pacjentów w badaniach EORTC

- wspomaganie wymiany doświadczeń między ośrodkami polskimi i EORTC

- podnoszenie kwalifikacji/pozycji badaczy i młodych onkologów poprzez działania w strukturach EORTC



# **PARTNERZY W BADANIACH KLINICZNYCH/TRANSLACYJNYCH**

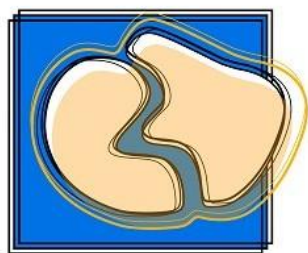
- ośrodki akademickie (badacze)**
- międzynarodowe i narodowe organizacje naukowe**
- agencje rejestracyjne międzynarodowe/narodowe**
- komisje bioetyczne**
- stowarzyszenia wspierające onkologię, fundacje**
- stowarzyszenia/grupy pacjentów**
- przemysł farmaceutyczny**

# Finansowanie badań akademickich

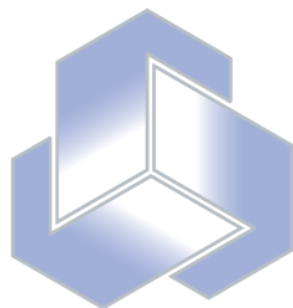
- NCBiR
- Granty UE (np. FP7, Horyzont 2020)
- Granty firm farmaceutycznych



# Dept. of Soft Tissue and Bone Sarcoma and Melanoma, COI



Conticanet



E O R T C



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

# Eurosarc

## KICK OFF MEETING

LYON 12<sup>TH</sup> AND 13<sup>TH</sup> DECEMBER 2011

### PARTNER

Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center (MCMCC), Warsaw, Poland



# EUROSARC European Clinical Trials in rare Sarcomas within integrated translational trial network - a project merging the European centres involved in clinical and preclinical research in sarcomas

The screenshot displays the euroSARC website interface. At the top, it features the European Commission logo and the text 'RESEARCH & INNOVATION Health'. A navigation breadcrumb reads 'European Commission > Research & Innovation > Health > Medical Research > C'. A teal header contains the euroSARC logo and navigation links: 'ABOUT Sarcomas', 'EUROSARC Project', 'EUROSARC Clinical Trials', 'PATIENT and Public Information', and 'UTILITIES Talk of Project'. A yellow sidebar on the left lists: 'Home', 'Projects', 'FP7 projects', 'FP6 projects', 'Search projects', and 'Calls for proposals'. The main content area is titled 'EUROSARC European Clinical trials in Rare S translational trial network'. It lists the 'Coordinator: Jean-Ives BLAY', 'Project Number: 278742', 'EC contribution: € 5,953,832.00', and 'Project website: <http://www.eurosarc.eu/>'. Below this, a paragraph begins: 'Sarcomas are rare malignant tumors, with an incidence of 0.5/105/year. Given sarcoma rarity as a group...'. At the bottom, a grid of 30 small black and white portraits shows the project's team members.

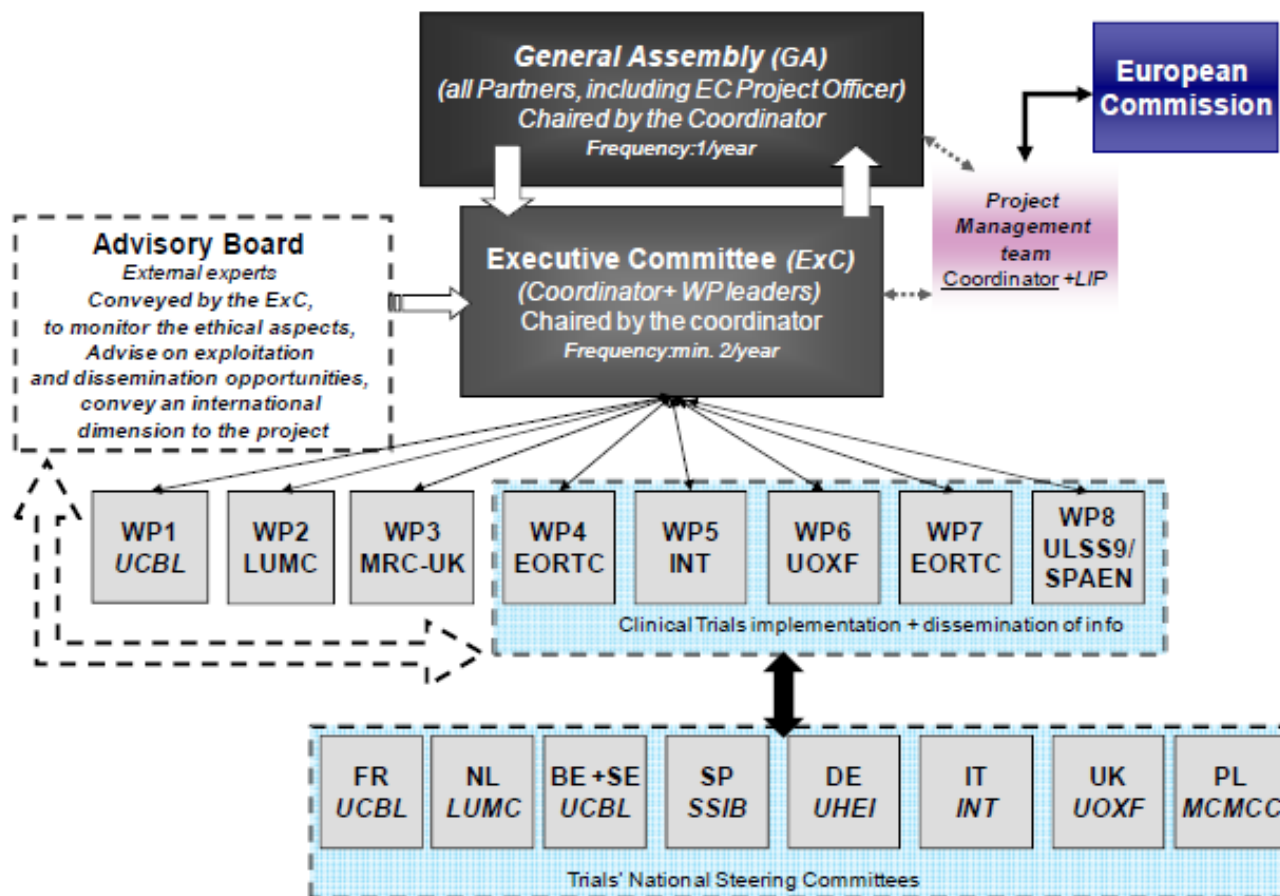
## EUROSARC European Clinical trials in Rare S translational trial network

**Coordinator:** Jean-Ives BLAY  
**Project Number:** 278742  
**EC contribution:** € 5,953,832.00  
**Project website:** <http://www.eurosarc.eu/>

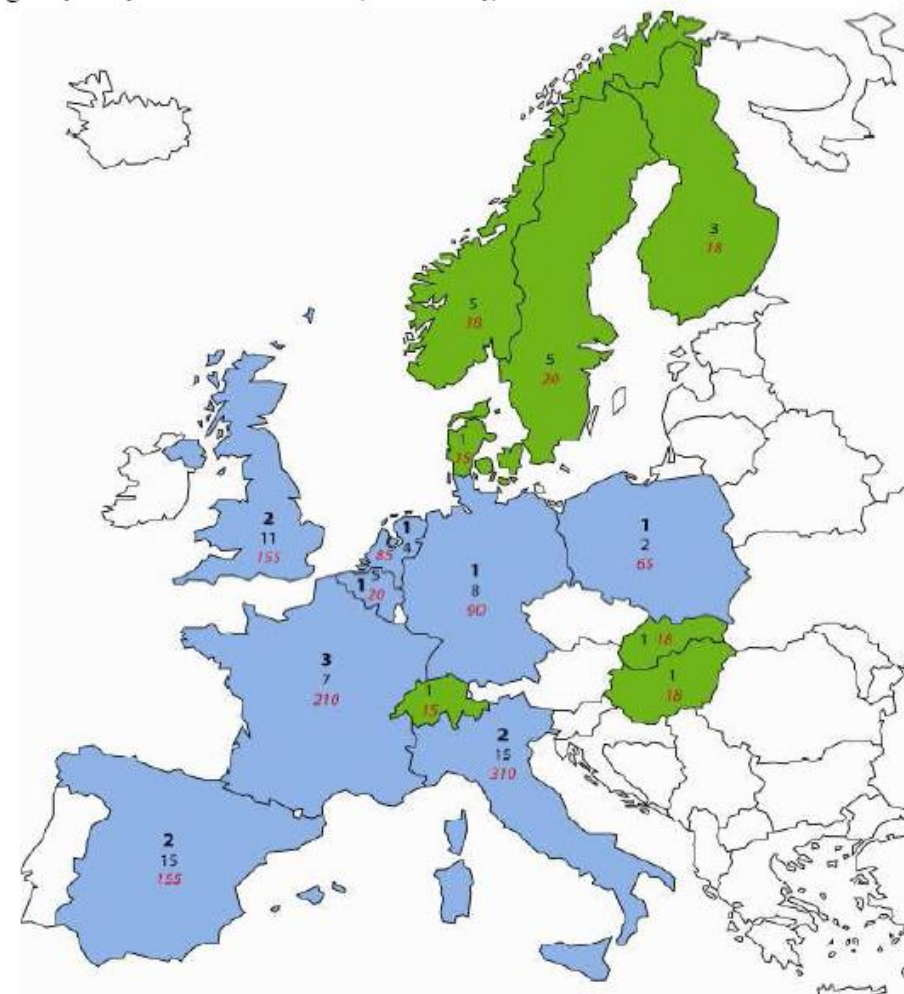
Sarcomas are rare malignant tumors, with an incidence of 0.5/105/year. Given sarcoma rarity as a group...



# EUROSARC European Clinical trials in Rare Sarcomas within an integrated translational trial network



# EUROSARC European Clinical trials in Rare Sarcomas within an integrated translational trial network



Overview of recruitment capacity over the EU and associated countries  
Clinical trials envisaged territorial coverage



## **WP4**

***A randomized phase III trial testing pre-operative radiotherapy in retroperitoneal sarcoma - STRASS trial EORTC (160 pts recruited of 250 planned)***

## **WP5**

***A randomized phase III trial testing conventional AI vs histotype adapted cytotoxic chemotherapy as neoadjuvant treatment of localized sarcomas***

# Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, COI



EUROpean clinical trials in **rare SARComas** within an integrated translational trial network. Project funded by the European Commission through the Seventh Framework Programme under Grant Agreement no. 278742



IMmune MOduating strategies for treatment of **MERkel cell Carcinoma**. Project funded by the European Commission through the Seventh Framework Programme under Grant Agreement no. 277775



**ONCOTRAIL**: Badania przedkliniczne i kliniczne nad przeciwnowotworowym działaniem nowej cząsteczki, pochodnej TRAIL, ukierunkowanej na sygnalizację śmierci komórki - powołanie krajowego ośrodka badań klinicznych wczesnej fazy w onkologii

**EPTHERON**: Terapie epigenetyczne w onkologii



Clinical Decision Support System for Oncology

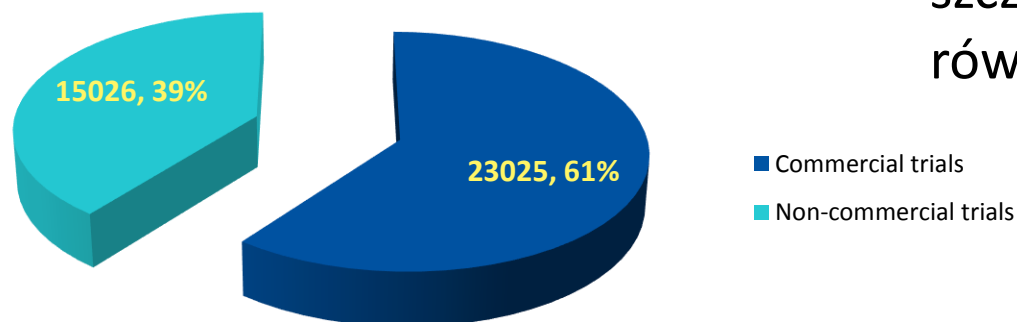


- Badania kliniczne są niezbędne do rozwoju medycyny, poprawy standardu terapii, szczególnie w onkologii
- Badania kliniczne stanowią podstawowe narzędzie w onkologii do oceny skuteczności nowych terapii, oceny czynników predykcyjnych i ustanowienia nowych standardów terapii (Evidence-Based Medicine).
- W Europie ok. 7% chorych onkologicznych może skorzystać z udziału w badaniach klinicznych
- W Polsce ? < 1% ?
- Zazwyczaj udział w badaniach klinicznych jest korzyścią dla chorego – wyższy niż rutynowy standard opieki i leczenia
- Większość szpitali nie posiada dobrej infrastruktury do badań klinicznych
- Badania kliniczne mogą przynosić przychód i prestiż



# Odsetek badań klinicznych prowadzonych przez sponsorów niekomercyjnych 2005-2013

(source of data: EMA, DIA 23-24 September 2014)



- Badania kliniczne są niezbędne do rozwoju medycyny, szczególnie w onkologii również w rzadkich nowotworach

- W Polsce prawie całkowity brak badań akademickich. W 2013 roku wg danych MZ w odpowiedzi na pismo Towarzystw Onkologicznych otwarto 2 badania niekomercyjne (EORTC)
- Badania kliniczne stanowią podstawowe narzędzie w onkologii do oceny skuteczności nowych terapii, oceny czynników predykcyjnych i ustanowienia nowych standardów terapii (Evidence-Based Medicine) oraz ograniczenia kosztów

# Problemy w realizacji klinicznych badań niekomercyjnych/akademickich w Polsce

- Negatywna percepcja badań klinicznych w Polsce
- 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
  - Badają rzadkie choroby
  - Celem zwykle jest poprawa standardu leczenia i optymalizacja kosztów

# 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)
- Brak harmonizacji stawek na badania i rozwój w ramach badań akademickich w Polsce

## Finansowanie badań akademickich

NCBiR?

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

Granty firm farmaceutycznych???

# Nowe prawo dotyczące badań klinicznych w Unii Europejskiej

- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r.
  - Uchyła dyrektywę 2001/20/WE
  - Implementacja – czerwiec 2016 r.
- Wprowadza nową definicję – badanie biomedyczne
  - ✓ Badanie kliniczne
  - ✓ Badanie kliniczne o niskim stopniu interwencji
  - ✓ Badanie nieinterwencyjne

# MAIN POSITIVE POINTS OF NEW CT REGULATION:

## Chance to make it right in EU and in Poland

- Single portal – to be developed by EMA – as the mean for communication between all parties involved
- All inclusive (CA+EC) coordinated assessment, its implementation would be under supervision of CTAG (group composed of MSs contacts + commission);
- Low-intervention trials: refers to the OECD guidelines
- Centralization of safety reporting at EMA
- Fees (inspection & submission): MSs may put in place
- Transparency and data sharing
- One time consent for future research on data is possible
- Delegated acts – delegated acts (to Commission)

# National implementation (1): Poland must make it right for academic research

- Indemnification mechanism:  
**art 76 §3: Low-intervention trials can be covered by national health insurance 😊**  
**Additionally, can national scheme be put in place for academic clinical trials (other than low-intervention)?**
- Costs of IMP:  
Costs of IMPs, auxiliary medication and protocol specific procedures shall not be borne by patients (Art 92)  
**Costs of low-intervention trials run by non-commercial sponsors shall be covered by national health insurance (BE, UK...)?**

# National implementation (2): Poland must make it right for academic research

- Art 86: “Państwa członkowskie mogą ustalić niższe opłaty w przypadku niekomercyjnych badań klinicznych”

**Non-for profit organisations shall be waived from fees of submissions and inspections**

- Art 26: “Stosując akapit pierwszy, państwa członkowskie biorą pod uwagę możliwość zaakceptowania, w przypadku dokumentów, których adresatami nie są uczestnicy, języka powszechnie używanego w dziedzinie medycyny.”

**English shall be used**

- Annex I art 69-71:

# National implementation (3): Poland must make it right for academic research

- Contracts with sites:
  - “69. Krótki opis finansowania badania klinicznego.
  - 70. Przedkłada się informacje na temat transakcji finansowych oraz rekompensat wypłacanych uczestnikom oraz badaczom/ośrodkom za udział w badaniu klinicznym.
  - 71. Przedkłada się opis wszelkich innych umów między sponsorem a ośrodkiem.”

**English shall be used**



# Główne pozytywne aspekty nowej regulacji: Szansa na poprawę w UE i Polsce

- Jeden portal – rozwijany przez EMA – przeznaczony do komunikacji pomiędzy wszystkimi zaangażowanymi stronami
- Łączna (CA+EC) skoordynowana ocena, ta implementacja będzie pod nadzorem CTAG (grupa założona z MSs + komisji)
- Badania nieinterwencyjne: odwołanie do wytycznych OECD
- Centralizacja sprawozdawanie raportów bezpieczeństwa do EMA
- Przejrzystość i dostępność danych

# Państwowa Implementacja (1):

- Mechanizm odszkodowawczy:  
**art 76 §3: Badania o niskim stopniu interwencji powinny być pokrywane z Narodowego Funduszu Zdrowia 😊**  
**Dodatkowo, czy NFZ powinien objąć również badania akademickie(inne niż nieinterwencyjne)?**
- Koszty IMP:  
Koszty IMPs, pomocniczych produktów leczniczych i procedur wymaganych protokołem nie ponosi uczestnik badania (Art 92)  
**Czy koszty badań o niskim stopniu interwencji prowadzone przez niekomercyjnych sponsorów powinny być pokrywane przez ubezpieczenie zdrowotne (BE, UK...)?**

## Państwowa Implementacja (2):

- Art 86: “Państwa członkowskie mogą ustalić niższe opłaty w przypadku niekomercyjnych badań klinicznych”

**Organizacje non-profit powinny zostać zwolnione z opłat za submisję**

- Art 26: “Stosując akapit pierwszy, państwa członkowskie biorą pod uwagę możliwość zaakceptowania, w przypadku dokumentów, których adresatami nie są uczestnicy, języka powszechnie używanego w dziedzinie medycyny.”

**Możliwość zastosowania języka angielskiego**

## Państwowa implementacja (3):

- Annex I art 69-71:
- Kontraktowanie w ośrodkach:
  - “69. Krótki opis finansowania badania klinicznego.
  - 70. Przedkłada się informacje na temat transakcji finansowych oraz rekompensat wypłacanych uczestnikom oraz badaczom/ośrodkom za udział w badaniu klinicznym.
  - 71. Przedkłada się opis wszelkich innych umów między sponsorem a ośrodkiem.”

**Możliwość zastosowania języka angielskiego**

# Surgical trials

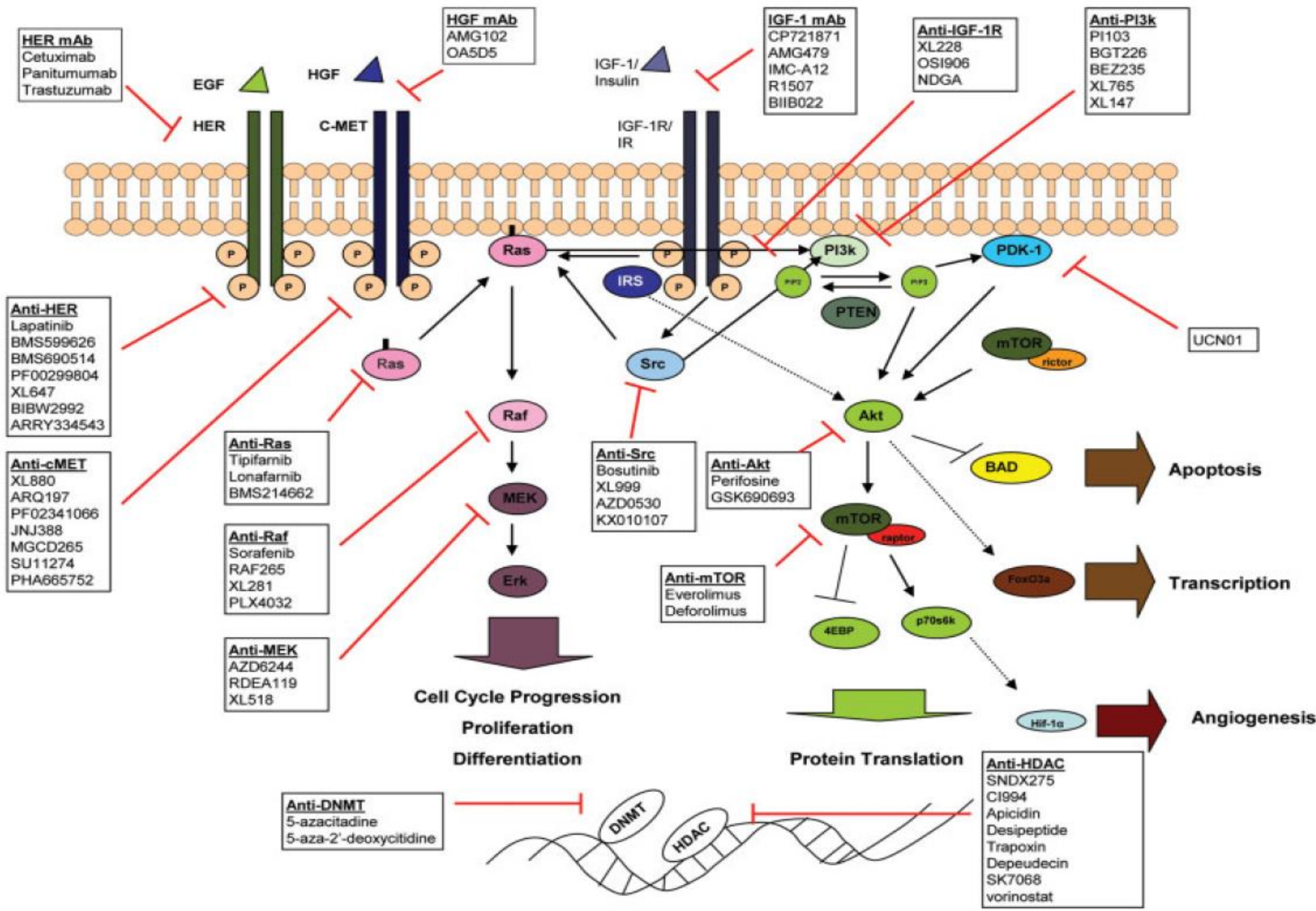
- **Surgery vs no surgery**
- **Extent of surgery** (sarcoma – amputations vs conserving therapy; Breast cancer: BCT, mastectomy vs modified RM, +/- internal mammary LND; gastric cancer: subtotal gastrectomy vs total, extent of LND)
- **Technique of surgery** (minimal invasive/laparoscopy vs classical open surgery, staplers)
- **Surgery as a part of other trials** (e.g. adjuvant or combination therapy) - impact on the results

# Zmiana koncepcji leczenia chirurgicznego w raku piersi

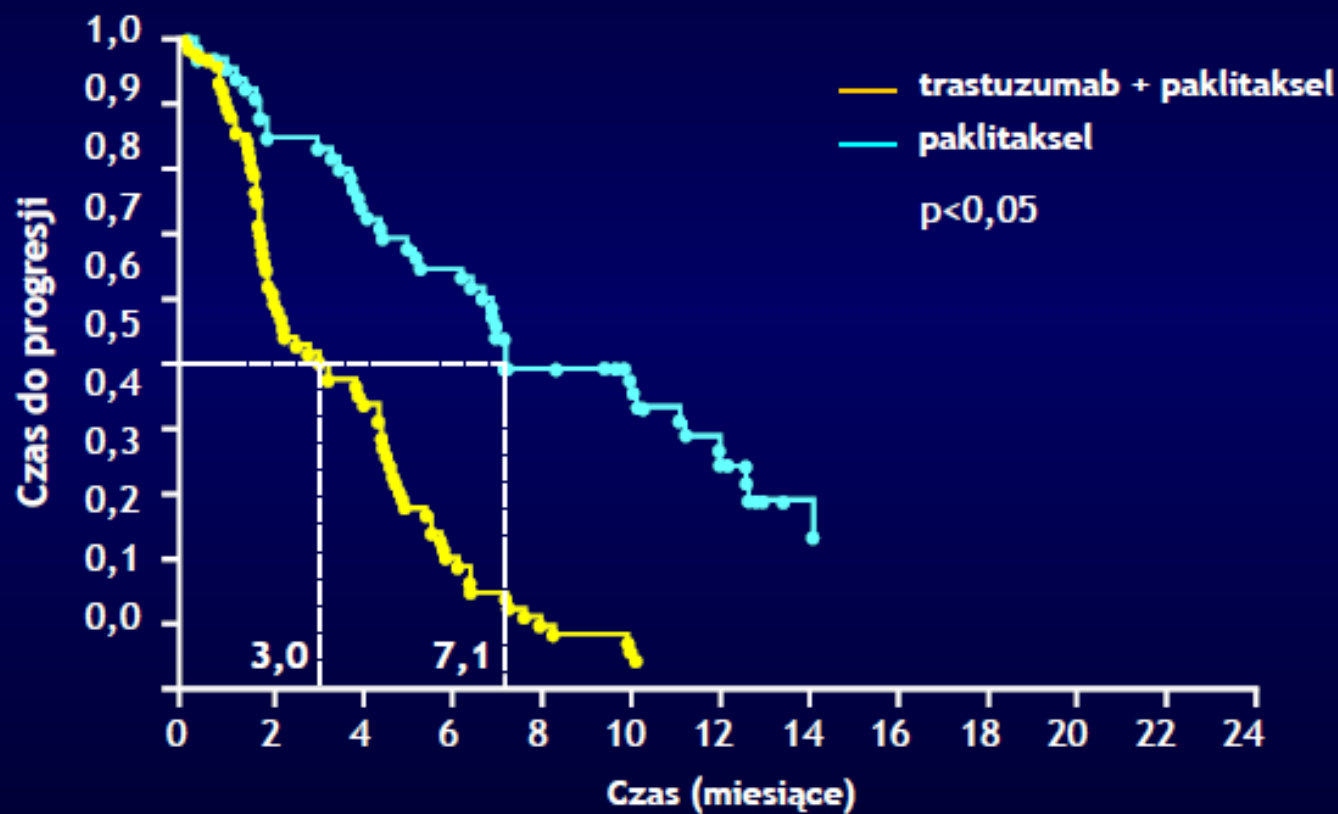
- 1950 Operacje superradykalne: amputacja piersi wraz z mięśniami piersiowymi oraz okolicznymi węzłami chłonnymi, w tym nadobojczykowymi i zamostkowymi; czasem amputacja ramienia
- 1960 Rezygnacja z usuwania węzłów chłonnych nadobojczykowych i zamostkowych
- 1970 Rezygnacja z usuwania mięśni piersiowych
- 1980 Rezygnacja z amputacji piersi we wczesnych rakach  
- wprowadzenie zabiegów oszczędzających
- 1990 Zastąpienie usuwania pachowych węzłów chłonnych biopsją „węzła wartowniczego”



# Leki ukierunkowane molekularnie



## Efekt trastuzumabu w zaawansowanym raku piersi

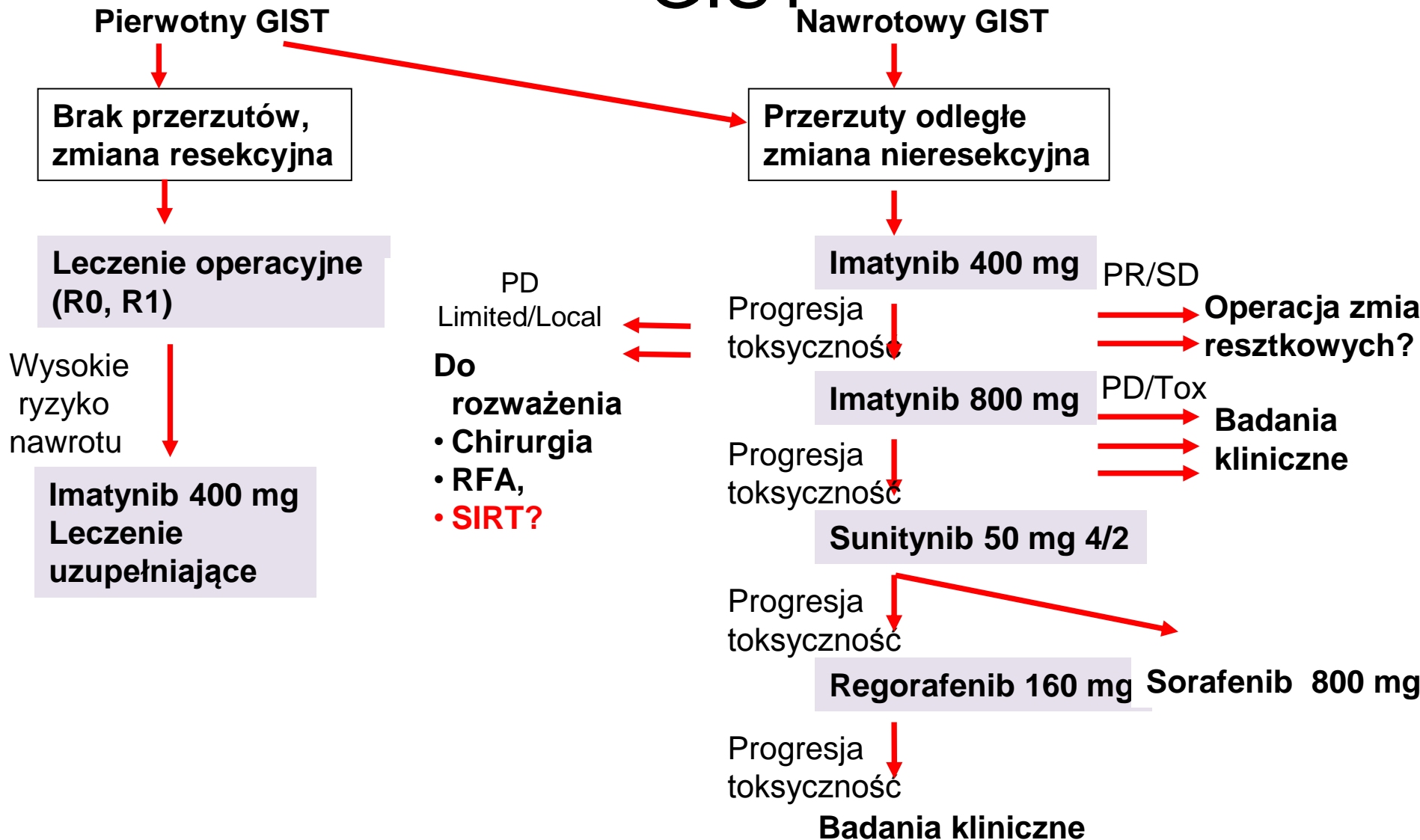


*Slamon i wsp. NEJM 2001*





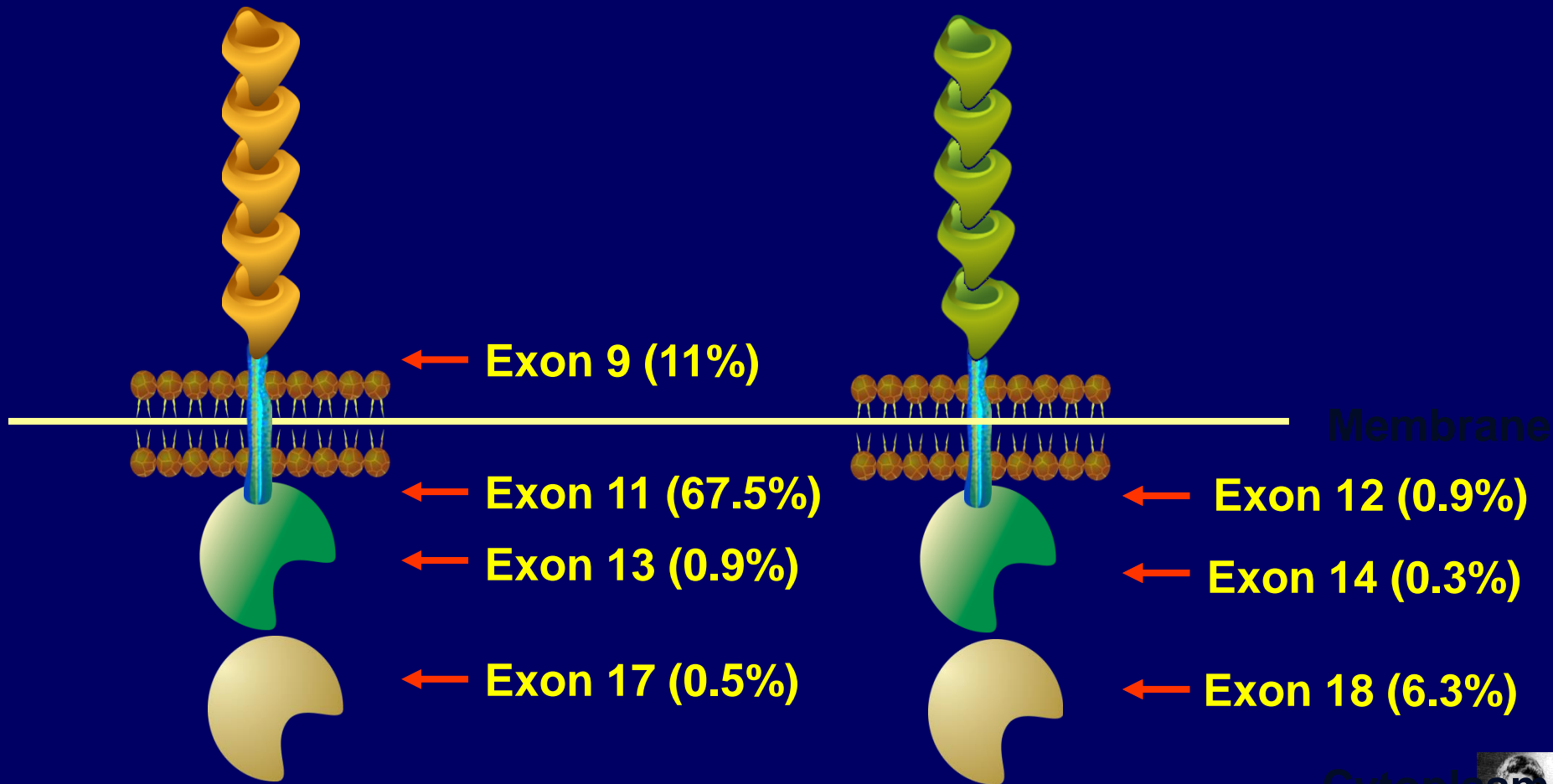
# Algorytm postępowania u chorych na GIST



# Mutacje genów KIT/PDGFR $\alpha$ leżą u podłoża powstawania większości GIST

**KIT: 80-85%**

**PDGFR $\alpha$ : 5-15%**



Long-Term Results From a Randomized Phase II Trial of Standard- Versus Higher-Dose Imatinib Mesylate for Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT

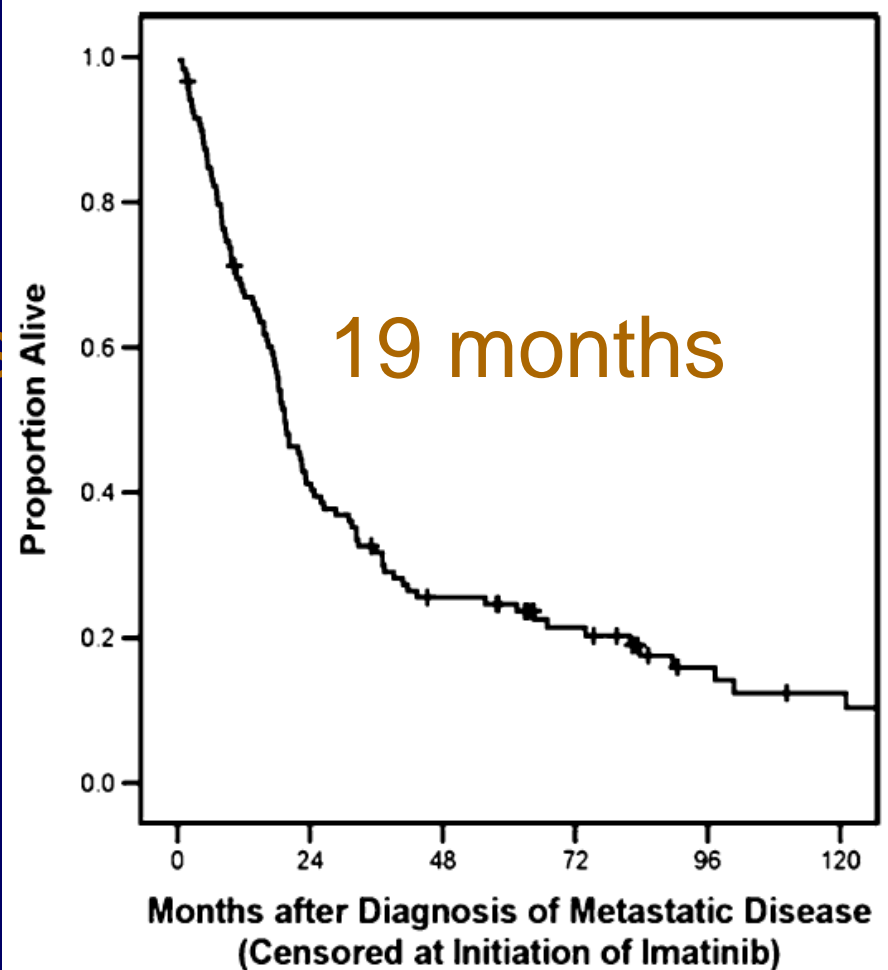
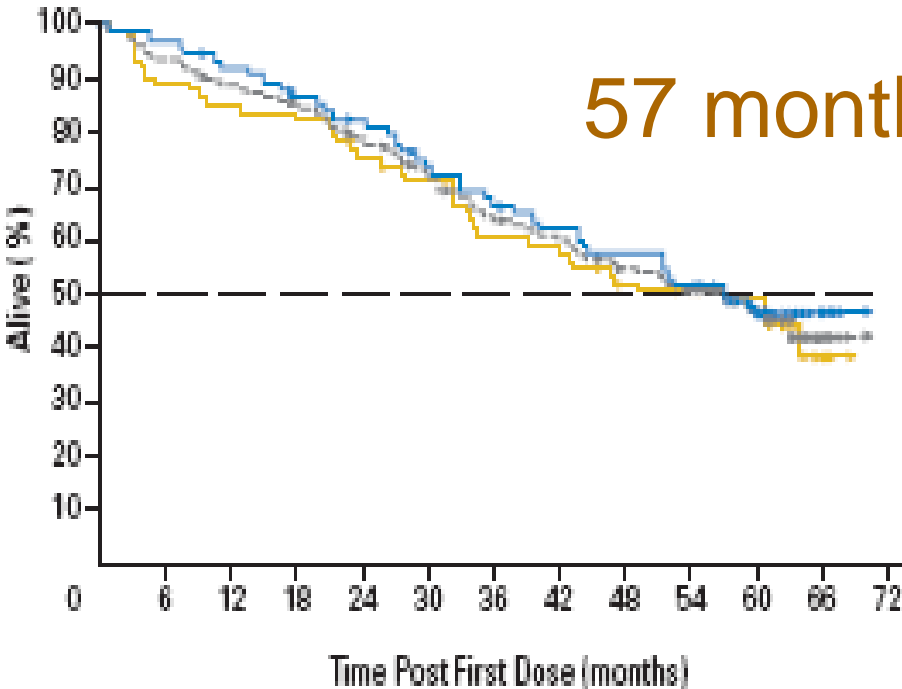
Charles D. Blanke,

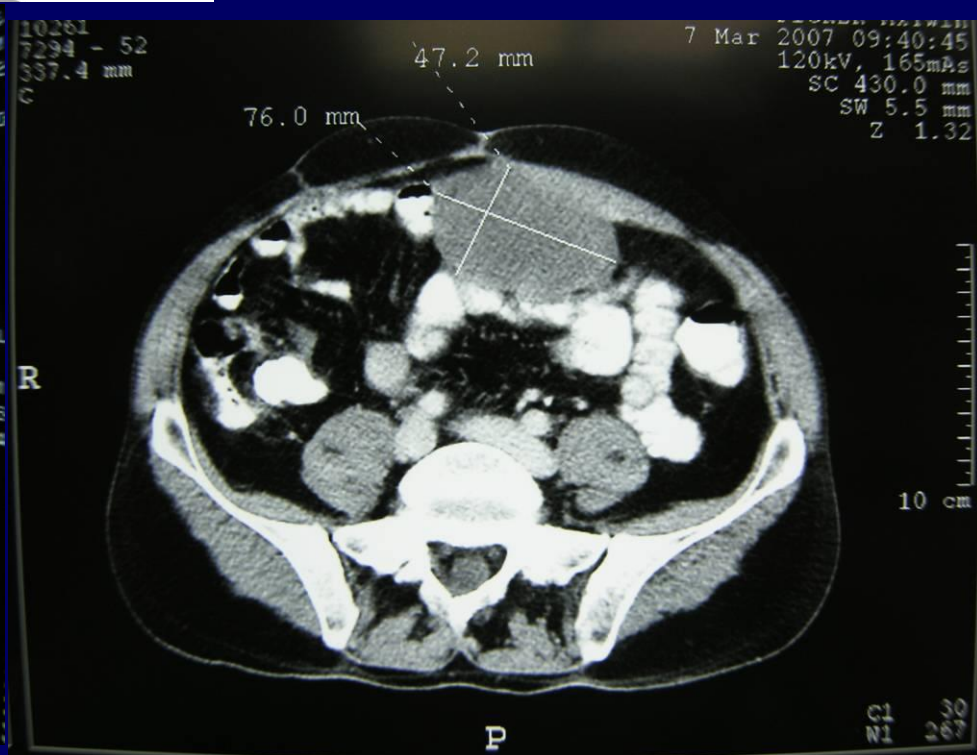
*J Clin Oncol* 26:620-625.

Outcome of Metastatic GIST in the Era before Tyrosine Kinase Inhibitors  
Jason S. Gold,

*Annals of Surgical Oncology* (© 2006)  
DOI: 10.1245/s10434-006-9177-7

Treatment	No. at risk						Median duration (months)	95% CI	
	Months: 0	12	24	36	48	60		LL	UL
400mg	73	62	54	42	34	26	57	36	N/A
600mg	74	67	58	46	39	28	57	44	N/A
Pooled	147	129	112	88	73	54	57	44	N/A





Chociaż badania translacyjne (np. profilowanie molekularne) są drogie to nie wykonanie ich w badaniu klinicznym jest znacznie droższe i daje błędne odpowiedzi

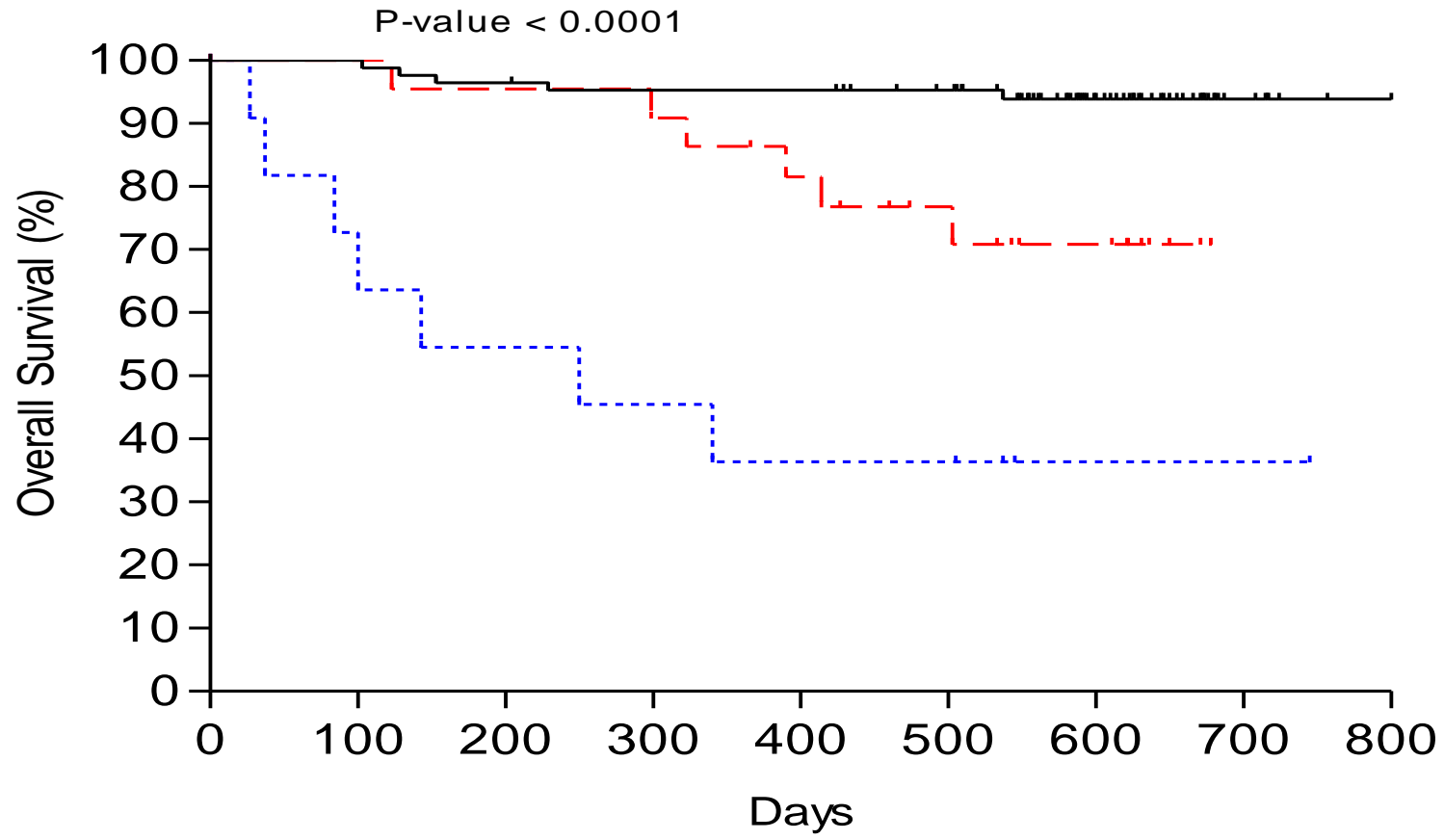
(Stewart i wsp. JCO 2010)

CZYNNIKI PREDYKCYJNE

# Imatinib Mesylate w GIST: Przeżycie całkowite

GIST: typ mutacji KIT jako wskaźnik prognostyczny (badanie II fazy)

Survival Days	Number at Risk			
	0	250	500	750
— Exon 11	85	80	75	2
- - - Exon 9	22	21	13	0
- · - · No Mutation	11	6	4	0



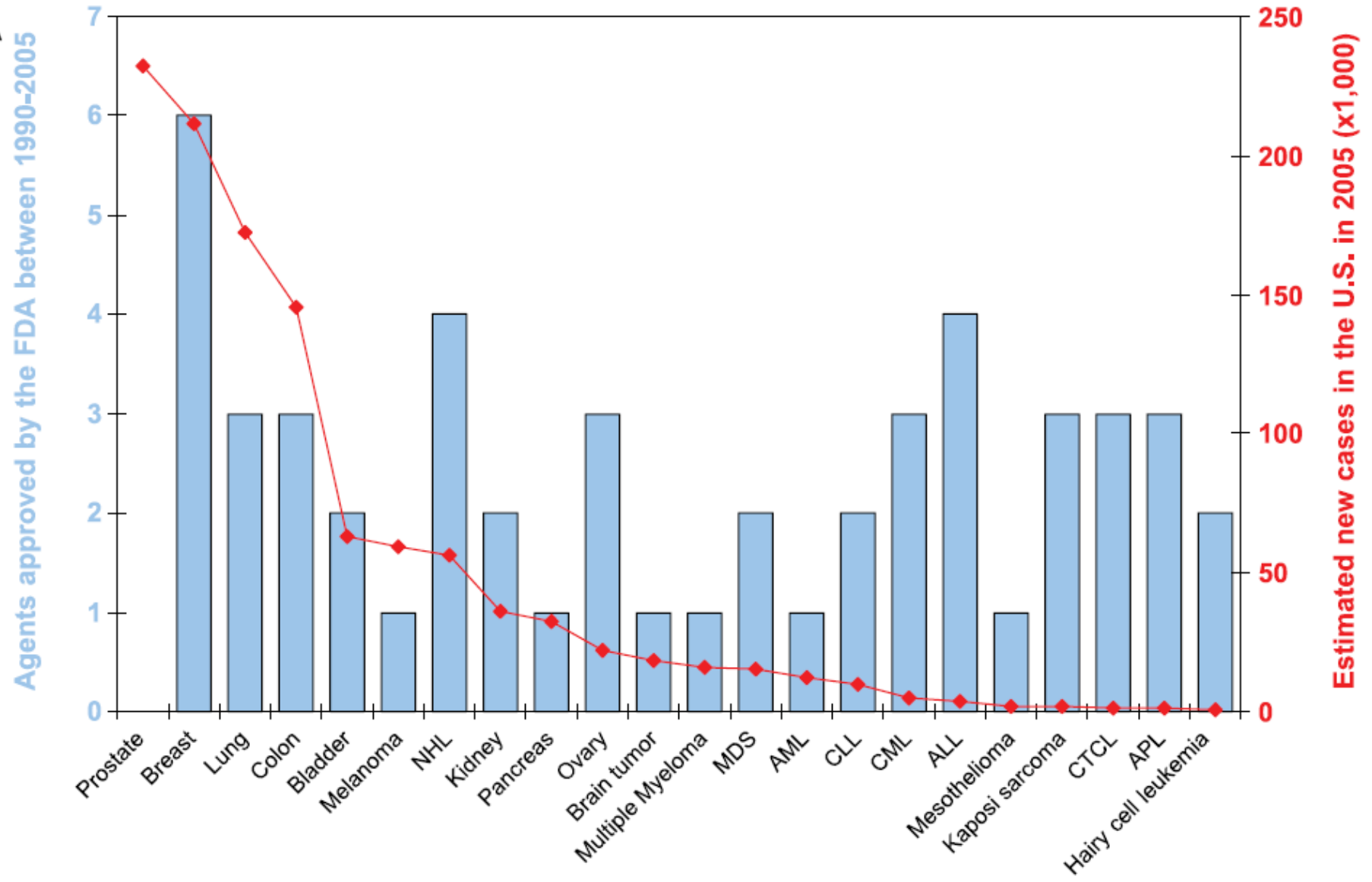
# Badania kliniczne w rzadkich nowotworach litych

- Rzadkie nowotwory – zachorowalność  $< 6/100000$ .
- Zidentyfikowano **ponad 190** rzadkich typów nowotworów złośliwych.
- Późne skierowanie chorych (lub w ogóle brak) do ośrodków referencyjnych.
- Małe liczby chorych powodują trudności w udowodnieniu skuteczności terapii na podstawie dużych liczebnie badań klinicznych III fazy.
- Często brak zainteresowania komercyjnego firm w rozwoju potencjalnie skutecznych terapii.

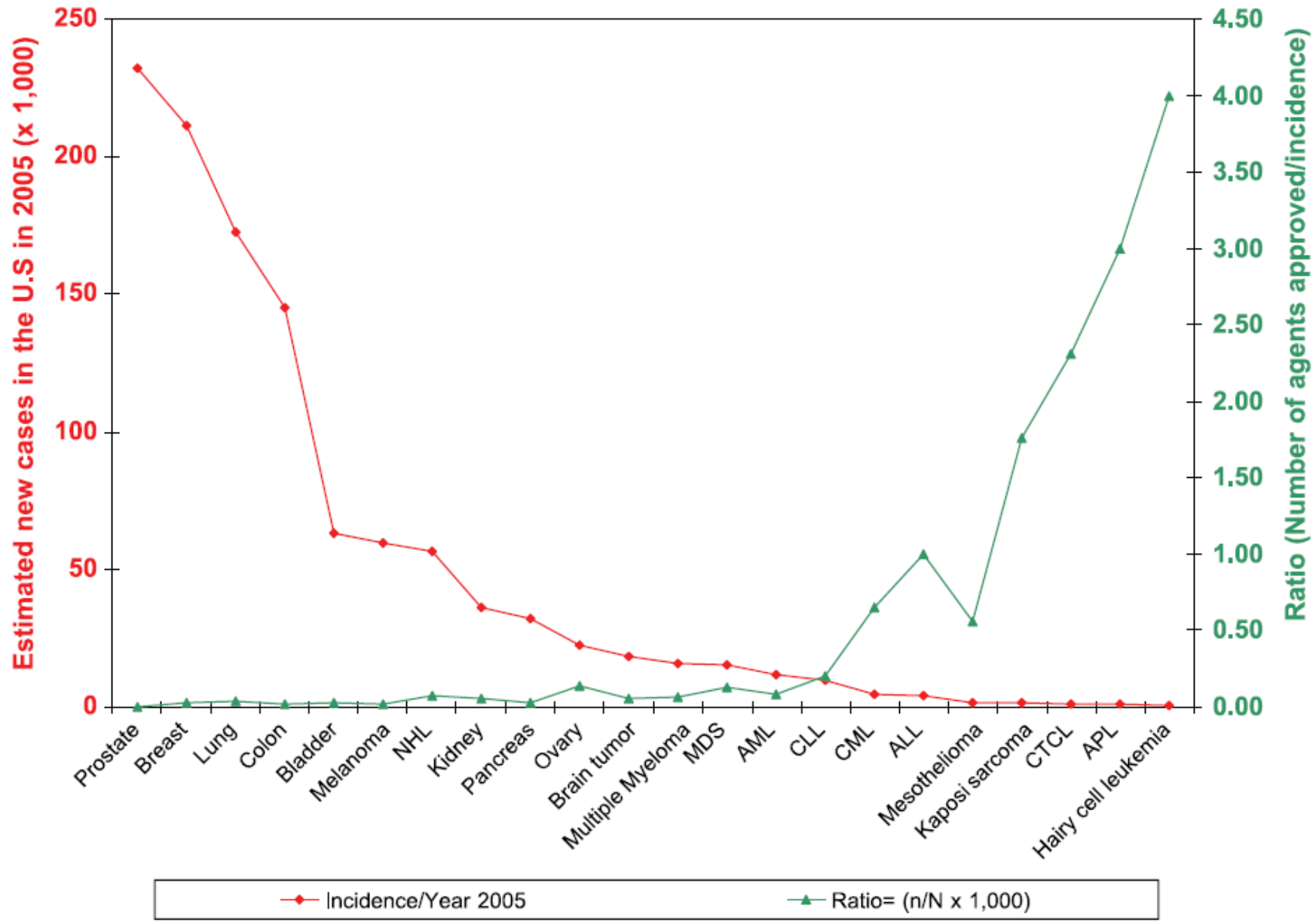
**Table 2. Agents approved, the initial cancer approval, average response rate, and success rate (SS =  $n / N \times 1,000$ )**

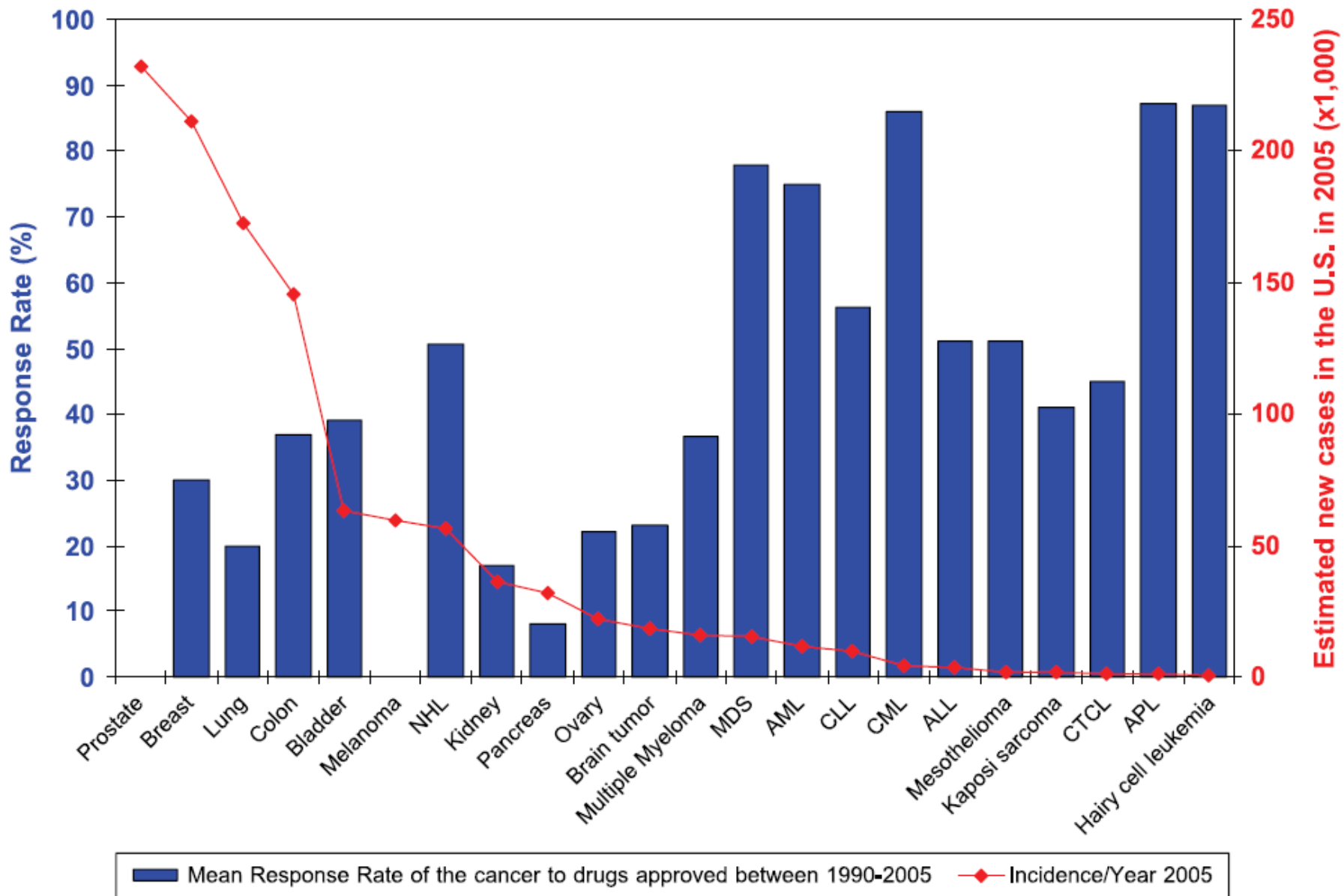
	Estimated no. of new cases for year 2005	No. of new agents approved by the FDA between 1990–2005	SS = $n / N \times 1,000$	Average response rate to the newly approved agents
Prostate	232,090	0	0.00	00.0
Breast	212,930	6	0.03	30.0
Lung	172,570	3	0.03	20.0
Colorectal	145,290	3	0.02	36.8
Bladder	63,210	2	0.03	39.0
Melanoma	59,580	1	0.02	N/A
NHL	56,390	4	0.07	50.6
Kidney	36,160	2	0.06	17.0
Pancreas	32,180	1	0.03	08.0
Ovary	22,220	3	0.14	22.2
Brain tumor	18,500	1	0.05	23.0
Multiple myeloma	15,980	1	0.06	36.5
Myelodysplastic syndrome	15,000	2	0.13	78.0
Acute myeloid leukemia	11,960	1	0.08	75.0
Chronic lymphoblastic leukemia	9,730	2	0.21	56.2
Chronic myeloid leukemia	4,600	3	0.65	86.0
Acute lymphoblastic leukemia	3,970	4	1.00	51.2
Mesothelioma	1,776	1	0.56	51.2
Kaposi sarcoma	1,729	3	1.76	41.0
Cutaneous T-cell lymphoma	1,260	3	2.31	45.0
Acute promyelocytic leukemia	1,000	3	3.00	87.3
Hairy cell leukemia	500	2	4.00	87.0
Total	N/A	51	N/A	N/A



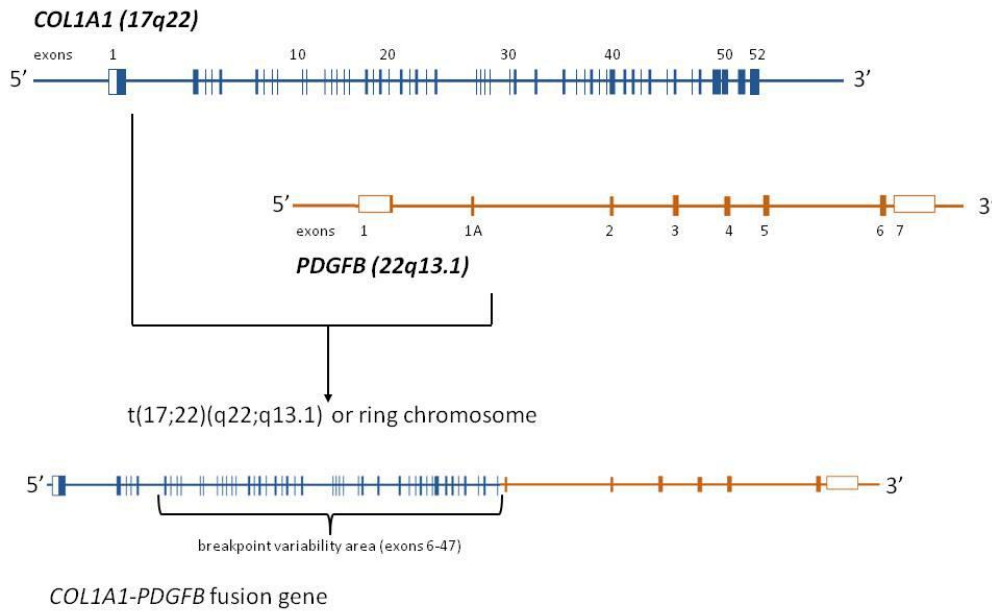
**A**

Number of new agents approved by the FDA between 1990-2005
   
 
 Incidence/Year 2005

**B**



# Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)



**A**

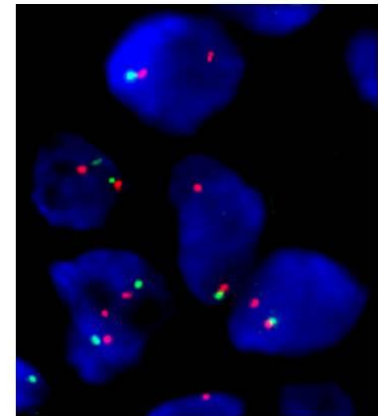
normal chromosome 22



derivative chromosome 17



**B**



Study Coordinator: A.T. Van Oosterom, Leuven, Piotr Rutkowski, Warsaw

## GLIVEC 400 mg bid for at least 14 weeks

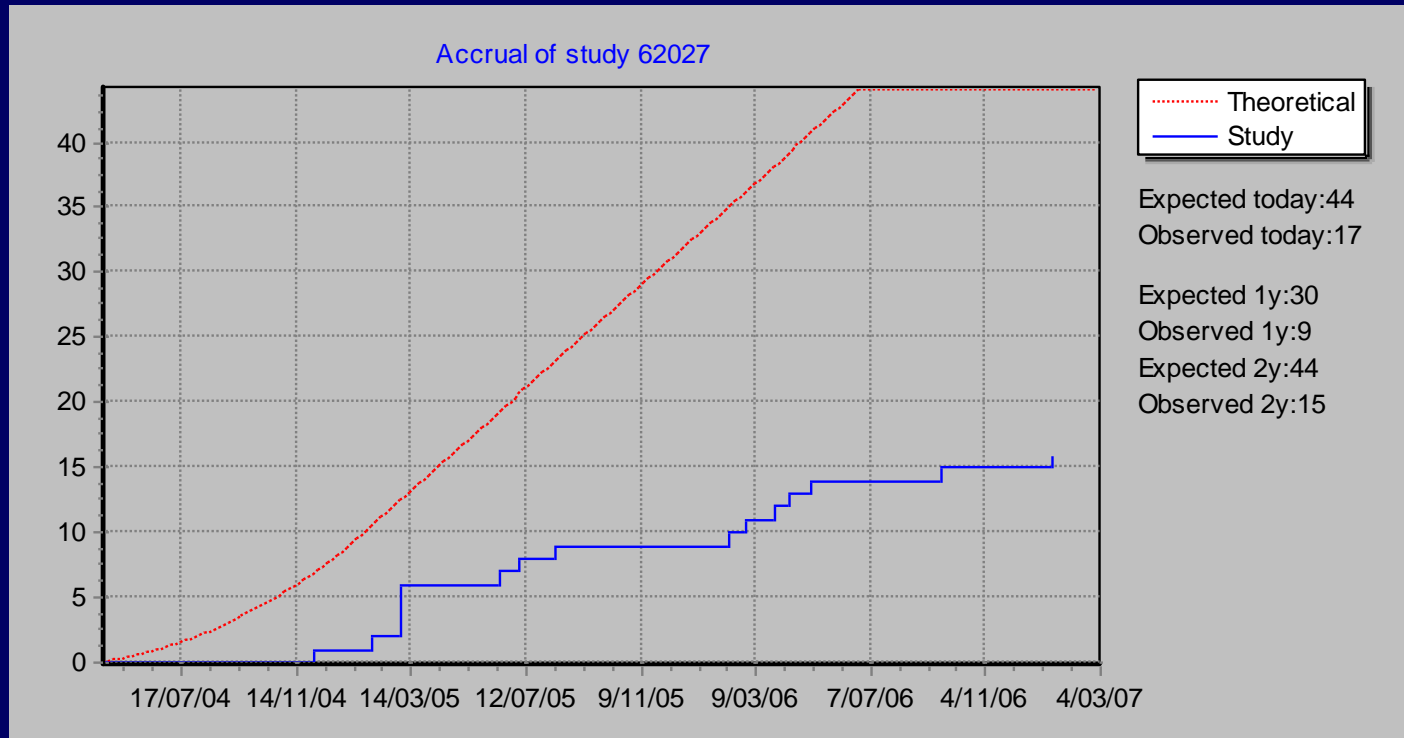
1\*/17: ineligible/evaluated

\* seqid 17: no DFSP

### Eligibility:

- Histologically proven locally advanced or metastatic DFSP or GCF
- Progressive disease documented in the last 3 months
- Disease not amenable to surgery, radiation or combined modality treatment with curative intent
- Frozen tumor or paraffin embedded tissue available for immunohistochemical, molecular analysis and central path. review
- No prior chemotherapy or no more than 1 line combination chemo with Ifosfamide and Doxorubicin or 2 lines of single agent therapy or relapsing within 6 months after end of adjuvant chemo.
- WHO PS 0-2, age 18 years or more

# EORTC 62027 Rekrutacja



8 chorych w badaniu SWOG (7 spełniających kryteria)



# Progresja choroby i przeżycia chorych

	Badanie		Ogółem (N=24)
	EORTC (N=16)	SWOG (N=8)	
	N (%)	N (%)	N (%)
Progresja			
Nie	8 (50.0)	4 (50.0)	12 (50.0)
Tak	8 (50.0)	4 (50.0)*	12 (50.0)
Przeżycie			
Żyje	10 (62.5)	8 (100.0)*	18 (75.0)
Zgon	6 (37.5)	0 (0.0)	6 (25.0)

\* 1 ineligible patients

## Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials

*Piotr Rutkowski, Martine Van Glabbeke, Cathryn J. Rankin, Włodzimierz Ruka, Brian P. Rubin, Maria Debiec-Rychter, Alexander Lazar, Hans Gelderblom, Raf Sciot, Dolores Lopez-Terrada, Peter Hohenberger, Allan T. van Oosterom, and Scott M. Schuetz*

VOLUME 28 · NUMBER 10 · APRIL 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

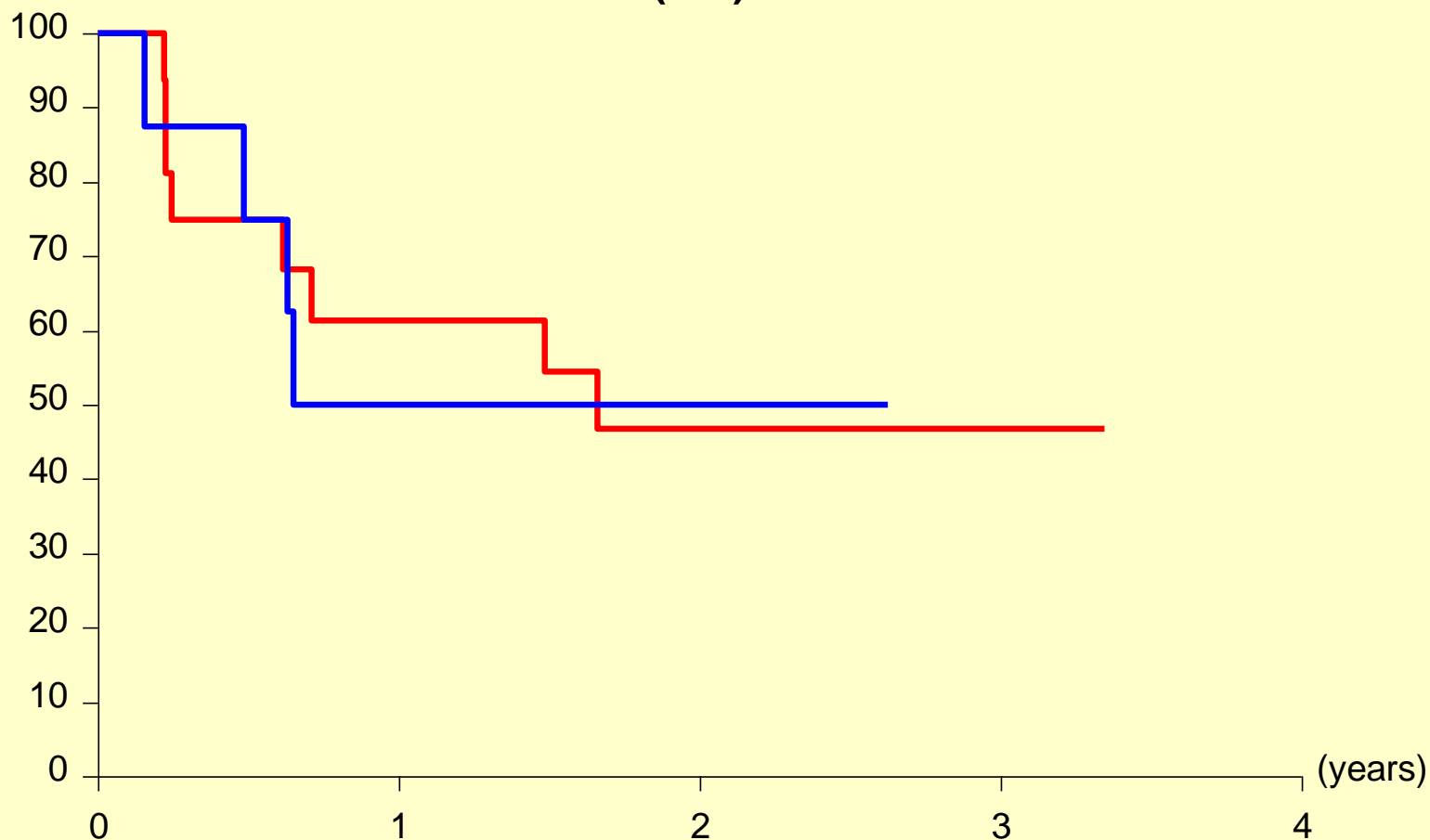


# Odpowiedzi na leczenie imatynibem

	Badanie		Łącznie (N=24)
	EORTC (N=16)	SWOG (N=8)	
	N (%)	N (%)	N (%)
Odpowiedzi po 14 tygodniach			
PR	5 (31.3)		
SD	6 (37.5)		
PD	3 (18.8)		
Nie oceniono	2 (12.5)		
Najlepsze odpowiedzi			
PR (potwierdzone)	3 (18.8)	4 (50.0)	7 (29.2)
PR (+chirurgia)	4 (25.0)	0 (0.0)	4 (16.7)
SD	4 (25.0)	2 (25.0)	6 (25.0)
PD	3 (18.8)	1 (12.5)*	4 (16.7)
Nie oceniono	2 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)



# Time to progression (ITT)

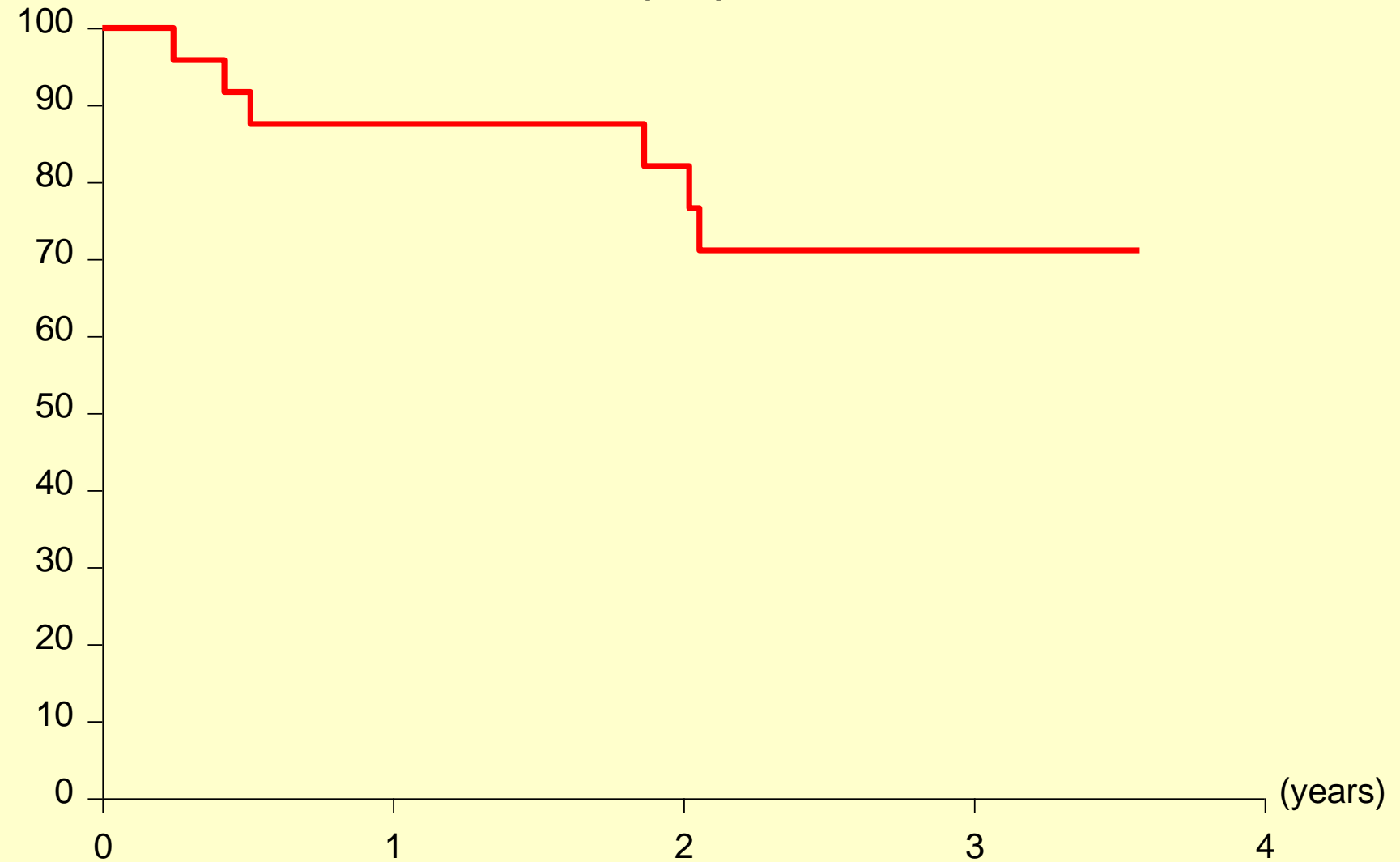


O	N
8	16
4	8

Number of patients at risk :		
0	1	2
9	6	3
3	2	0

Group
— EORTC
— SWOG

# Overall survival (ITT)



O N  
6 24

Number of patients at risk : all  
20 15 4 1





# Phase I cancer studies:

*“the most critical step from bench to bedside”*



# Rodzaje badań I fazy

## Single agents Ph 1a: First time in human Phase I trials

First-in-human, first-in-kind (e.g. the first compound ever evaluated in humans against a new molecular target), single-agent

First-in-human, but not first-in-kind (i.e. others agents of that class have entered human testing), single-agent

## Combination Phase Ib studies

Approved agent + approved agent(s)

Investigational agent + approved agent(s)

Investigational agent + investigational agent

Approved or investigational agent with radiotherapy

## Phase Ib with PK or PD focus

Approved or investigational agent with pharmacokinetic focus (e.g. adding CYP inhibitor to enhance drug levels)

Approved or investigational agent with pharmacodynamic focus (e.g. evaluation with functional imaging)



# Zasady prowadzenia badań I fazy

- rozpoczynanie od bezpiecznej dawki początkowej: ekspozycja pierwszych chorych na nietoksyczną dawkę ustaloną na zwierzętach
- minimalizacja liczby chorych rozpoczynających jednocześnie leczenie w celu zmniejszenia ryzyka
- minimalizacja liczby chorych leczonych w dawkach subtoksycznych (i potencjalnie subterapeutycznych)
- szybka eskalacja dawki przy braku toksyczności
- wolna eskalacja dawki przy obecności toksyczności



## Population of Phase I oncology studies

Heterogeneous group of terminally ill cancer patients with co-morbidities failing all conventional treatments, often treated in routine clinical settings with limited control over the experimental conditions



Individual benefit for the patient possible though unlikely; no financial compensation provided

P. Schöffski

## Phase I patient population

- “Disease-specific” eligibility criteria
  - Advanced solid tumors unresponsive to standard therapies or for which there is no known treatment
  - Specification about prior therapy allowed
  - Specification about time interval between prior therapy and initiation of study treatment mandatory
- Biopsiable disease (?)
- Measurable disease (?)

VOLUME 30 • NUMBER 3 • MARCH 20 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### Patient Selection for Oncology Phase I Trials: A Multi-Institutional Study of Prognostic Factors

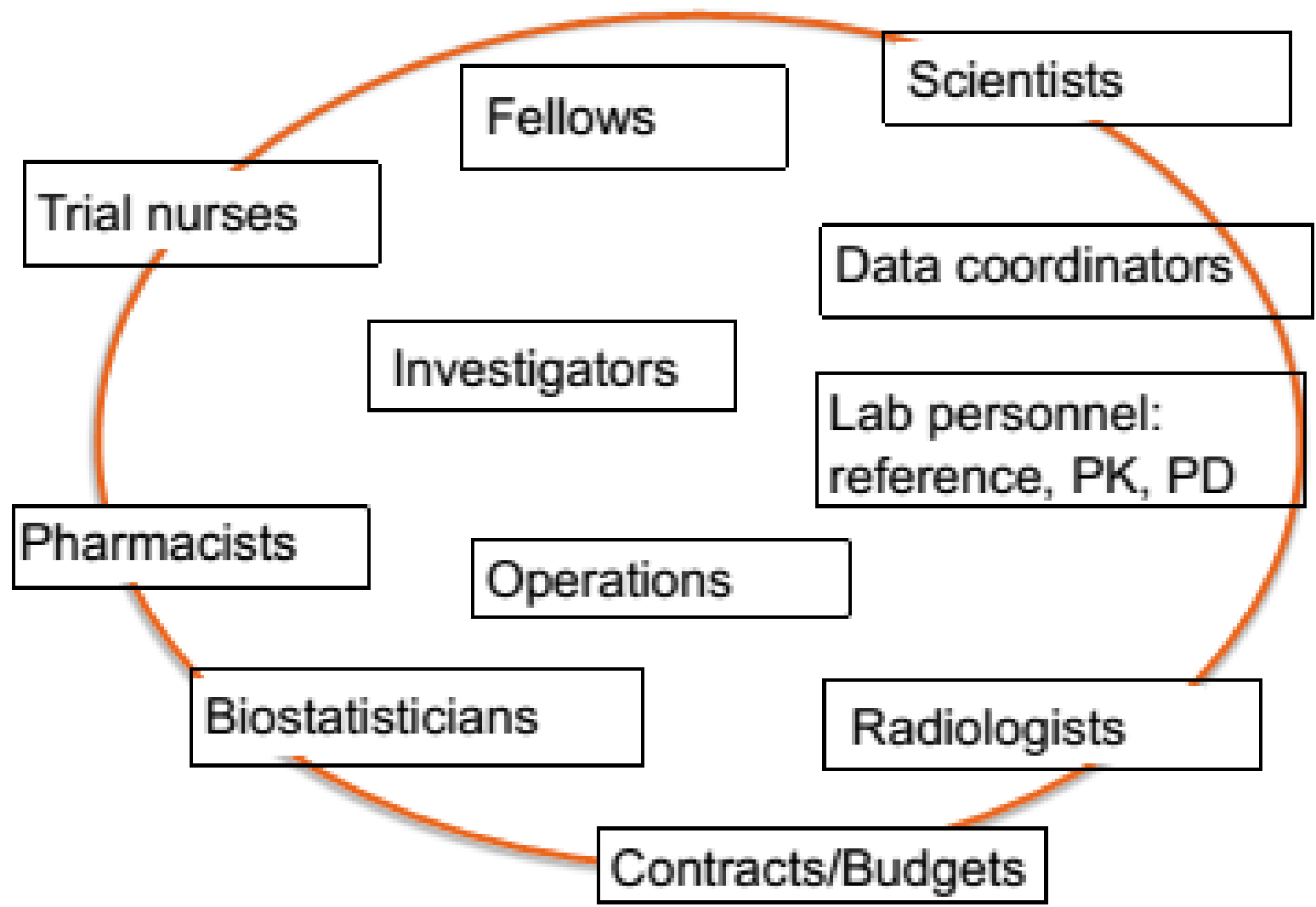
David Olmos, Roger P. A'Hern, Silvia Marsoni, Rafael Morales, Carlos Gomez-Roca, Joop Verweij, Emanuele E. Voest, Patrick Schöffski, Joërry Arzoo, Nicolas Ponce, Jan H. Schellens, Gianluca Del Conte, Andre T. Branetto, T.R. Jeffrey Evans, Richard Wilson, Elias Galleguillos, Ashk Pharoque, Josep Tabernero, Jean-Charles Soria, and Stan B. Kaye



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE



# The successful Phase I team



- ✓ Pierwszy w Polsce ośrodek badań naukowo-wdrożeniowych w onkologii
- ✓ Unikalna w Polsce infrastruktura naukowo-badawcza
- ✓ Ekosystem dla innowacji oraz szansa dla pacjentów

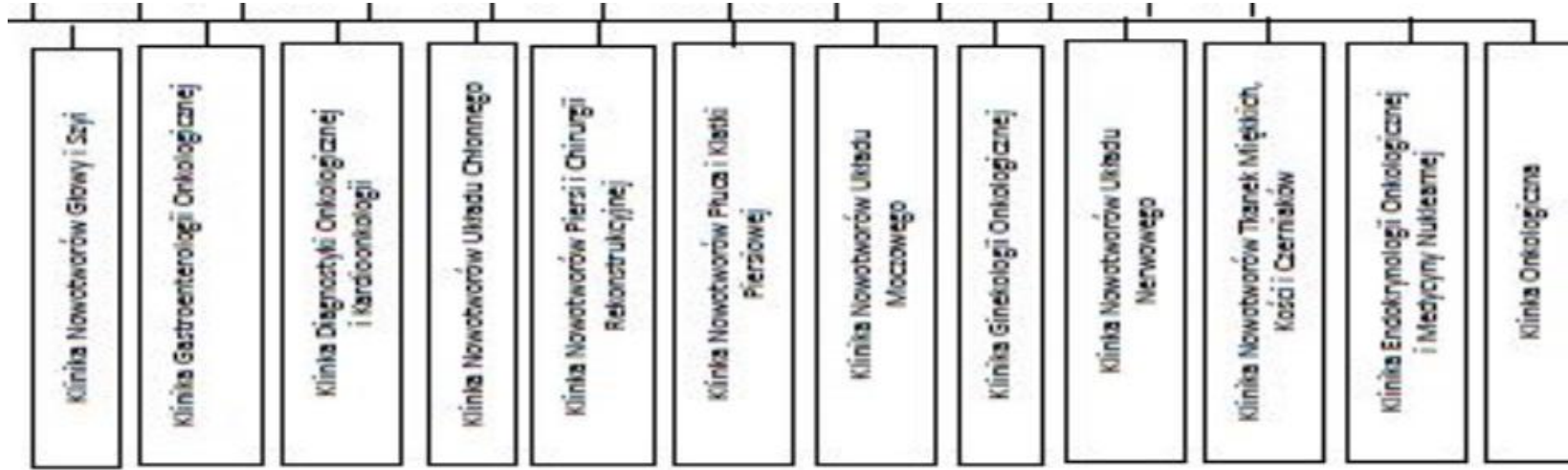


**Badania przedkliniczne** in vitro/in vivo (ksenografty)  
Mające na celu wstępną ocenę bezpieczeństwa  
i efektywności nowych terapii



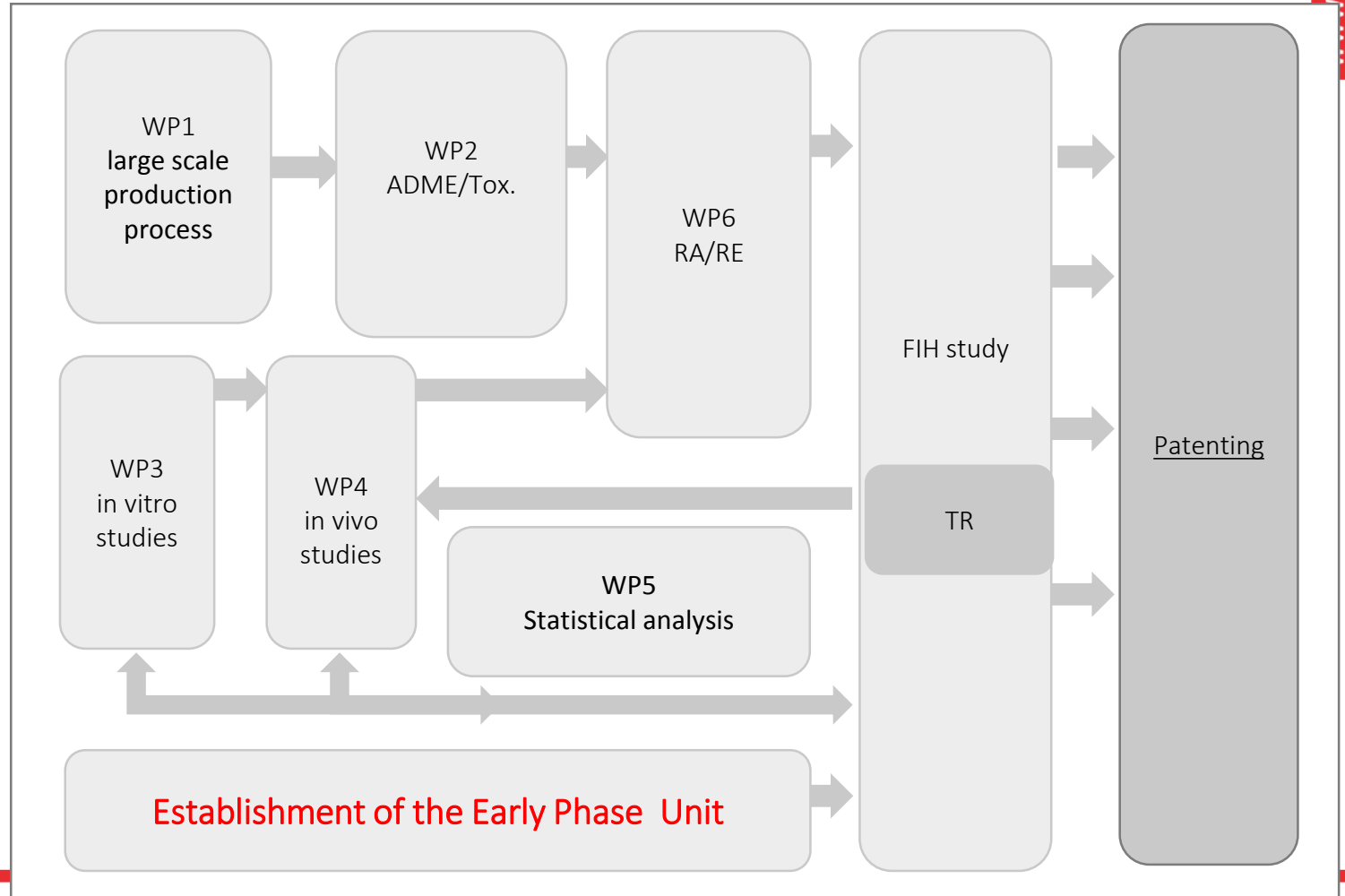
**Badania kliniczne wczesnych faz** rozwój nowych terapii  
z uwzględnieniem skuteczności przeciwnowotworowej  
oraz bezpieczeństwa chorych







# ONCOTRAIL





# Ośrodek Badań Wczesnych Faz

**pierwszy tego typu ośrodek onkologiczny w Polsce**

- Kompleksowe planowanie i prowadzenie badań klinicznych wczesnych faz w onkologii, ze szczególnym uwzględnieniem badań typu:
  - badań klinicznych Fazy I-II;
  - oceny leków biopodobnych i biorównoważnych;
  - „Pierwsze podanie u człowieka” (First-in-Human);
- Prowadzenie badań klinicznych **(akademickich i komercyjnych)** zgodnie z wymogami międzynarodowymi i krajowymi przy bezwzględnym zapewnieniu bezpieczeństwa uczestnikom badania;
- **Podniesienie pozycji naukowej polskiej onkologii**  
**Współpraca z innymi placówkami polskimi i zagranicznymi**  
**zajmującymi się badaniami nad nowymi terapiami onkologicznymi**

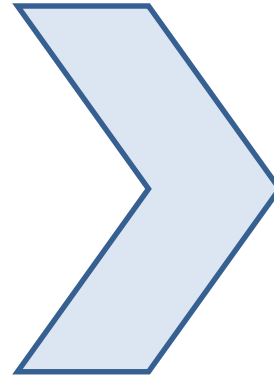


# Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology

„Independent Poland should have it's own Radium Institute"; Chicago 1921



Radium Institute, Warsaw 1932



## Oddział w Gliwicach Oddział w Krakowie

### Clinical Departments:

- Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma
  - Nervous System Tumors
  - Gynecological Oncology
  - Urological Oncology
- Internal Medicine and Cardiooncology
  - Lung and Chest Tumors
- Breast Cancer and Reconstructive Surgery
  - Lymphoid Malignancies
  - Gastrointestinal Oncology
  - Head and Neck Cancer
- Endocrine Malignancies and Nuclear Medicine
  - Radiation therapy
  - Brachytherapy
  - Lymphoid Malignancies
  - Gastrointestinal Oncology
  - Head and Neck Cancer
- Endocrine Malignancies and Nuclear Medicine
  - Radiation therapy
  - Brachytherapy

Evaluation score	Category A	
Inpatient beds	670	
Annual admissions	78 000	
Annual outpatient visits	355 000	
5-yr relative survival	F	M
MSCMI	71%	54%
Warszawa, Mazowsze	45%	32%



Immune deficient mouse models for heterotransplants of human cancers - platforms for pre-clinical studies



### Basic research

- Molecular and Translational Oncology
  - Genetics
  - Immunology
- Regenerative Medicine



Biomarkers



Genetic/  
molecular  
diagnosis



Personalized  
therapy

# Badania kliniczne w CO-I

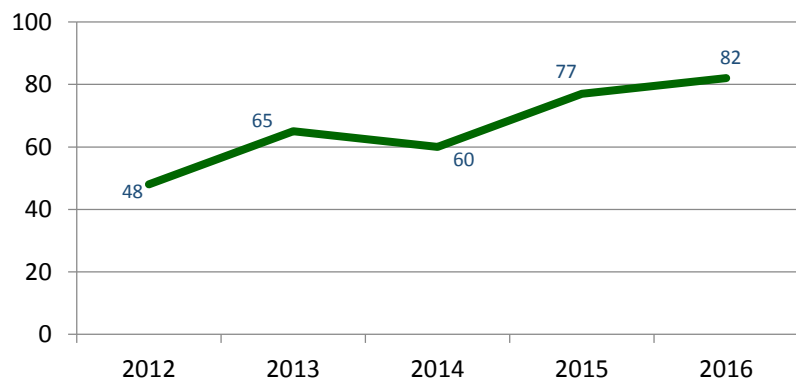
- **Możliwości prowadzenia badań klinicznych**
  - **Badania wczesnych faz w OBWF (Oddział Badań Klinicznych Wczesnych Faz)**
  - **Badania kliniczne faz II-III w klinikach narządowych**
- **Badania kliniczne w CO-I:**
  - **Otwarte >220;**
  - **Rekrutujące chorych/aktywne leczone 120;**
  - **>60 badań otwarto w zeszłym roku**
  - **Jedyny ośrodek onkologiczny w Polsce prowadzący badania kliniczne niekomercyjne/akademickie**



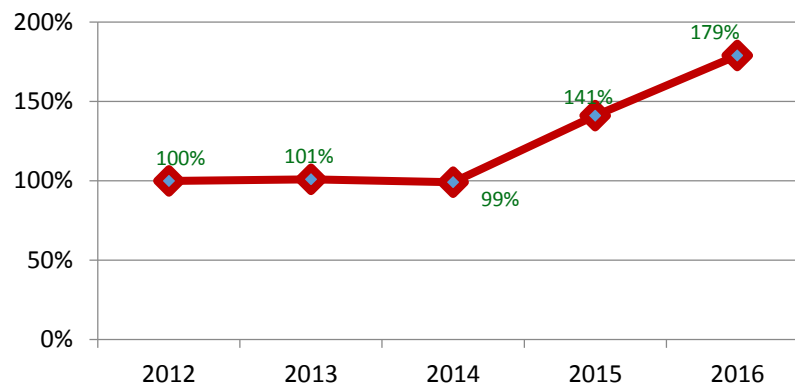


# Badania kliniczne

Liczba podpisanych umów o badania kliniczne w latach 2012-2016



Procentowy wzrost przychodów w latach 2012 - 2016



- Wprowadzenie umów ramowych ze sponsorami
- Współpraca oraz ujednoczenie procedur prowadzenia badań klinicznych w oddziałach w Gliwicach i Krakowie
- Cykliczne szkolenia personelu uczestniczącego w badaniach klinicznych

# Dział badań klinicznych

- Koordynacja pomiędzy Sponsorami/CRO i klinikami w COOI
- Start-up's – umowa, przygotowanie materiałów do Komisji Bioetycznej i URLW MiPB;
- Pomoc administracyjna
- Koordynacja badań akademickich



# Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, COI



EUROpean clinical trials in **rare SARComas** within an integrated translational trial network. Project funded by the European Commission through the Seventh Framework Programme under Grant Agreement no. 278742



IMmune MOduating strategies for treatment of **MERkel cell Carcinoma**. Project funded by the European Commission through the Seventh Framework Programme under Grant Agreement no. 277775



**ONCOTRAIL**: Badania przedkliniczne i kliniczne nad przeciwnowotworowym działaniem nowej cząsteczki, pochodnej TRAIL, ukierunkowanej na sygnalizację śmierci komórki - powołanie krajowego ośrodka badań klinicznych wczesnej fazy w onkologii

**EPTHERON**: Terapie epigenetyczne w onkologii



Clinical Decision Support System for Oncology



## Wprowadzenie

- **Radioterapia hipofrakcjonowana polega na podaniu większych dawek frakcyjnych, ale w mniejszej liczbie**
- Schematy hipofrakcjonowanej radioterapii są często używane w leczeniu paliatywnym nowotworów, np. w leczeniu bólów związanych z przerzutami do kości
- Skuteczność i bezpieczeństwo radioterapii hipofrakcjonowanej są już powszechnie stosowane w leczeniu niektórych miejscowo zaawansowanych nowotworów złośliwych, na przykład w leczeniu raka piersi , raka gruczołu krokowego i raka odbytnicy .
- Użycie hipofrakcjonowanej radioterapii nie powodowało zwiększonej toksyczności leczenia
- Skuteczność takiego leczenia, oceniona przy pomocy odsetka nawrotów miejscowych choroby, nie różniła się od skuteczności uzyskiwanej przy standardowym frakcjonowaniu radioterapii



## Badania nad hipofrakcjonowaną radioterapią w MTM w Centrum Onkologii w Warszawie

- Przeprowadziliśmy prospektywne badanie do którego włączono **272 pacjentów (największa jednośrodkowa grupa chorych na świecie)** leczonych w KNTMKiCz w okresie między styczniem 2006 i czerwcem 2011 roku.
- Do udziału w badaniu byli kwalifikowani dorośli pacjenci spełniający łącznie wszystkie poniższe warunki:
  - histologicznie potwierdzone rozpoznanie mięsaka tkanek miękkich zlokalizowanego na powłokach tułowia lub kończynach.
  - wysoki stopień złośliwości histopatologicznej
  - nieobecność zmian przerzutowych;
  - rozpoznanie pierwotnego mięsaka w COI albo MTM zakwalifikowany do leczenia w COI po wcześniejszej nieradykalnej mikroskopowo resekcji poza COI lub z kliniczną wznową miejscową po uprzedniej operacji.



## Porównanie wyników skuteczności z wcześniej publikowanymi (radioterapia przedoperacyjna)

Badanie	Liczba pacjentów	Stopień złośliwości histologicznej	Mediana wielkości guza (cm)	Odsetek MTM >10cm	Odsetek wyleczalności miejscowej choroby	Całkowite przeżycie
<b>KNTMKiCz</b>	272	65% G3	8,5	46%	79%	Estymowane 5-letnie 60%
<b>O'Sullivan 2002/2004</b>	94	83% G2+G3	NA	35%	>90%	5-letni czas obserwacji 66%
<b>Pollack 1998</b>	128	67%	10,0	NA	82%	NA
<b>Zagars 2003</b>	271	74% G3	8,0	42%	83%	Estymowane 5-letnie 63%
<b>Hui 2006</b>	67	69% G3	6,0	NA	93%	Estymowane 5-letnie 73%

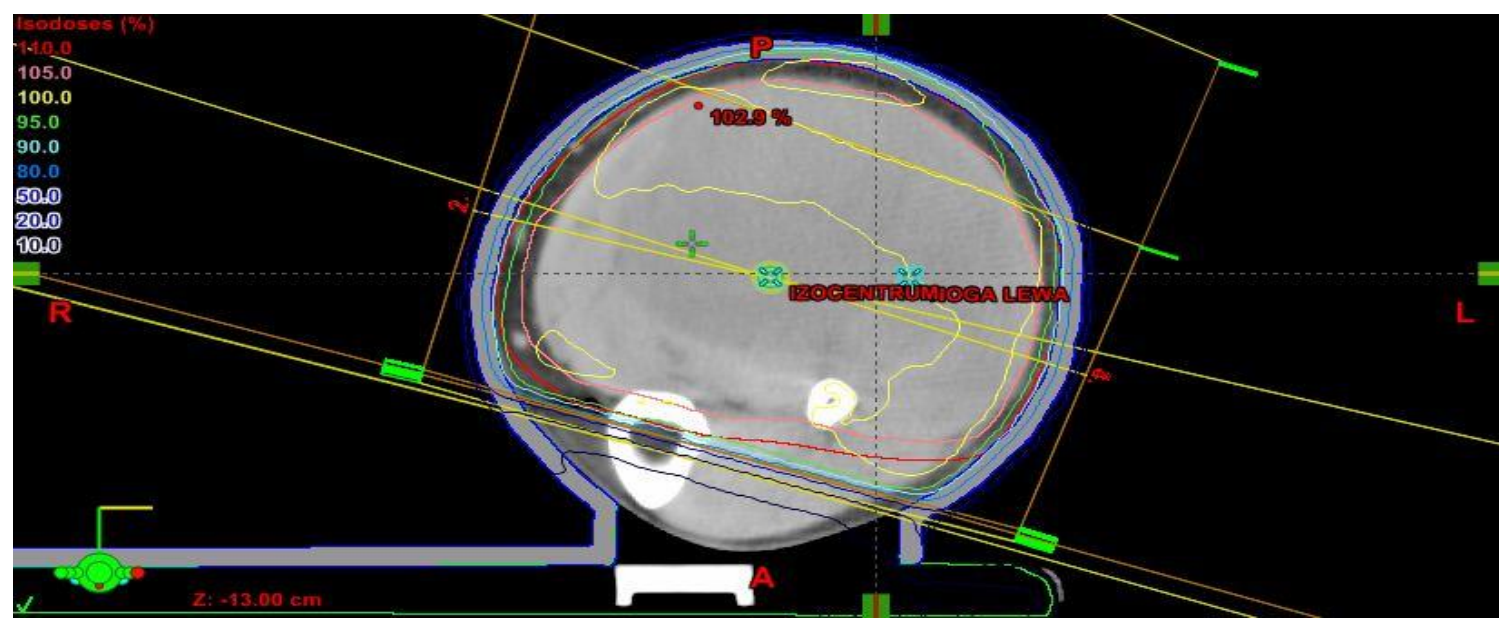


## Porównanie wyników bezpieczeństwa badań z wcześniej publikowanych doniesień

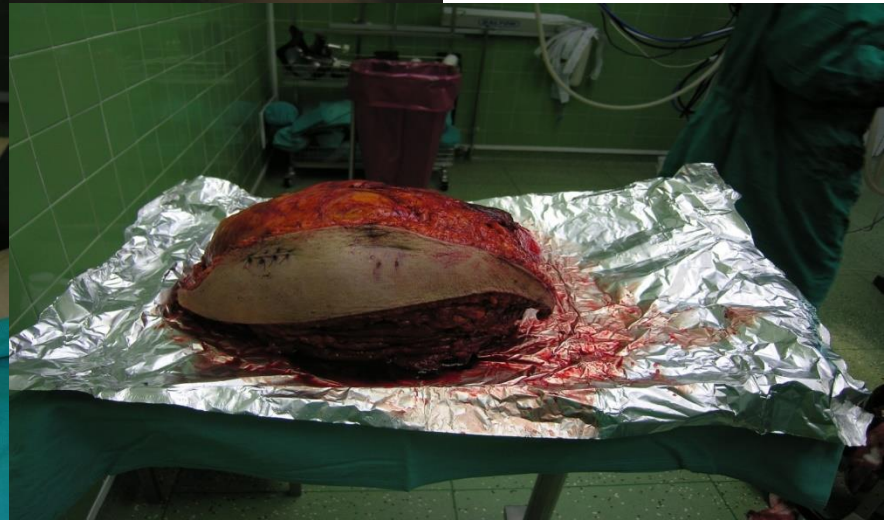
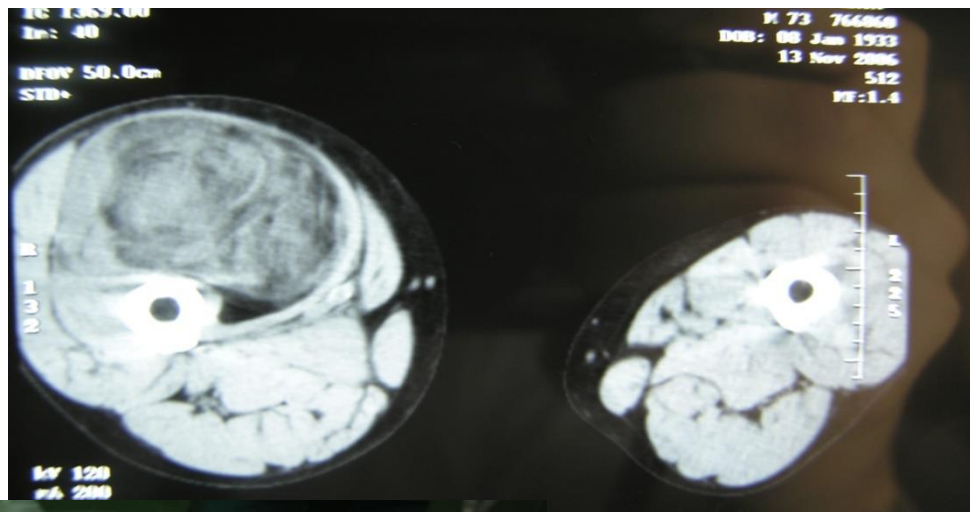
Badanie	Liczba pacjentów	Powikłania leczenia		Operacja lecząca powikłania
		Wczesne	Późne	
<b>KNTMKiCz</b>	272	32,4%	12,4%*	7%
<b>O'Sullivan 2002</b>	94	35%	ok. 50%	16%
<b>Pollack 1998</b>	128	25%	6%	NA
<b>Zagars 2003</b>	271	NA	5%	1,5%
<b>Hui 2006</b>	67	41%	7,4%	18%
<b>Baldini 2012</b>	103	35%	NA	25%



# Radioterapia przedoperacyjna







Koseła H; Kołodziejczyk M; Morysiński T; Dziewirski W; Zdzienicki M; Rutkowski P;  
*Preoperative hypofractionated radiotherapy in localized extremity/ trunk wall soft tissue sarcomas: early study results;*  
Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting Praga, Republika Czeska Listopad 2012



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

EJSO 40 (2014) 1641–1647

EJSO  
the Journal of Cancer Surgery

[www.ejsso.com](http://www.ejsso.com)

## Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas



H. Koseła-Paterczyk<sup>a,c</sup>, M. Szacht<sup>a,c</sup>, T. Morysiński<sup>a</sup>,  
I. Ługowska<sup>a,b</sup>, W. Dziewirski<sup>a</sup>, S. Falkowski<sup>a</sup>, M. Zdzienicki<sup>a</sup>,  
A. Pieńkowski<sup>a</sup>, K. Szamotulska<sup>b</sup>, T. Świtaj<sup>a</sup>, P. Rutkowski<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland

<sup>b</sup> Department of Epidemiology, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

Accepted 29 May 2014  
Available online 20 September 2014

### Abstract

**Background:** The primary treatment of soft tissue sarcomas (STS) is a radical resection of the tumor with adjuvant radiotherapy. Conventional fractionation of preoperative radiotherapy is 50 Gy in fraction of 2 Gy a day. The purpose of the conducted study was to assess the efficacy and safety of hypofractionated radiotherapy in preoperative setting in STS patients.

**Methods:** 272 patients participated in this prospective study conducted from 2006 till 2011. Tumors were localized on the extremities or trunk wall. Median tumor size was 8.5 cm, 42% of the patients had tumor larger than 10 cm, whereas 170 patients (64.6%) had high grade (G3) tumors. 167 patients (61.4%) had primary tumors. Patients were treated with preoperative radiotherapy for five consecutive days in 5 Gy per fraction, with an immediate surgery. Median follow up is 35 months.

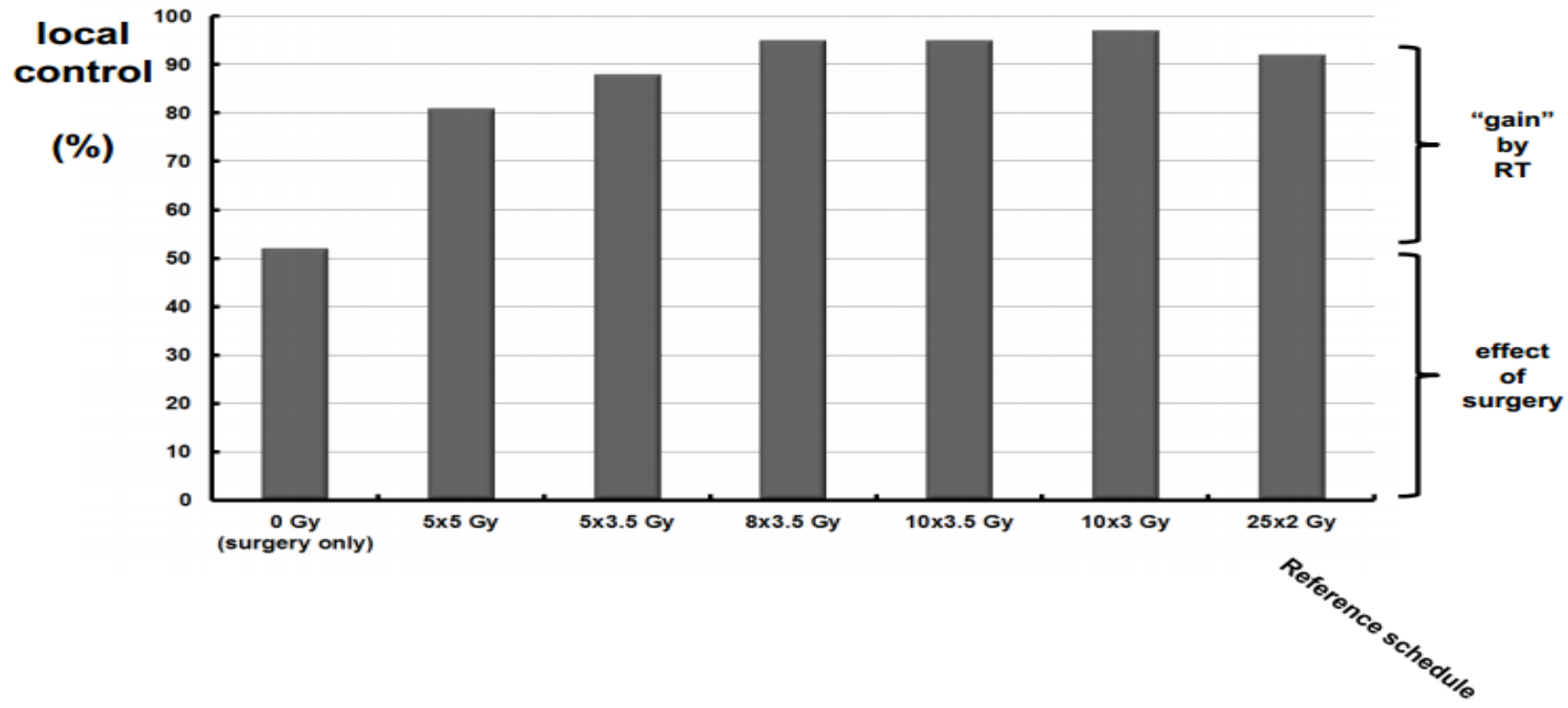
**Results:** 79 patients died at the time of the analysis, the 3-year overall survival was 72%. Local recurrences were observed in 19.1% of the patients. Factors that had a significant adverse impact on local recurrence were tumor size of 10 cm or more and G3 grade. 114 patients (42%) had any kind of treatment toxicity, vast majority with tumors located on lower limbs. 7% (21) of the patients required surgery for treatment of the complications.

**Conclusion:** In this non-selected group of locally advanced STS use of hypofractionated preoperative radiotherapy was associated with similar local control (81%) when compared to previously published studies. The early toxicity is tolerable, with small rate of late complications. Presented results warrant further evaluation.

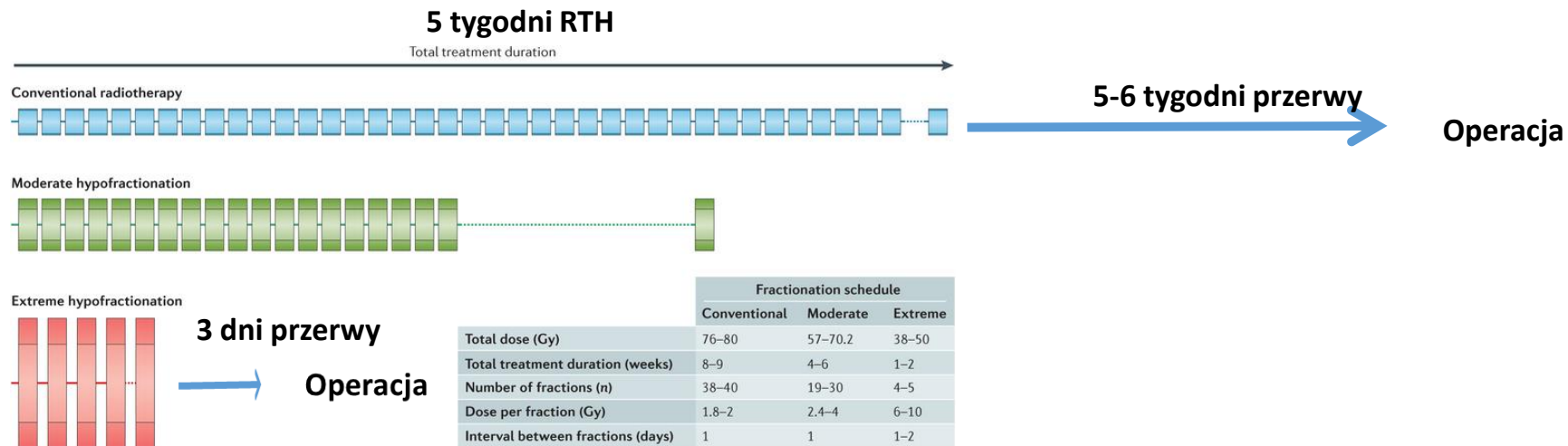
© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Sarcoma; Soft tissue; Preoperative; Radiotherapy; Complications; Outcome

# Local control versus RT dose



# Proponowany schemat jest efektywny kosztowo i wygodny dla chorego



5 d RTH

Nature Reviews | Urology

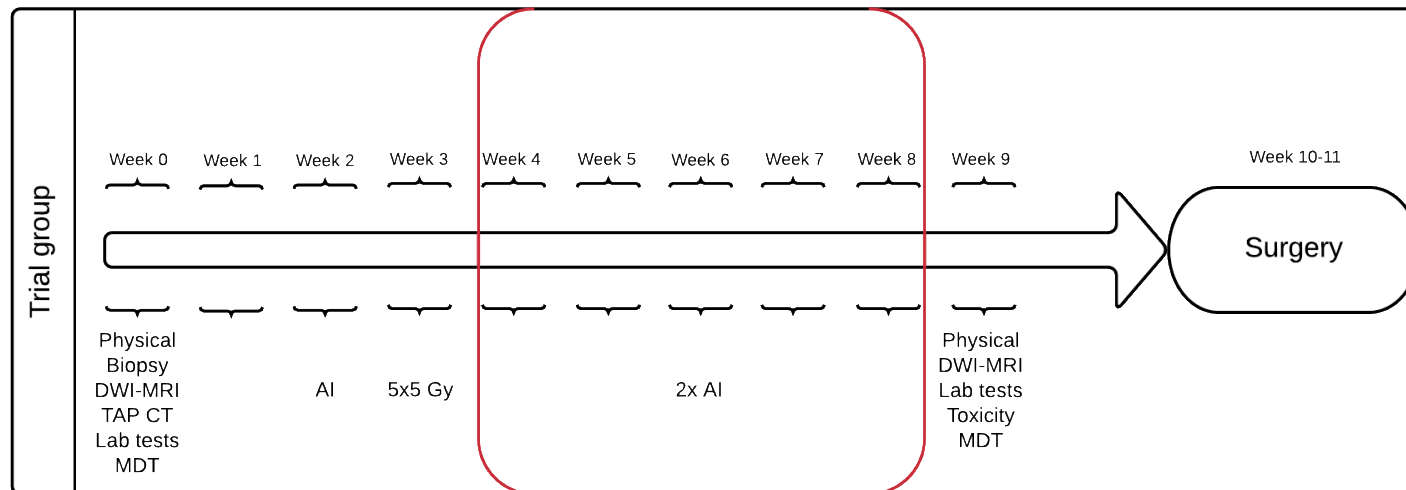
Badania nad hipofracjonowaną radioterapią w MTM w Centrum Onkologii w Warszawie

- **Protokół- LIPO-MYX**
- Nierandomizowane, prospektywne, jednośrodkowe badanie kliniczne II fazy w celu ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności założonego schematu leczenia skojarzonego w grupie chorych na tłuszczakomięsaki myksoidne w stopniu zaawansowania
- Schemat leczenia zakłada radioterapię przedoperacyjną - 5 razy we frakcjach po 5Gy oraz radykalne leczenie chirurgiczne (resekcja guza) w czasie do 5-6 tygodni po zakończeniu radioterapii.
- Zwiększony odstęp między końcem radioterapii i chirurgią do powszechnie stosowanych pięciu/sześciu tygodni ma na celu lepszą ocenę zmian zachodzących w guzie po leczeniu, a także ocenę czy dłuższa przerwa pomiędzy leczeniem wpływa na zmniejszenie odsetka powikłań miejscowych.

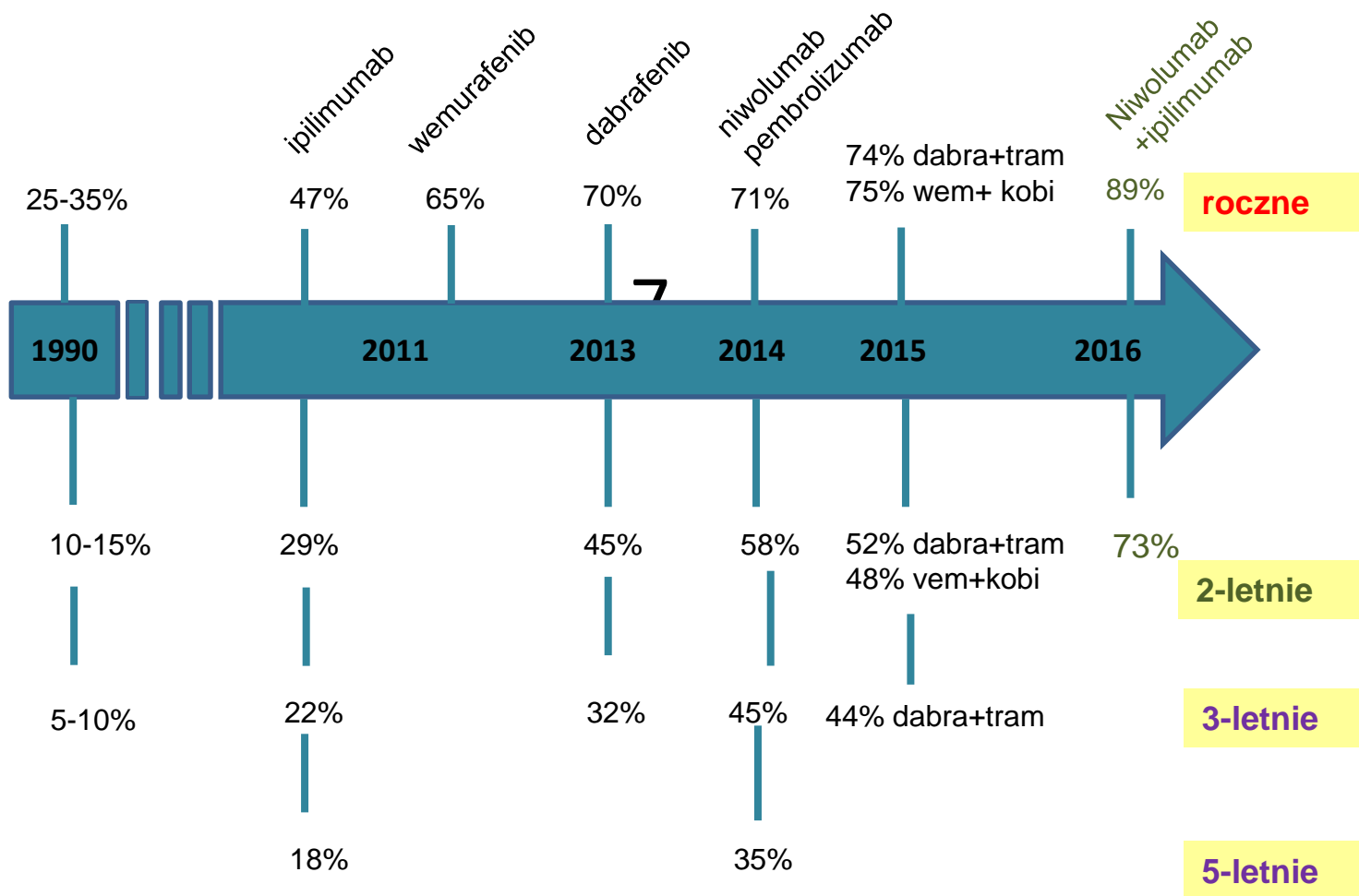


Badania nad hipofrakcjonowaną radioterapią w MTM w Centrum Onkologii w Warszawie

- **Protokół- UN-RESARC**
- **Cel:** Ocena bezpieczeństwa i skuteczności skojarzonej hipofrakcjonowanej radioterapii z sekwencyjną chemioterapią u chorych na nieresekcyjne lub granicznie resekcyjne mięsaki tkanek miękkich kończyn lub tułowia- maksymalne zmniejszenie rozmiaru guza by umożliwić resekcję zmiany



# Współczesne przeżycia całkowite (OS) u chorych na przerzutowego czerniaka

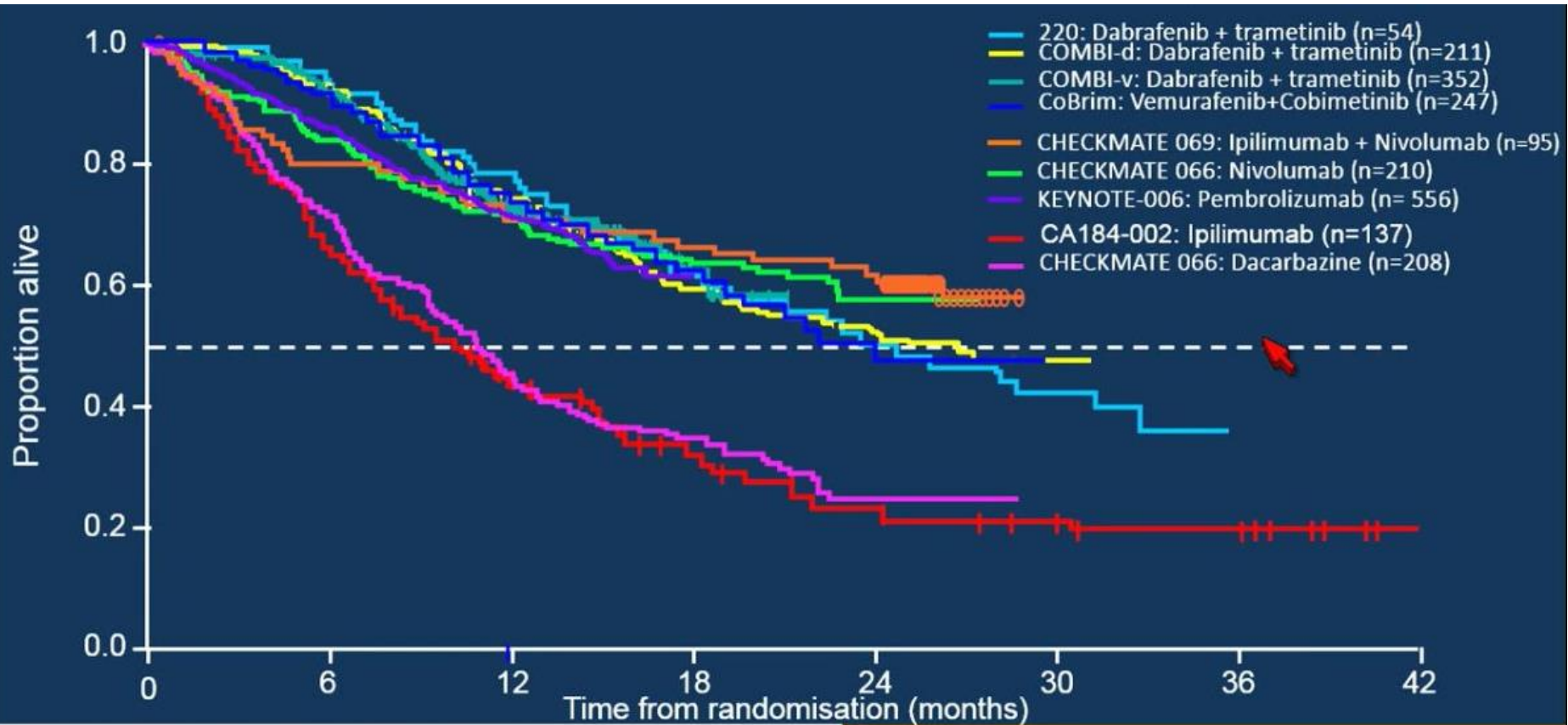


# Najnowsze badania III fazy w leczeniu systemowym czerniaków

- **Dodatknie badania III fazy**
  - **Ipilimumab anty-CTLA4 (2010 i 2011)**
  - **Inhibitor BRAF wemurafenib (2011)**
  - **Adjuwanowy PEG IFN stopień III (2011)**
  - **Dabrafenib i trametynib (2012)**
  - **Adjuwantowy ipilimumab stopień III (2014, 2016)**
  - **Niwolumab vs DTIC BRAF/-/ (2014) vs chth (2014)**
  - **Dabrafenib plus trametynib (2014)**
  - **Wemurafenib plus kobimetynib (2014)**
  - **Binimetinib w NRAS mutated melanoma (2016)**
  - **Pembrolizumab vs chth (2014)**
  - **Pembrolizumab vs ipi (2015)**
  - **Niwolumab +/- ipi 3-ramienne (2015)**
- **Oczekiwane: adjuwant**
  
- **> 600 chorych w PL, >400 odniosło korzyść, > 220 żyje do dziś**



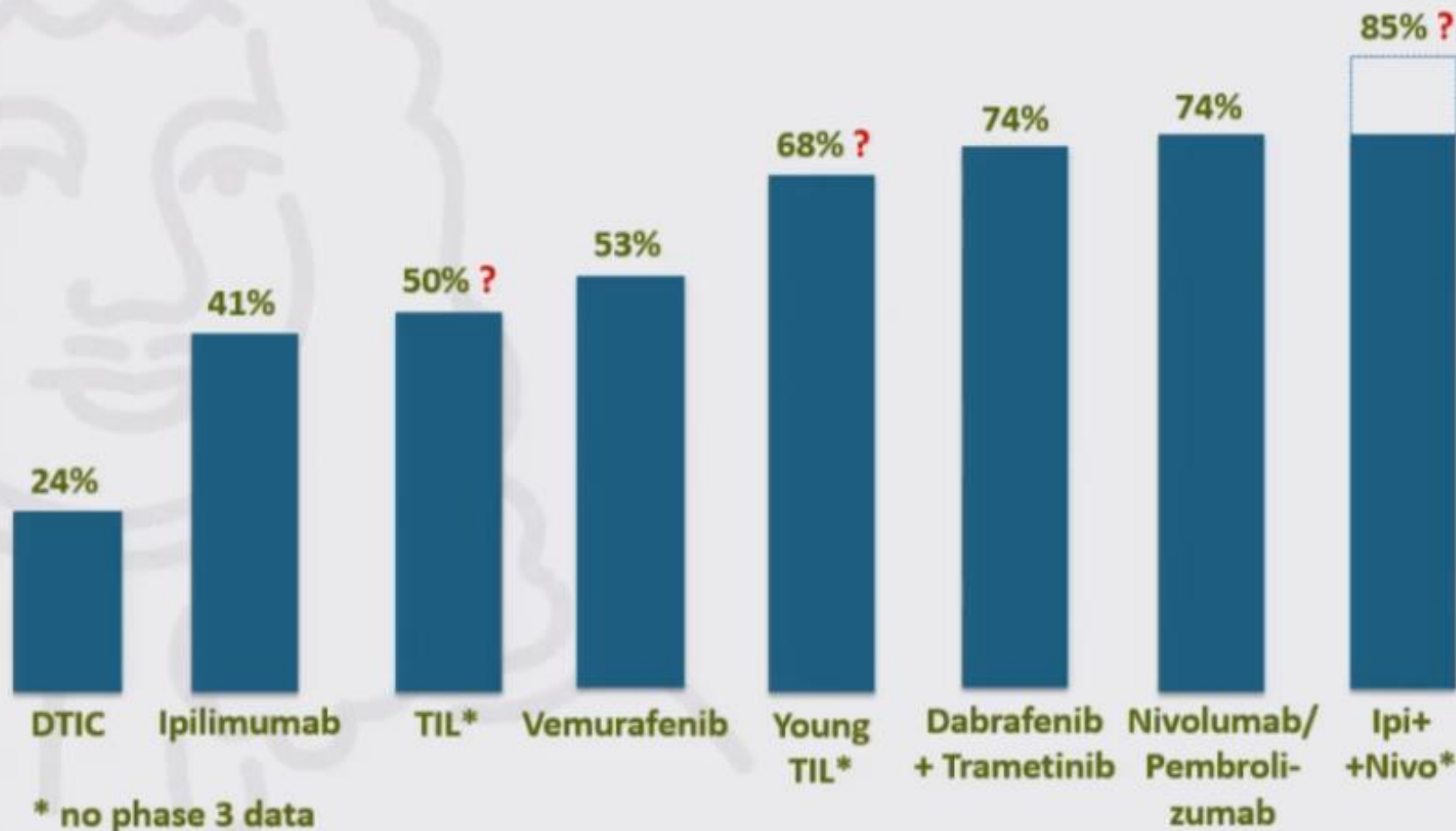
# Przeżycia całkowite (OS) u chorych na przerzutowego czerniaka



1. Hodi FS, et al. *N Engl J Med* 2010; 2. Long GV, et al. *JCO* 2016; 3. Long GV, et al. *Lancet* 2015; 4. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532; 5. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015; 6. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2015; 7. Atkinson V, et al. *SMB* 2015; 8. Badreau AACB 2016

Presented by Georgina V. Long

# Improved 1 year OS of stage IV melanoma patients thanks to targeted and immunotherapy



McArthur et al. *Lancet Oncol* 2014; Hodi et al. *NEJM* 2010; based on Rosenberg and Dudley *Curr Opin Immunol* 2009; McArthur et al. *Lancet Oncol* 2014; based on Dudley et al. *JCO* 2013; Long et al. *Lancet* 2015; based on Robert et al. *NEJM* 2015; prediction based on Larkin et al. *NEJM* 2015 and Sznol et al. *ASCO* 2014

Do 2010 właściwie wszystkie badania koncentrowały się na testowaniu jednego leku albo na jednym ze wskazań

- sytuacja uległa zmianie wraz z wprowadzeniem szerokich testów molekularnych/genomowych, co prowadzi do badań ukierunkowanych biomarkerami.

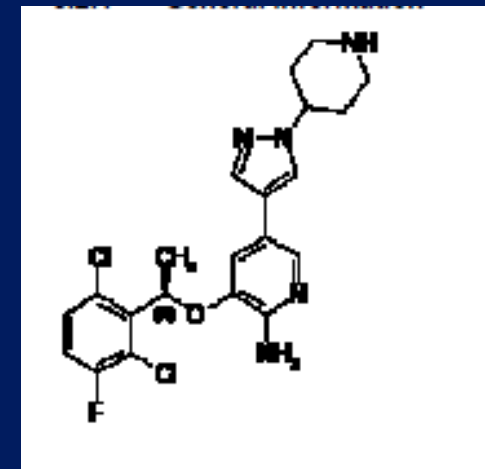
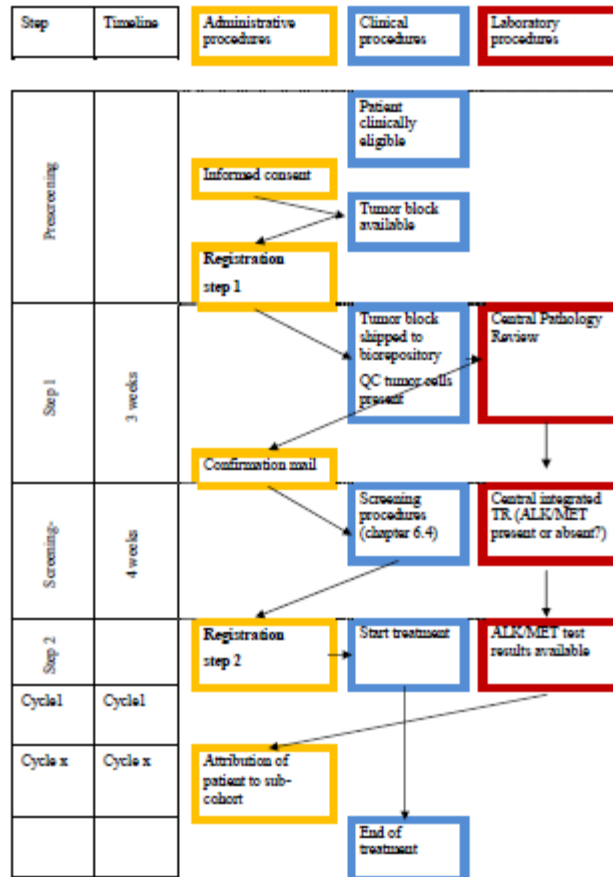
Klasyczne modele badań I-III fazy są mało wydolne, długotrwałe i wymagają dużych populacji i finansowania

**Cross-tumoral phase 2 clinical trial  
exploring crizotinib (PF-02341066) in  
patients with advanced tumors induced by  
causal alterations of ALK and/or MET  
("CREATE")**

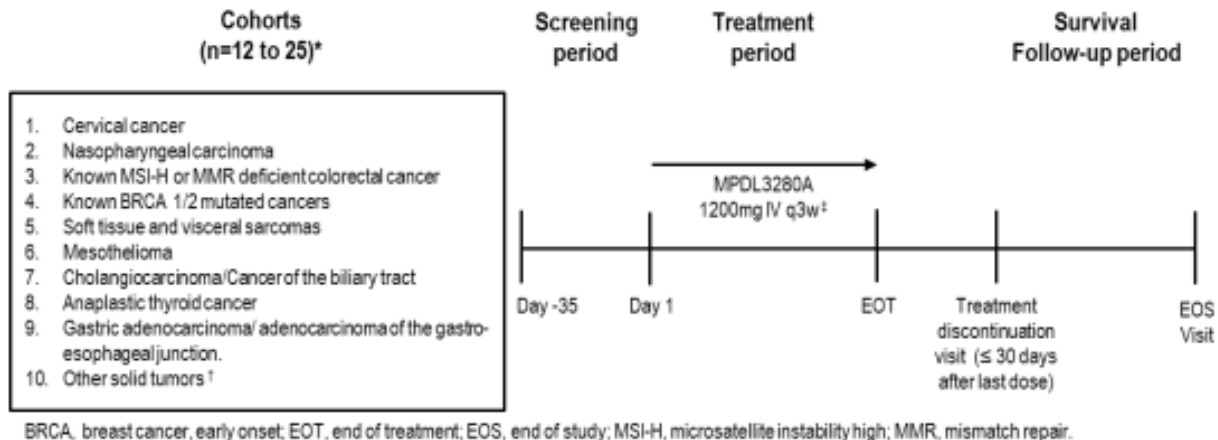
1. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL; can be associated with ALK alterations)
2. Inflammatory myofibroblastic tumor (IMFT; can be associated with ALK alterations)
3. Papillary renal cell carcinoma type 1 (PRCC; can be associated with MET alterations)
4. Alveolar soft part sarcoma (ASPS; can be associated with MET alterations)
5. Clear cell sarcoma (CCSA; can be associated with MET alterations)
6. Alveolar rhabdomyosarcoma (ARMS; can be associated with MET and ALK alterations)

**EORTC protocol 90101**

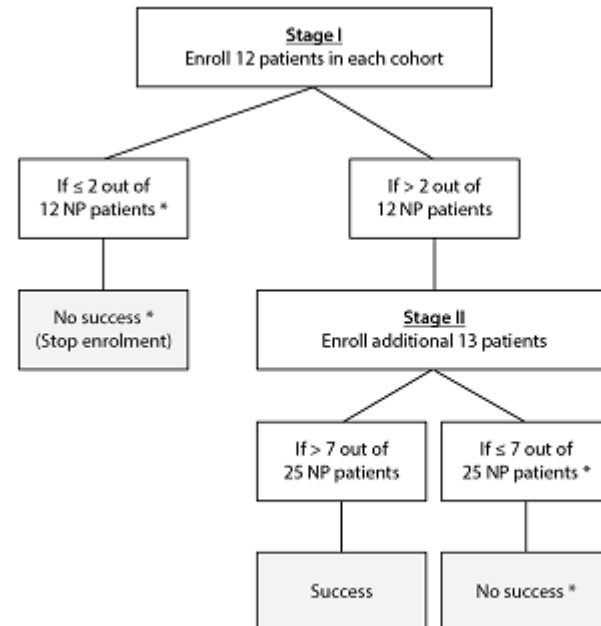
(EudraCT number 2011-001988-52)



# AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF MPDL3280A IN ADVANCED SOLID TUMORS



Prof. L. Wyrwicz  
 Prof. D. Kowalski  
 Prof. M. Dedecjus  
 Prof. P. Rutkowski



NP = non-progressors; NPR = non-progression rate.

Assumptions: H0 = NPR 20%; H1 = NPR 40%; power = 80%; alpha = 10%.

# Badanie koszykowe – specyficzny marker niezależnie od typu nowotworu i odpowiedni lek

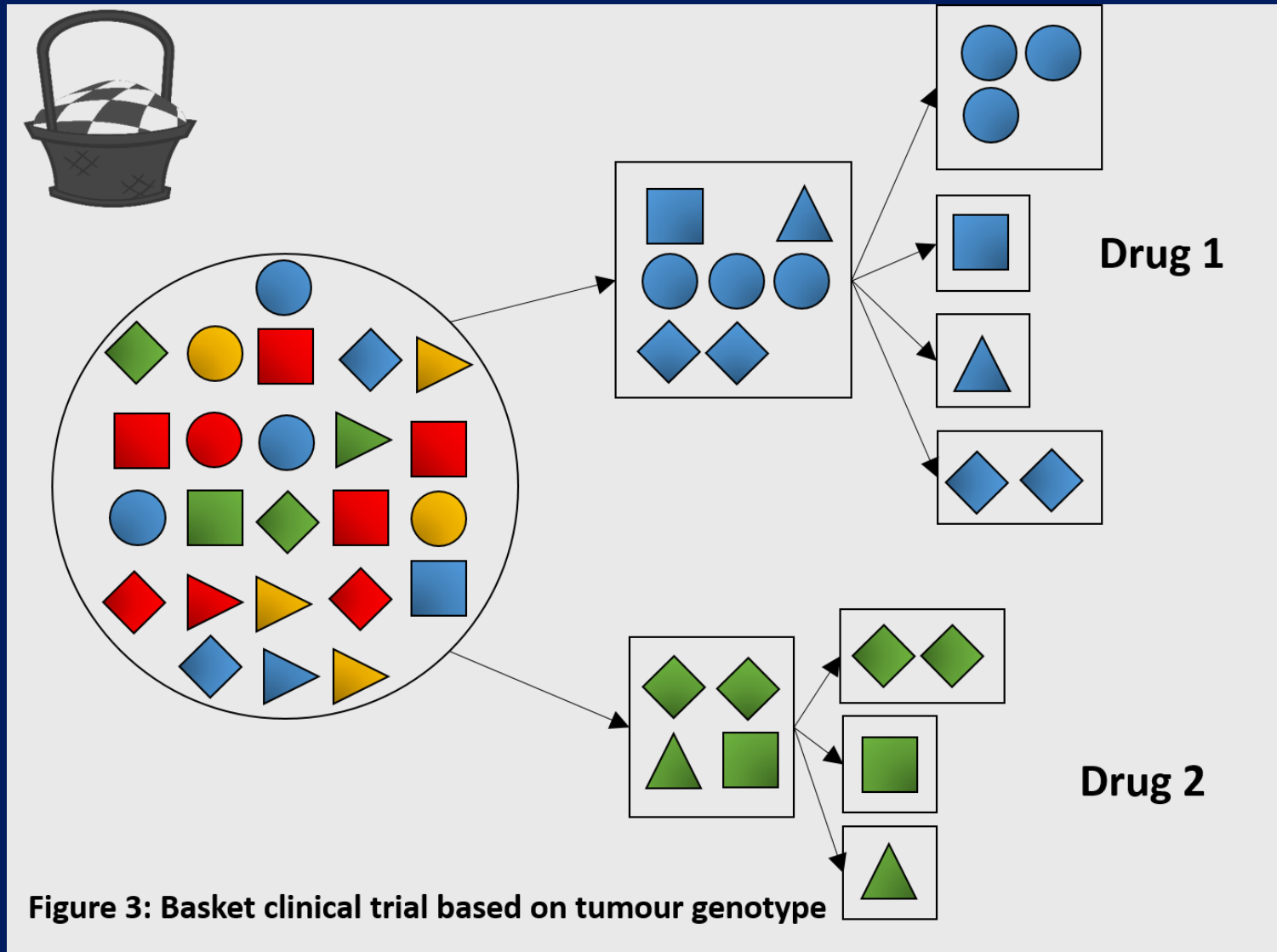
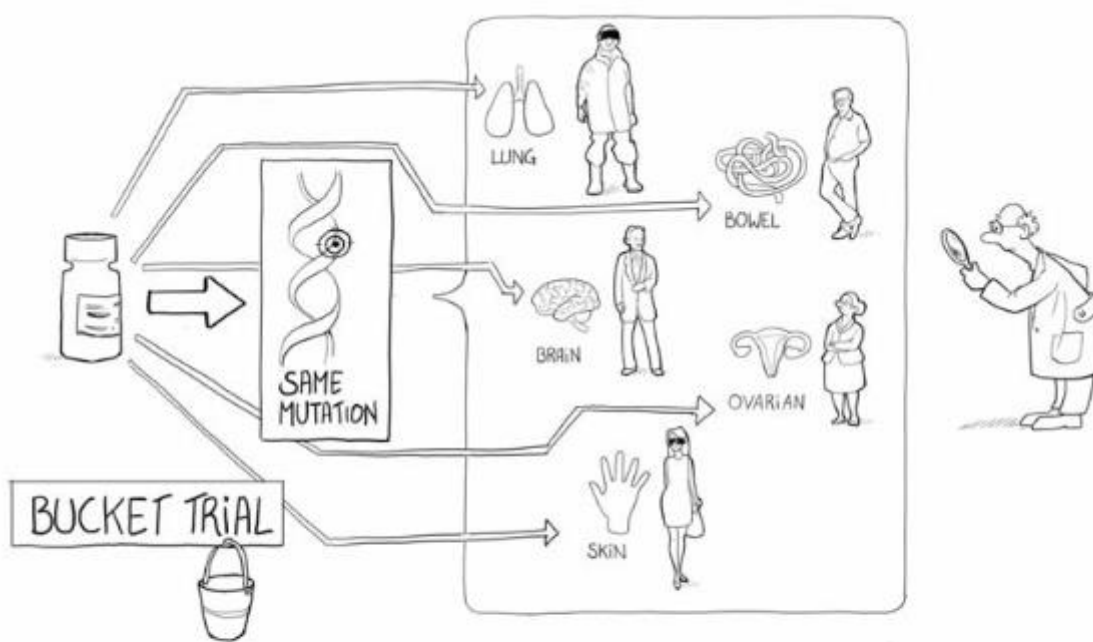


Figure 3: Basket clinical trial based on tumour genotype



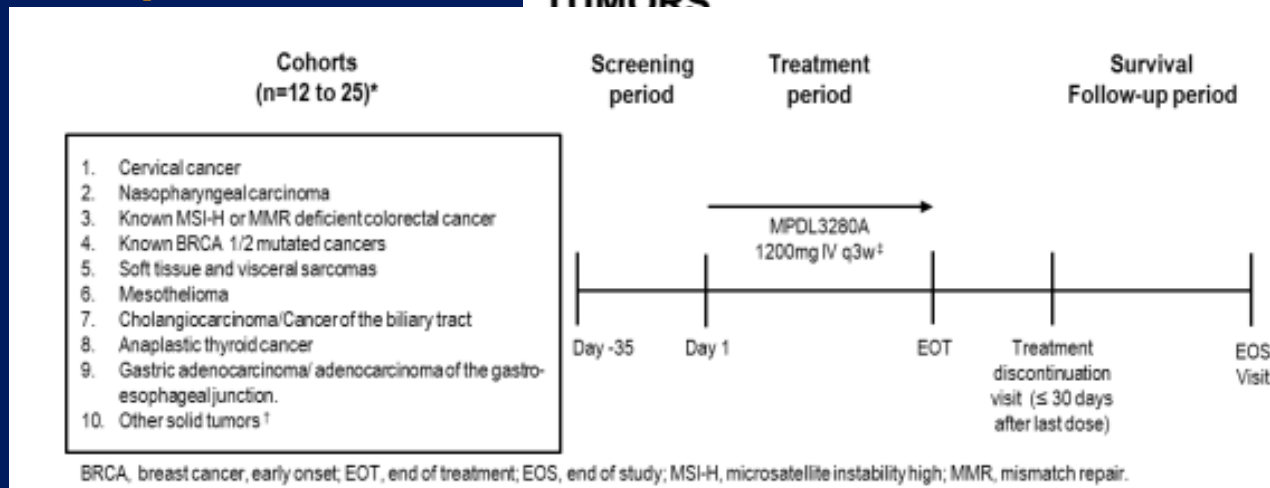
'Basket' studies test the effect of a single drug or drug combinations on a specific mutation in a variety of cancer types ("baskets"), allowing researchers to analyse each cancer type individually, as well as assess the impact of the drug or drug combinations as a whole. Using this approach, it is possible to combine what would have been multiple Phase 2 trials into a single study, thus greatly speeding up the development process and improving our understanding of the different types of cancer and expediting the delivery of an effective treatment to the patient.

## np. Nowotwory z zaburzeniem HER2 lub *BRAF*

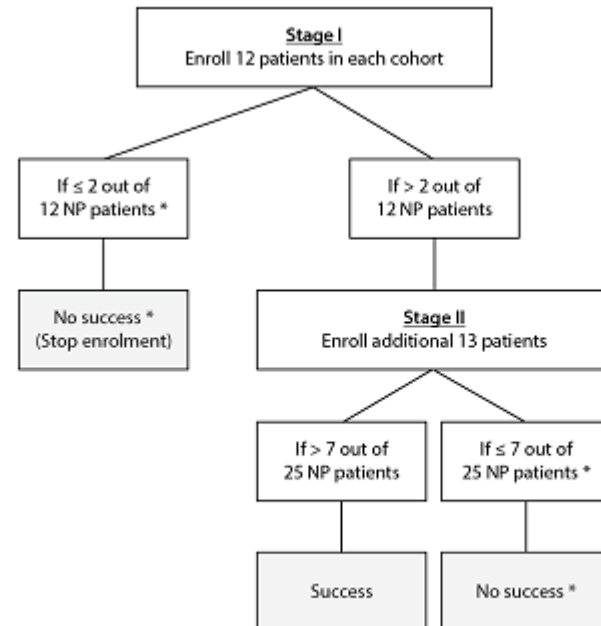
- jeden lek, wiele nowotworów
- jeden lek, jedno zaburzenie molekularne, wiele nowotworów
- jeden lek, kilka zaburzeń molekularnych, kilka nowotworów

# Anty-PDL-1 immunoterapia

## AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF MPDL3280A IN ADVANCED SOLID TUMORS



Prof. L. Wyrwicz  
Prof. D. Kowalski  
Prof. M. Dedecjus  
Prof. P. Rutkowski

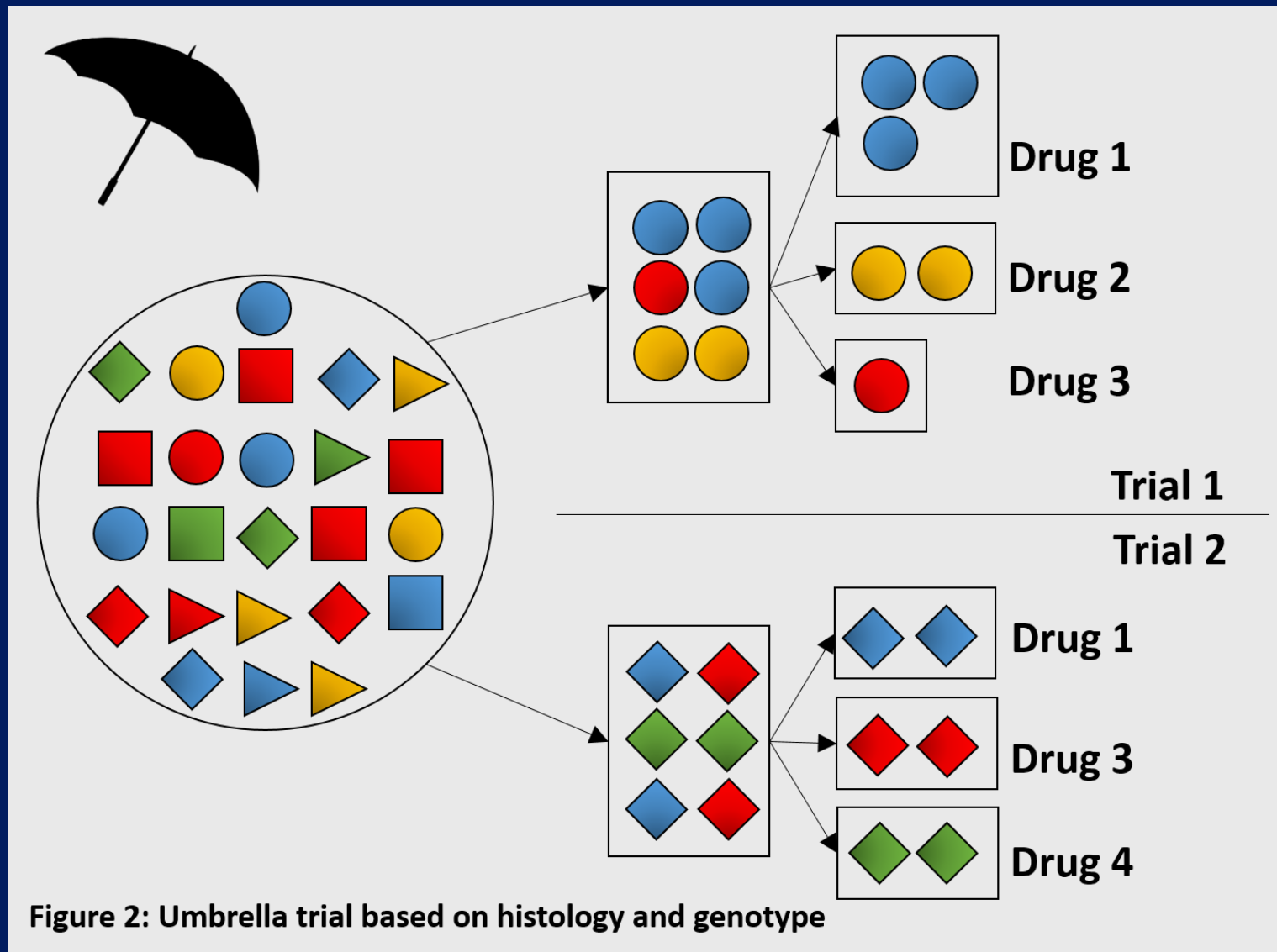


NP = non-progressors; NPR = non-progression rate.

Assumptions: H0 = NPR 20%; H1 = NPR 40%; power = 80%; alpha = 10%.



# Badanie parasolowe – ten sam rodzaj nowotworu ale przydział do różnej terapii w zależności od obecności danego celu molekularnego



## Schemat badania koszykowego:

- Możliwe wiele zdefiniowanych molekularnie subpopulacji (molekularna klasyfikacja nowotworów)
- Wiele typów/podtypów histologicznych nowotworów
- Może dostarczać dowodów na połączenie leku ze zwalidowanym biomarkerem w danym typie nowotworu

Możliwe do zastosowanie w rzadkich populacjach

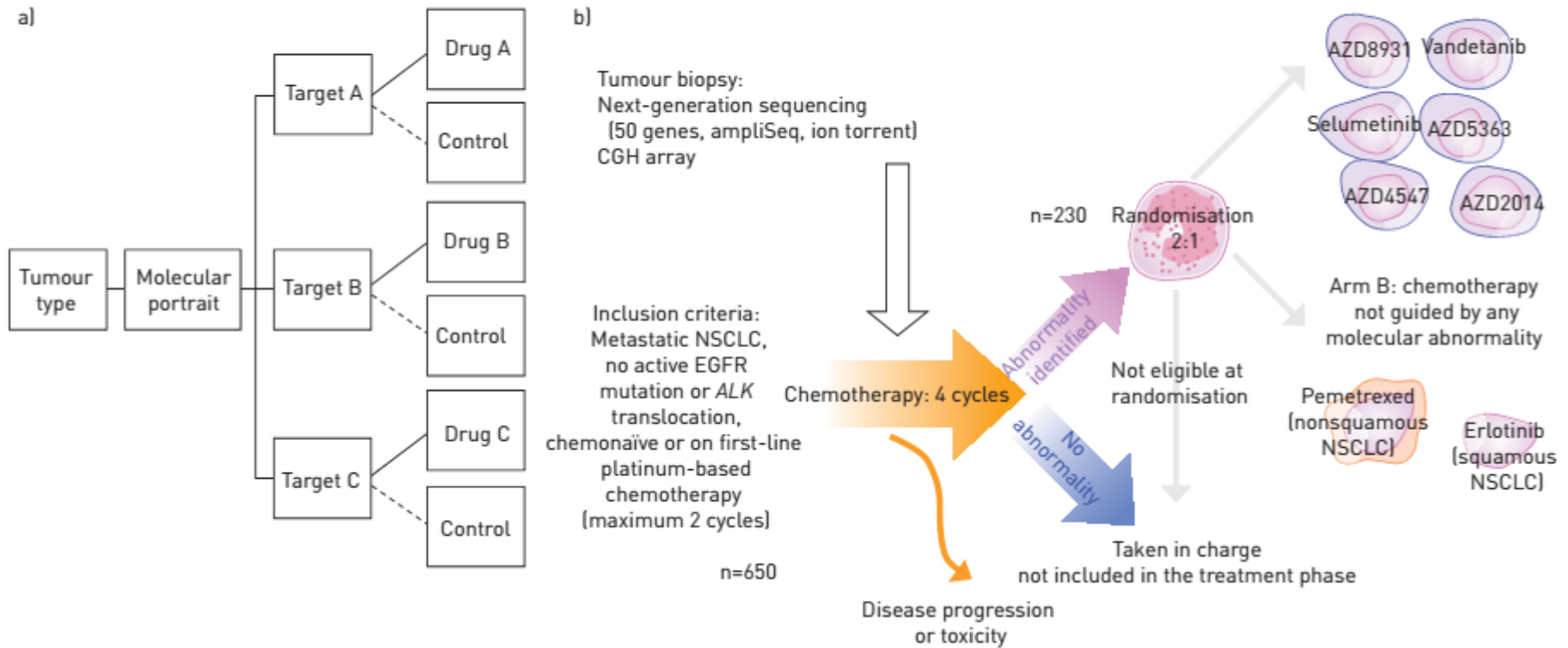
- 1. niesekcjonowana populacja – identyfikacja chorych odnoszących korzyść z profilowania genomowego, NGS etc.
- 2. prospektywny skryning chorych z danym profilem molekularnym (enrichment strategy), równoległe badania fazy 2 – w przypadku istotnych korzyści można rozszerzyć jedną z grup a inną zamknąć do rekrutacji

Problemy logistyczne, statystyczne i implementacji badania, ale może ułatwiać rekrutację wielośrodkową i wiązać się z szybszym i tańszym rozwojem leków w danych wskazaniach

**Badanie parasolowe** może ułatwiać skryning chorych i ich rekrutację, jest dość odpowiednie dla schorzeń o rzadkim występowaniu trial.

## **Podstawowe cechy:**

- (i) Różne rodzaje leków i różne biomarkery w tym samym protokole badawczym
- (ii) Umożliwia porównanie ramion z randomizacją
- (iii) elastyczne kohorty pod kątem biomarkerów
- (iv) plan badania ma charakter adaptacyjny (adaptive trial) umożliwiający dodanie/wyłączenie podgrupy biomarkerowej



The umbrella design focuses on a single tumor type or histology. It involves a group of two or more enrichment designs, or substudies, that are connected through a central infrastructure that oversees screening and identification of patients. The trials can be phase II and exploratory or proof of concept, or they can be phase II/III or III definitive trials.

# Podsumowanie

1. Duże, nowoczesne, wieloramiennie badania koszykowe i parasolowe wymagają schematu adaptacyjnego dla wykluczenia nieskutecznych leków (lub związanych ze znacznymi AE) lub włączenia nowych w oparciu o nową wiedzę lub poznane zaburzenia molekularne.
2. Wymagają one stałej oceny umożliwiającej lepszą rekrutację oraz znakomitej infrastruktury dla genotypowania nowotworów (choć często wymagają dużej populacji poddawanej skryningowi).
3. Zastępują one kilka protokołów badawczych opartych o osiągnięcia onkologii molekularnej.
4. Nie zawsze jednak z powodu małych populacji odpowiadają one definitywnie na cele badawcze i konieczne jest zastosowanie w nich nowoczesnych metod statystycznych



# The changing clinical research pathway

From trials “designed to learn” to real life situation



## Early clinical trials (R&D)

- Biology / imaging driven
- Integrated TR
- Screening platforms
- Collection of high quality data from various sources

## Pivotal trials

- Highly targeted
- Large differences

## Population-based studies

- Real world data
- Quality of life
- Health economics
- HTA
- Pragmatic trials

Burock et al. *Eur.J.Cancer* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca,2013.05.016>

# **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**

# Mandatory Clinical Research

Includes translational research

- Access to state of the art treatment for everybody
- Exploding costs, however outcome/efficacy only marginally improved
- Guidelines and quality control “à la mode”
- Research and Ethics
  
- Clinical research as a means of responding to these challenges
- Not providing clinical research in un-ethical
  - Wasting resources
  - Not adding knowledge and value to the benefit of tomorrows patients



# Research landscape has changed

- Regulatory demands ever increasing
  - Bureaucracy ++ not necessarily translating into improved quality
- Oncology drugs as a driver for innovation and revenue
- Drug development almost exclusively by pharma (no funds for academic drug development)
- Exploding costs requiring focus on large indications

# Wnioski

- Badania kliniczne są niezbędne do rozwoju medycyny, również w rzadkich nowotworach.
- W Polsce prawie całkowity brak badań akademickich (w EU ok. 40% wszystkich badań klinicznych), niedobory infrastrukturalne i kadrowe oraz organizacyjne i prawne.
- Istnieją procedury/jednostki chorobowe niemożliwe do oceny w RCT.
- Badania kliniczne stanowią podstawowe narzędzie w onkologii do oceny skuteczności nowych terapii, oceny czynników predykcyjnych i ustanowienia nowych standardów terapii (Evidence-Based Medicine).

# PODZIĘKOWANIA

- Centrum Onkologii-Instytut; Warszawa  
Dział Badań Klinicznych, E. Bylina,  
I. Ługowska, ...



American Association  
for Cancer Research



European Organisation for Research  
and Treatment of Cancer



GOOD SCIENCE  
BETTER MEDICINE  
BEST PRACTICE

European Society for Medical Oncology

## METHODS IN CLINICAL CANCER RESEARCH

The 17th intensive Workshop for junior clinical oncologists in any clinical research specialty area, to learn the essentials of clinical trial design

20-26  
JUNE  
2015



American Association  
for Cancer Research  
FINDING CURES TOGETHER™



The future of cancer therapy



GOOD SCIENCE  
BETTER MEDICINE  
BEST PRACTICE

European Society for Medical Oncology

## METHODS IN CLINICAL CANCER RESEARCH

The 18th MCCR Workshop  
Zeist, Netherlands

18-24  
JUNE  
2016



The future of cancer therapy

# Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie

WWW.COI.PL



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT  
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE

**Dziękuję!**