

# **I clinical trials e gli studi di outcomes. Difficoltà e possibili soluzioni**

Tiziano Barbui  
Fondazione per la Ricerca (FROM)  
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

*VII^ Edizione “Giornate Ematologiche Vicentine”  
Vicenza, 10 Ottobre 2016*

# Randomized Clinical Trials (RCT)

---

- ❑ Provide **the highest-quality** information on efficacy and safety of drugs.
- ❑ Form the foundation for regulatory decision making for **drug approval and labelling**.
- ❑ **Limit:** the type of evidence generated might be less relevant to subsequent real-world decisions.
- ❑ Thus, there is a need to reduce uncertainty particularly in the area of oncology leading to suboptimal outcomes and inefficient allocation of medical resources

# Optimizing investigator-led oncology research in Europe

---

Developing new cancer treatments has been a **collaborative process between industry and academic researchers.**

An initial industry-led and industry-financed research process led to licensing, followed by **an investigator- or cooperative group-led treatment optimization phase.**

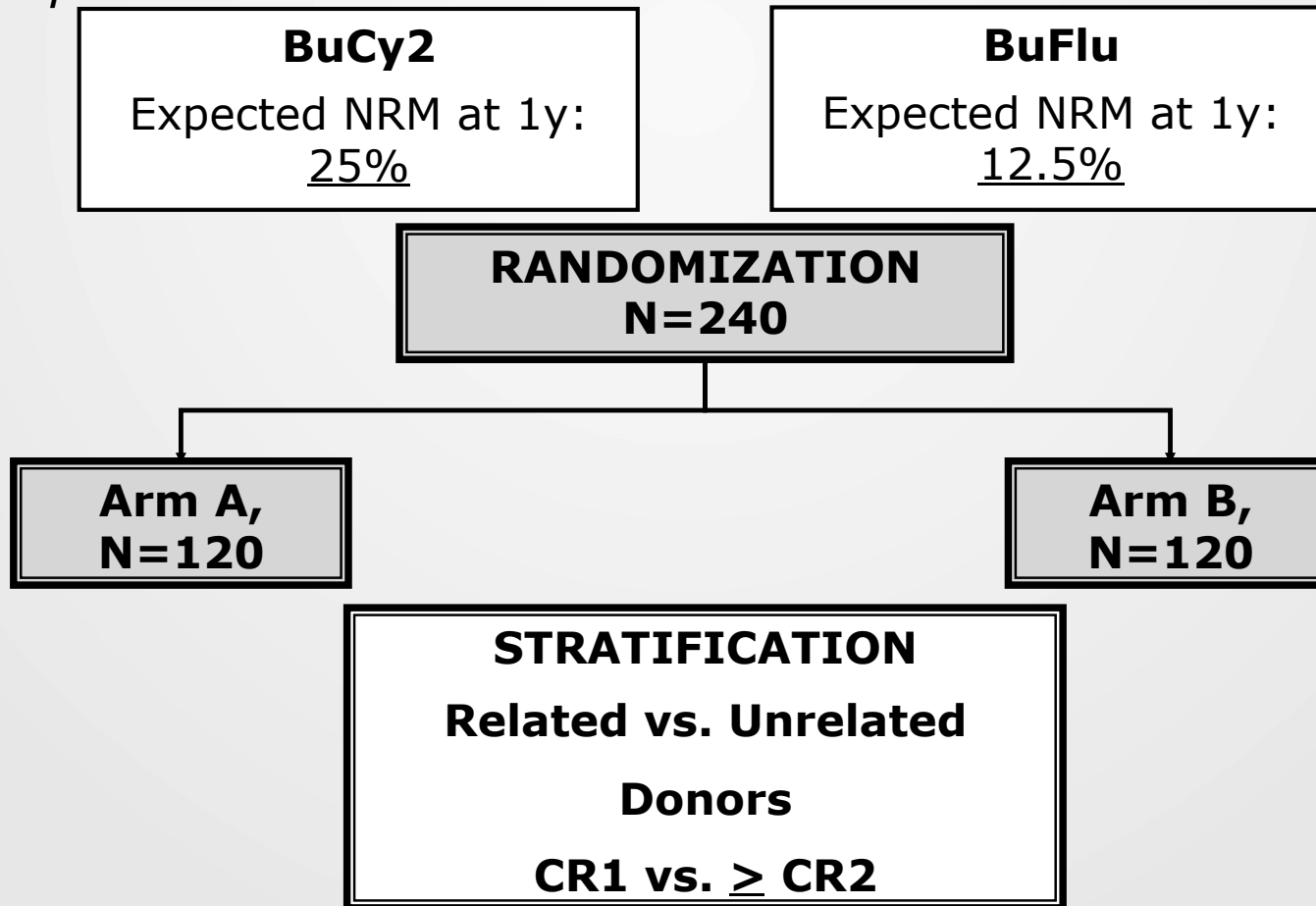
# Pragmatic Clinical Trials (PCT)

---

- ❑ Prospective controlled studies designed to be **informative to postregulatory decision makers.**
  - ❑ **Designed to compare two or more treatments relevant to clinical care** under the conditions in which they would be applied in practice
  - ❑ **To establish the optimal standard of care.** Frequent off-label use in oncology
  - ❑ Little or no selection beyond the clinical indication of interest
  - ❑ Applied flexibly as it would be in normal practice
-

# Study design

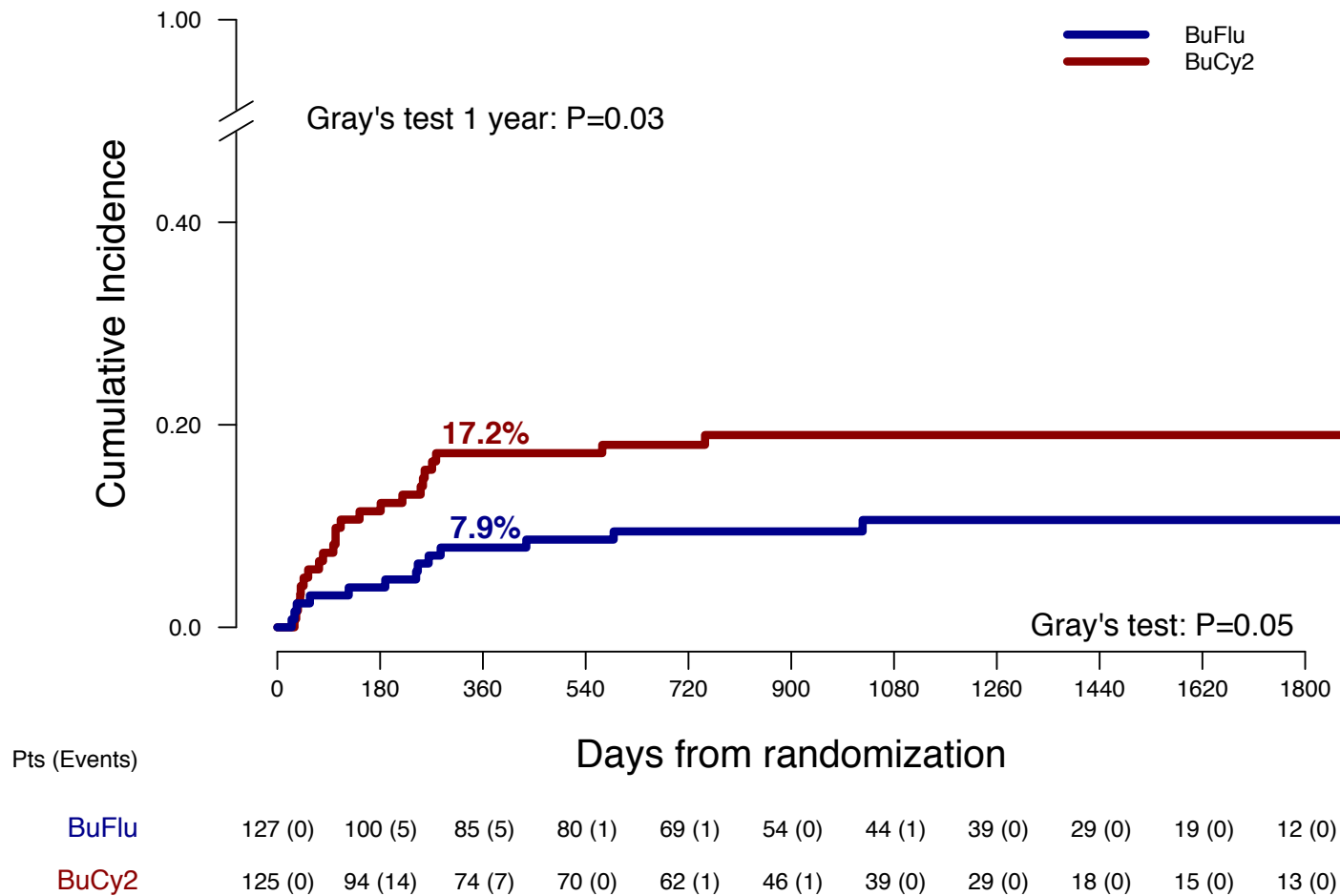
*Primary endpoint: Non-relapse mortality at 1 year post transplant*



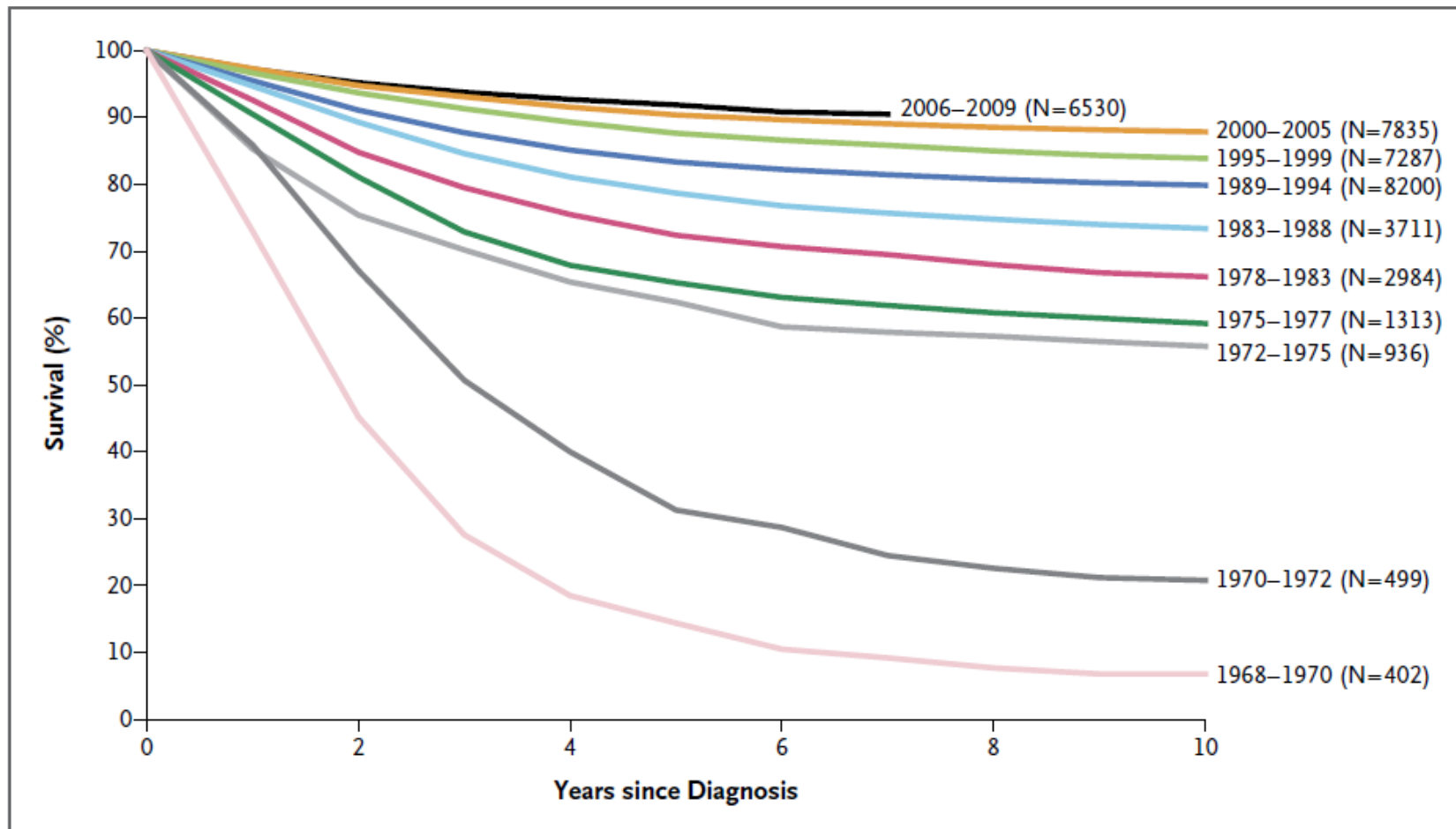
*A. Rambaldi et al.: The Lancet Oncology, 2015*

# Non Relapse Mortality

(intent to treat population)

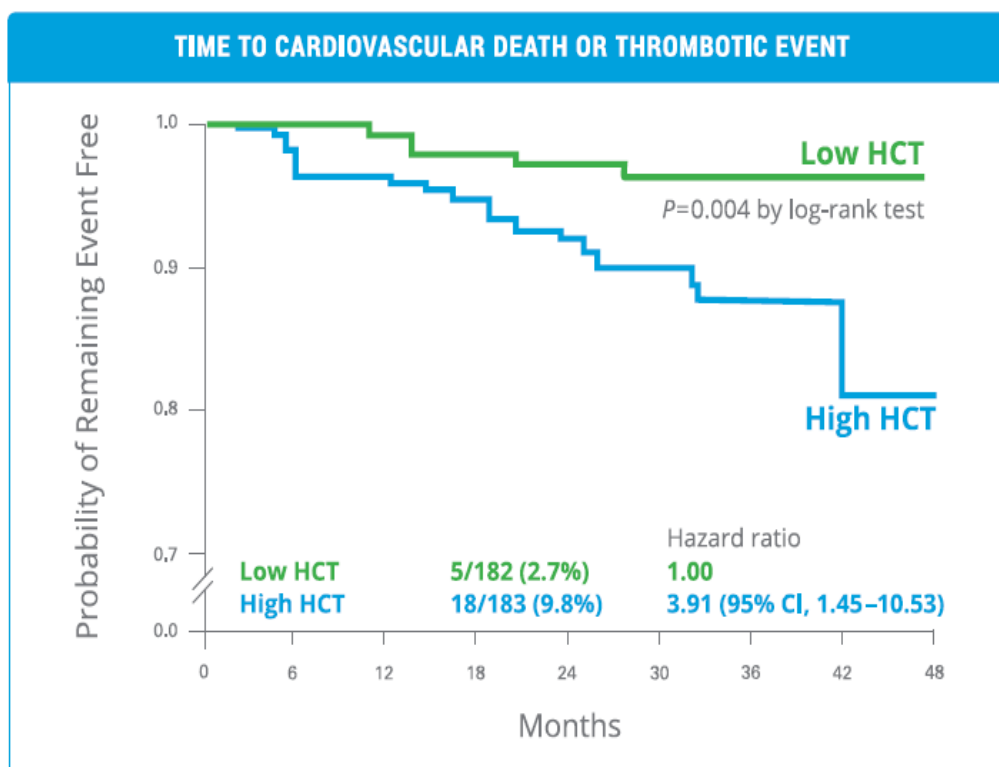


# Overall survival among children with ALL (1968-2009)



**CCG and COG Clinical Trials** - Hunger SP and Mullighan CG N Engl J Med 2015;373: 1541-52

# Time to cardiovascular death and thrombosis according to intensive therapy



WBC ( $\times 10^9/L$ )	Events / patients (%)	Hazard ratio (95%CI), p-value
<7.0	4/100 (4.0)	1.00
7.0-8.4	4/84 (4.8)	1.58 (0.39-6.43), 0.52
8.5-11.0	8/88 (9.1)	2.69 (0.80-9.05), 0.11
<b><math>\geq 11.0</math></b>	<b>12/93 (12.9)</b>	<b>3.90 (1.24-12.3), 0.023</b>



# The real possibility to do clinical research

---

- Which are the results in the real life of company driven and investigator driven clinical trials?
  - How to **overcome the level of bureaucracy?**
  - What could be **the role of industry for Pragmatic Clinical Trials?**
  - **Why clinicians deter from becoming involved** in international collaborative independent clinical trials?
-

# Outcome Research Studies

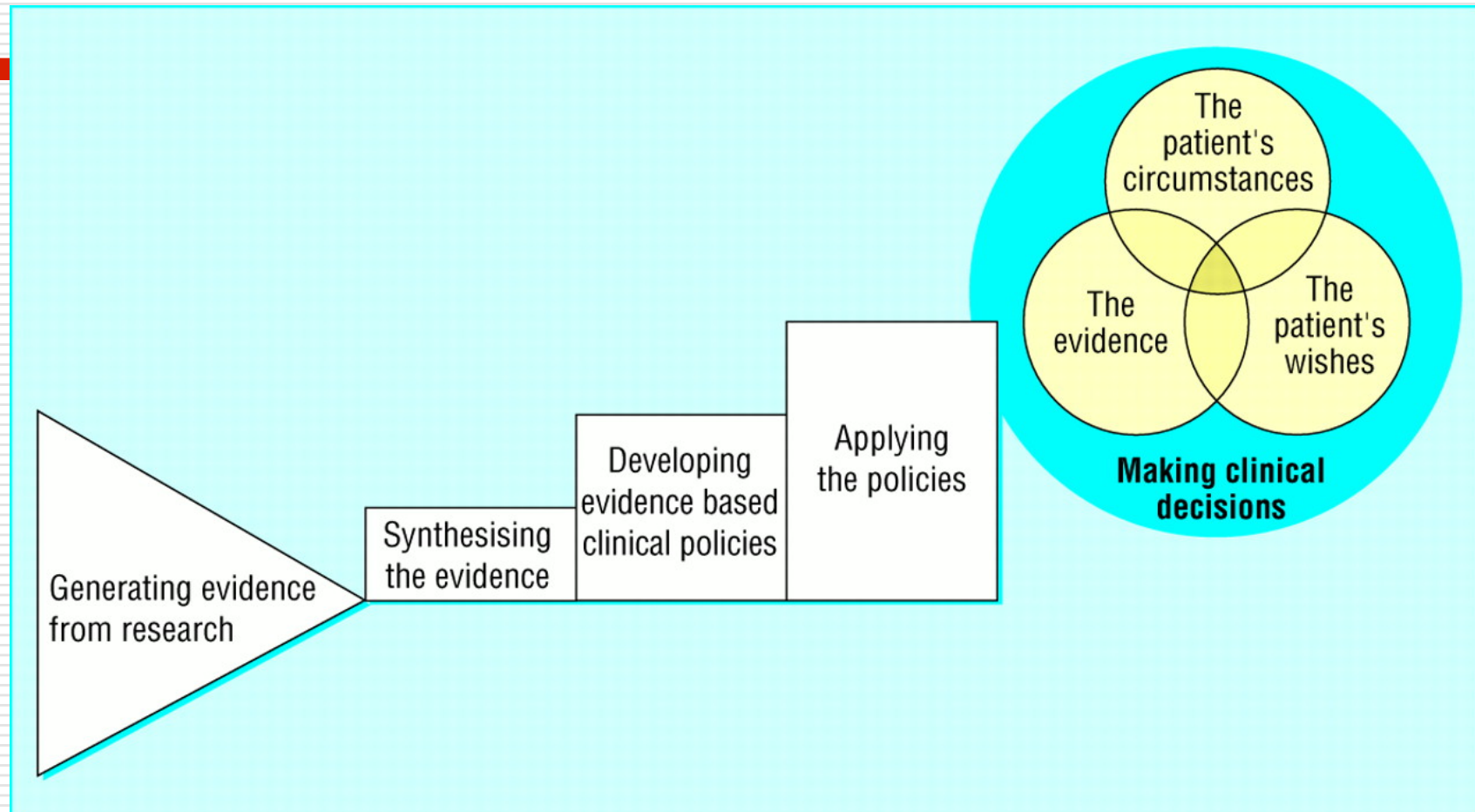
---

Outcome research studies are fundamentally concerned with improving the practice of medicine as applied to patients outside clinical trials.

Results can generate hypothesis to be tested in formal clinical trials

---

## The path from the generation of evidence to the application of evidence.



Haynes B , Haines A *BMJ* 1998;317:273-276

**BMJ**

# Investigator-driven studies

---

- **Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)** is a prime example. HSCT is now an accepted therapy for many congenital or acquired severe disorders of the hematopoietic system and holds promise as a treatment for multiple cancers.
  - Because many of the cancers for which it may be used are classified as rare cancers, **HSCT would probably not have been developed by biomedical companies**.
  - **Its success is primarily based on observational studies.** Interventional studies are generally small, cover a vast geographical area, and rarely lead on to phase III studies.
-

# Contract Research Organization (CRO)

---

Organizzazione di Ricerca a Contratto è un'organizzazione che fornisce **supporto all'interno dell'industria farmaceutica e delle biotecnologie.**

. **I servizi offerti da una CRO** includono: sviluppo dei prodotti, clinical trial management (dalla fase preclinica alla fase IV), monitoraggio clinico e medico, data management, statistica ma possono anche estendersi alla farmacovigilanza, al *medical writing* e a supporti per le attività regolatorie.

. In Italia **la natura dei requisiti minimi** e molte delle attività proprie di una CRO sono regolamentate dal Decreto Ministeriale (DM) del 15 novembre 2011 “*Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*”, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 11 del 14 gennaio 2012 in sostituzione del precedente DM 31 marzo 2008 che fu oggetto di critiche da parte di diversi operatori del settore.

---

## Commercializing Clinical Trials — Risks and Benefits of the CRO Boom

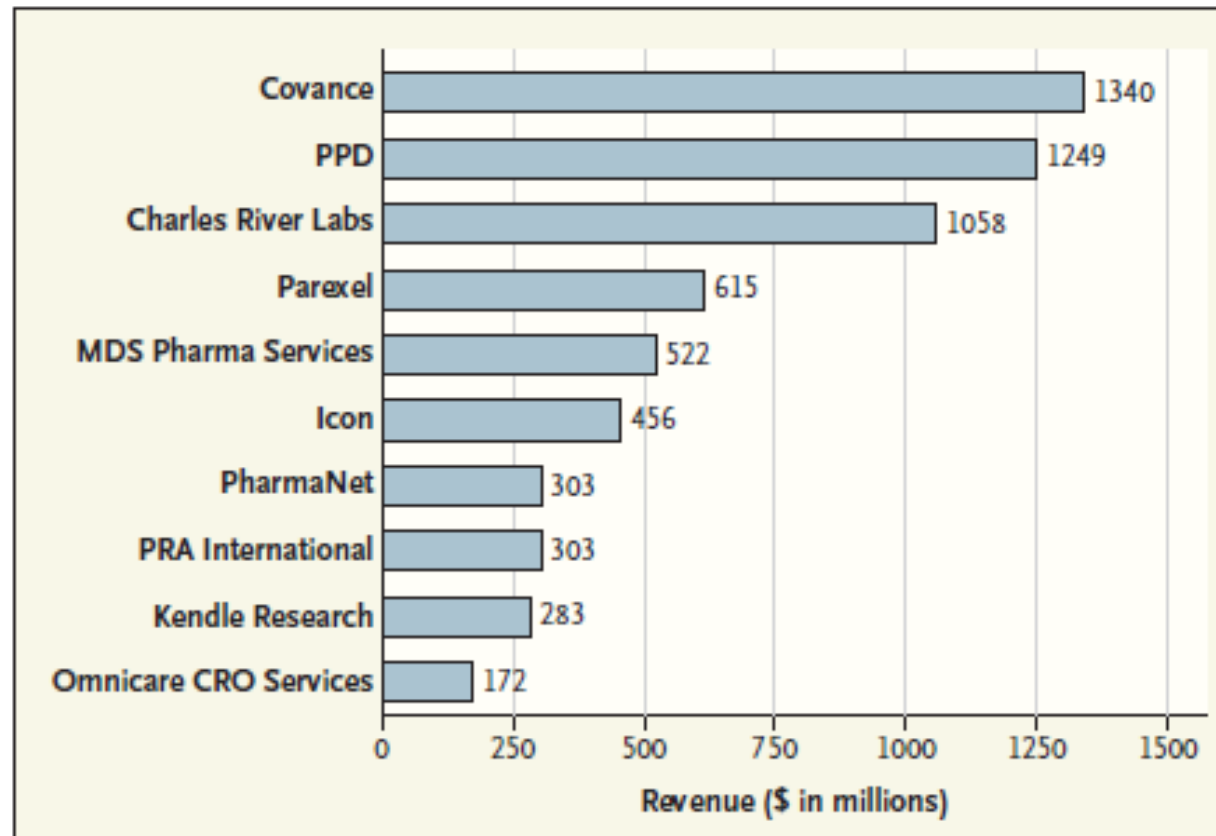


Figure 1. Total 2006 Revenues at the Top-Grossing Public CROs.

# La CRO e la ricerca indipendente.

## Problemi

---

- ✓ costi molto alti
  - ✓ comunicazione spesso difficoltosa investigators-monitor/CROs
  - ✓ soprattutto per lo sviluppo dei nuovi farmaci e non verso lo sviluppo della sicurezza dei prodotti
  - ✓ Scarsa attenzione al miglioramento della metodologia scientifica per il disegno delle ricerche
  - ✓ più vicina allo sponsor che all'investigator
  - ✓ lontana dalla realtà in cui viene condotta la ricerca quasi quanto lo sponsor e dalla realtà assistenziale in cui viene condotto lo studio
-

## 1. L'esperienza dello studio ECLAP

(European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera)

---

- ✓ Promosso da un istituto di ricerca non-profit che ha organizzato e finanziato il progetto (fondi EU)
- ✓ Domanda di grande rilevanza clinica (storia naturale PV, benefit/risk ASA in PV)
- ✓ Domanda di scarso interesse commerciale
- ✓ Dati di alta qualità
- ✓ NEJM, 2004

Il promotore stesso ha condotto lo studio in GCPs e non ha delegato alcuna delle sue responsabilità a terzi

---



## 2. l'esperienza dello studio CYTO-PV

---

- ✓ Clinical trial pragmatico: verificare l'ipotesi in ambito assistenziale
- ✓ Promosso da un ospedale
- ✓ Sponsor economico AIFA
- ✓ Domanda di grande rilevanza per la pratica clinica
- ✓ Domanda di nessun interesse commerciale
- ✓ Dati di alta qualità
- ✓ NEJM, 2012.
- ✓ **CRO: Istituto di ricerca non-profit**

Il promotore ha delegato tutte le sue responsabilità ad un istituto di ricerca per assicurare una gestione di qualità del trial

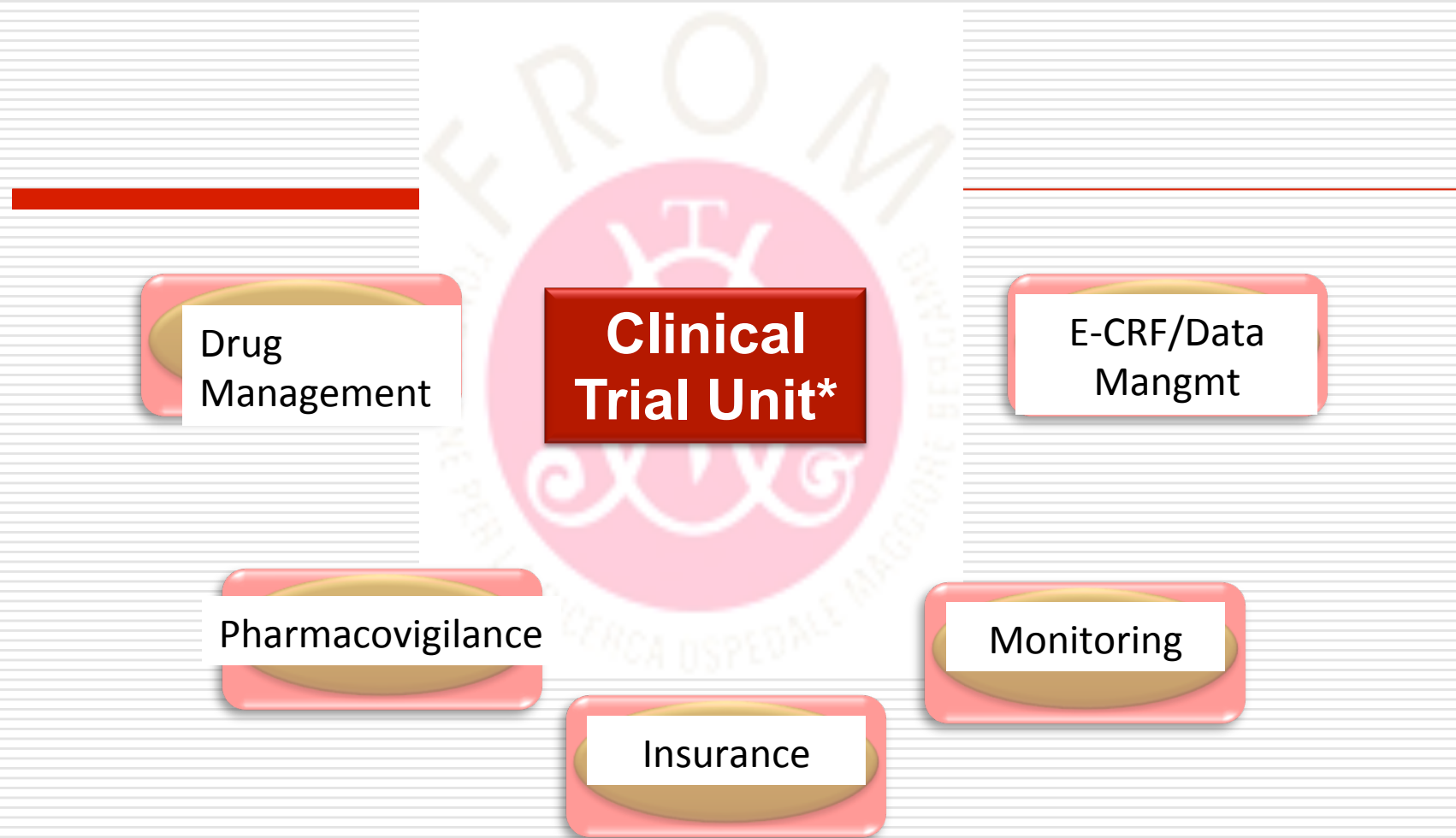
---

### 3. Il trial randomizzato LOW-PV:

---

- ✓ L'ipotesi rilevante nasce da un bisogno in un contesto assistenziale
  - ✓ **Sponsor: FROM, fondazione di ricerca integrata in un contesto assistenziale**
  - ✓ Strettissima collaborazione e forte expertise condivisa tra chi gestisce il trial e chi interviene sui pazienti
  - ✓ Expertise interna per la gestione in qualità di tutta la ricerca clinica
  - ✓ Supplier di fondi/farmaci: company (AOP)
-

# FROM: PROMOTORE studi clinici



\*Quality Assurance \*Biostatistics Project Management \*Admin. Support Regulatory