

# New legislation on clinical trials and practical impact on centres

## SPARK Europe Webinar Series 2023

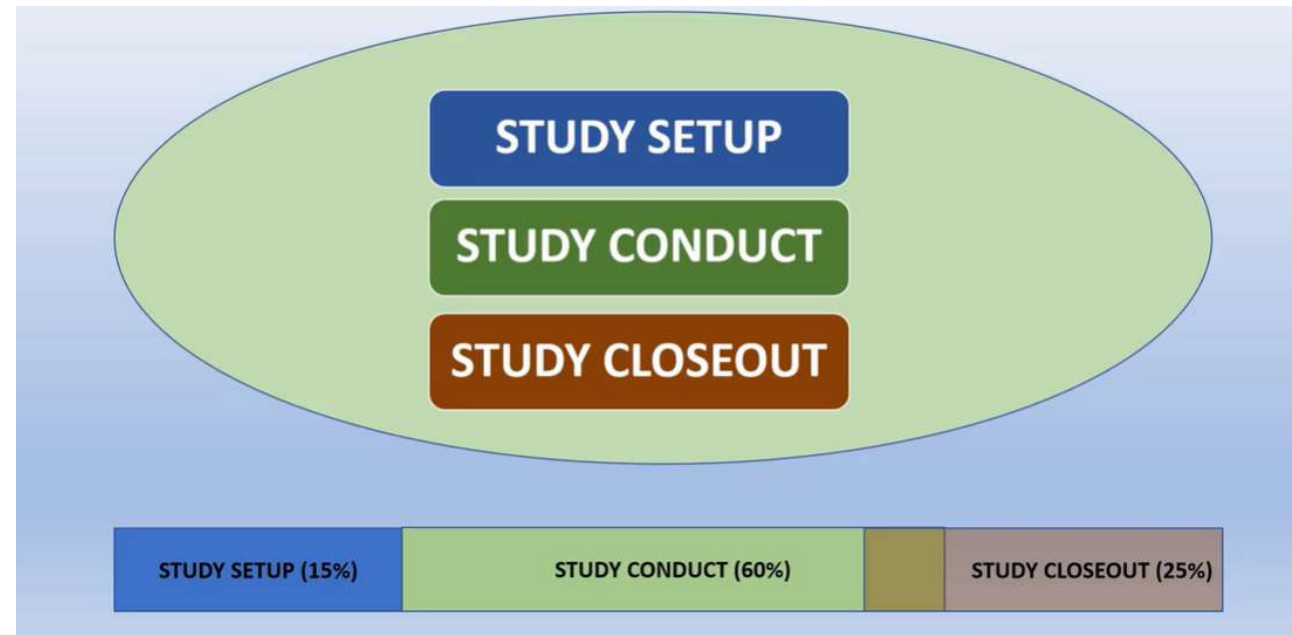
*Radka Obermannová, MD, PhD. Dpt.of Comprehensive Cancer Care,  
Masaryk Memorial Cancer Institute and Faculty of Medicine, Masaryk University*

## Disclosures

- **Personal financial interests:** BMS, Merck, MSD, Servier
- **Research support (to institution):** Roche
- **Employment and leadership:**
  - Masaryk Memorial Cancer Institute, Department of Comprehensive Cancer
  - EORTC (Co-Chair of Individualized Therapy Task Force)
  - CZECRINonco (Chair of Academic Clinical Trials Network)

# Clinical Trial Management

Regulation: EU-CTR  
536/2014



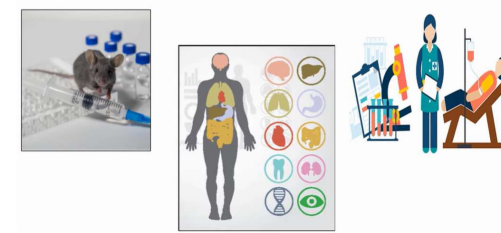
# The most relevant documents- Regulation, EU-CTR 536/2014

- **99 articles, 19 chapters, 7 appendices**
- Main sections for examiners and study centres:
- **Article 2:** Definitions (new terms)
- **Art. 29-30:** Informed consent
- **Article 41:** AE/SAE reporting by the investigator to the sponsor
- **Art 49-50:** Suitability of persons (and locations) involved in the conduct of Q
- **Art 57:** CT core document
- **Art 58:** Archiving of the CT Master Document
- **Article 73:** Principal Investigator
- **Annexe 3:** Safety reporting

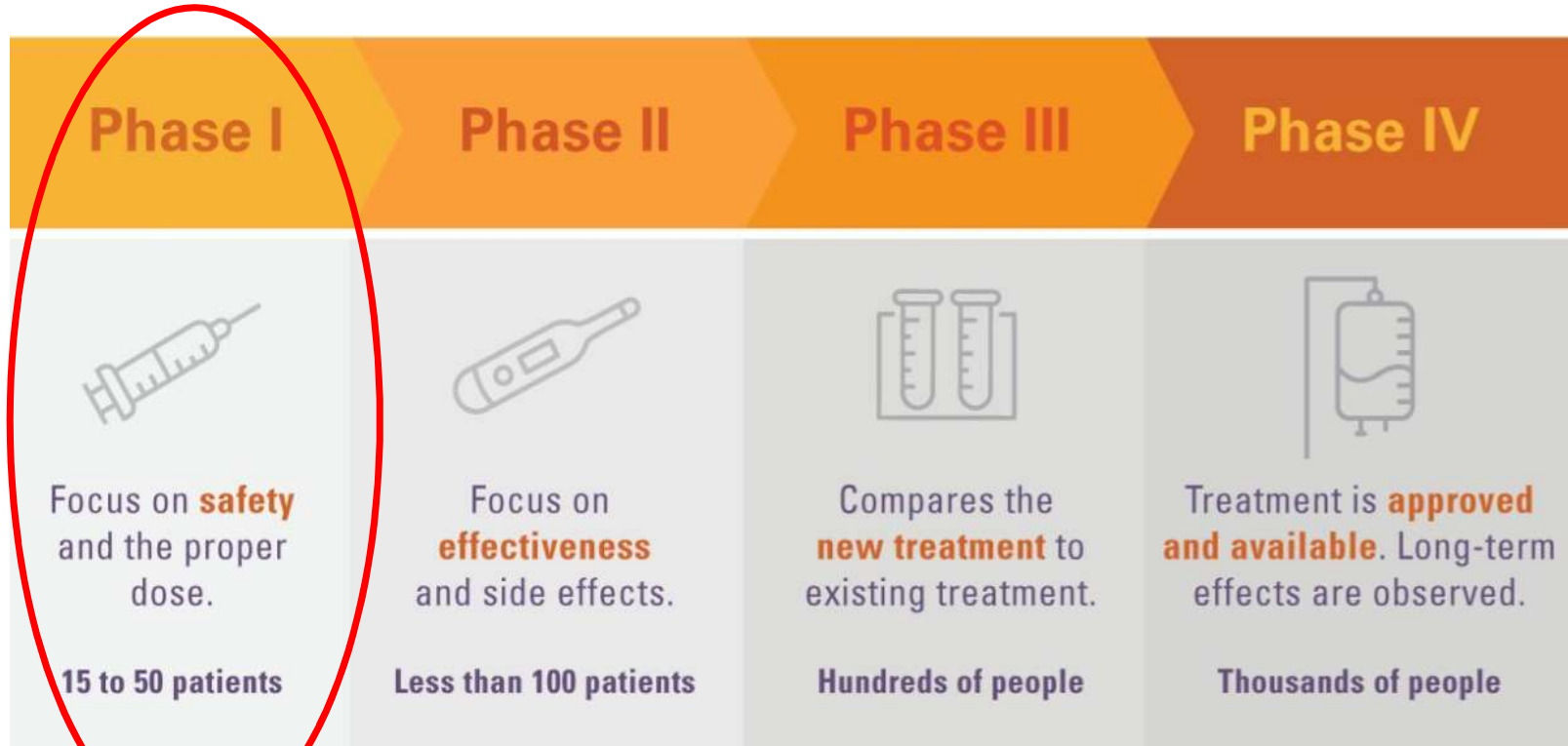
# Agenda

- Clinical trials practice- what we are talking about?
- Impact of the regulation EU-CTR 536/2014 on running of early phase trials
- in the Czech Republic:
- Certificate for first-in-human - experience with Czech regulatory agency (SÚKL) inspection

# Phases of clinical trials



**Preclinical research**



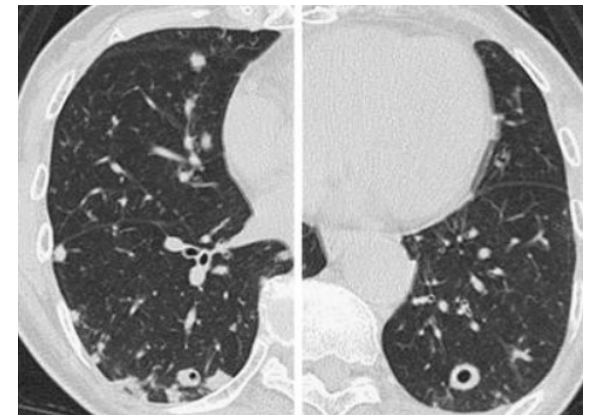
# 2023-....patient suitable for Phase I trial case report

- Born 1973
- No comorbidities no family history of cancer
- **Diagnosis 2021: metastatic pancreatic cancer**
- Histology: adenocarcinoma G2 T2N1M1 ( lymphadenopathy, lung mets)
- **Treatment: palliative (with the goal to maintain QoL and prolong OS)**
- **1st line: FOLFIRINOX- 6mo**
- **2nd line:Nab-paclitaxel/gemcitabine- 3mo**
- **3rd line: capecitabine- 1.5mo**

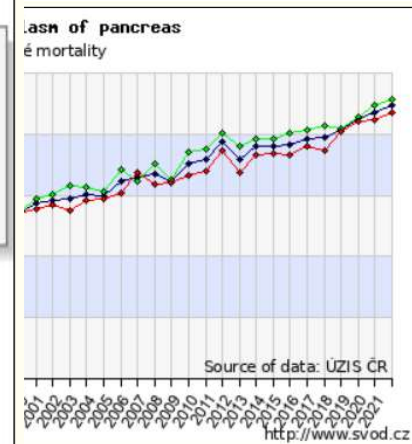
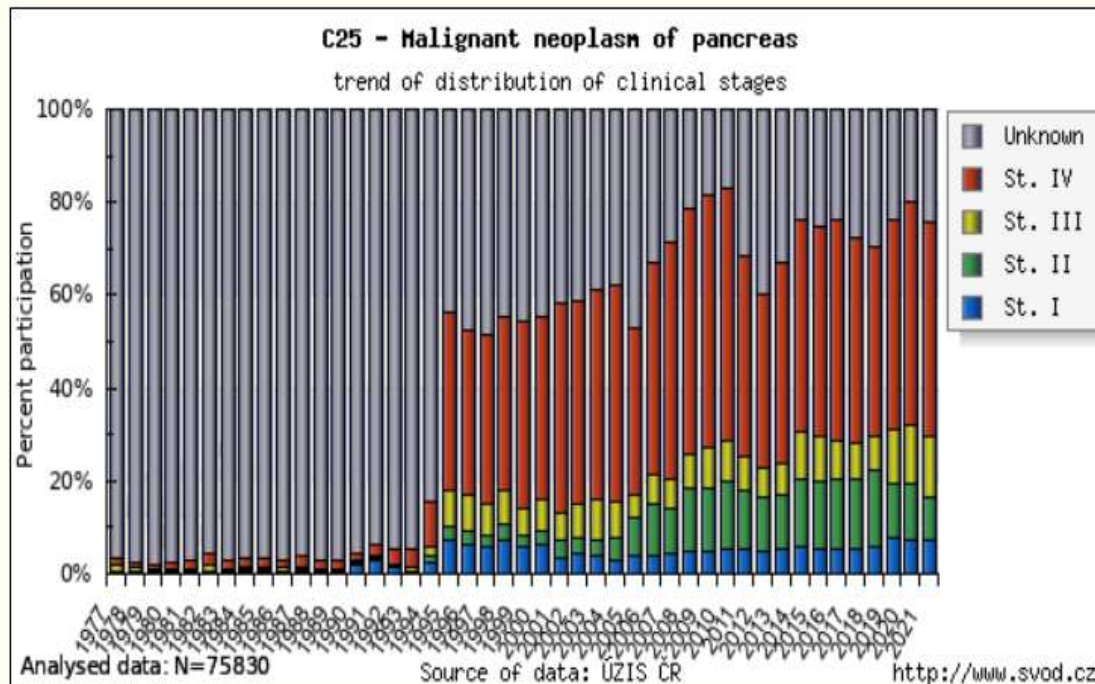
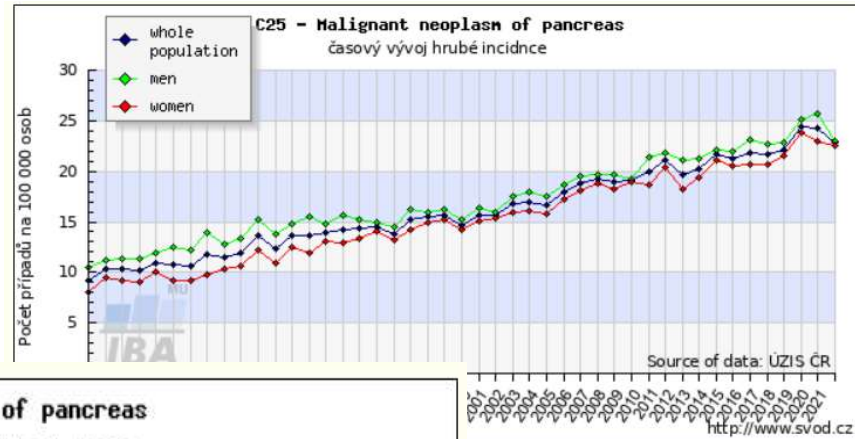
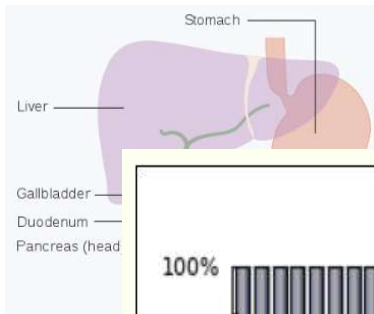
**= 10.5 months**



**Patient for phase I  
trial**



# Epidemiologic data



5-y relative

<https://seer.cancer.gov/statfacts/more.html>,  
[www.svod.cz](http://www.svod.cz)



# Treatment of metastatic pancreatic cancer- evidence based trials

## 1st line

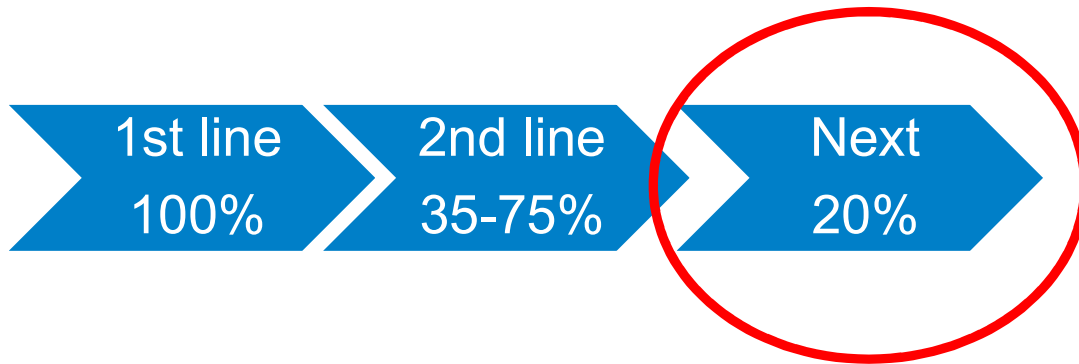
Type of G1TC	Clinical Trial	N	Regimen	OS (months)	OS (HR and p value)	PFS (months)	PFS (HR and p value)
Pancreatic cancer	PRODIGE Conroy NEJM 2011	342	FOLFIRINOX	11.1	HR: 0.57 P=<0.001	6.4	HR: 0.47 P<0.001
			Vs. Gem	6.8		3.3	
Pancreatic cancer	MPACT Trial Von Hoff NEJM 2013	861	Gem- abraxane	8.5	HR: 0.72 P<0.001	5.5	HR: 0.69 P<0.001
			Vs. Gem	6.7		3.7	

## 2nd line

Pancreatic cancer	NAPOLI-1 Wang-Gillan EJC 2019	417	Naliri-FU FU/LV	6.1 m 4.2 m	HR 0.67 P 0.012	3.1 m 1.5 m	HR 0.56 P 0.0001
-------------------	-------------------------------------	-----	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------------------

# Metastatic pancreatic cancer- patient population

**PFS1+PFS2**                      **OS**  
 Pancreatic Cancer      9M                      12M



**1st line**

Type of G1TC	Clinical Trial	N	Regimen	OS (months)	OS (HR and p value)	PFS (months)	PFS (HR and p value)
Pancreatic cancer	PRODIGE Conroy NEJM 2011	342	FOLFIRINOX	11.1	HR: 0.57 P=<0.001	6.4	HR: 0.47 P<0.001
			Vs. Gem	6.8			
Pancreatic cancer	MPACT Trial Von Hoff NEJM 2013	861	Gem-abraxane	8.5	HR: 0.72 P<0.001	5.5	HR: 0.69 P<0.001
			Vs. Gem	6.7			

**2nd line**

Pancreatic cancer	NAPOLI-1 Wang-Gillan EJC 2019	417	Naliri-FU FU/LV	6.1 m 4.2 m	HR 0.67 P 0.012	3.1 m 1.5 m	HR 0.56 P 0.0001
-------------------	-------------------------------	-----	-----------------	----------------	--------------------	----------------	---------------------

Only a limited number of patients could take part in FIH trials

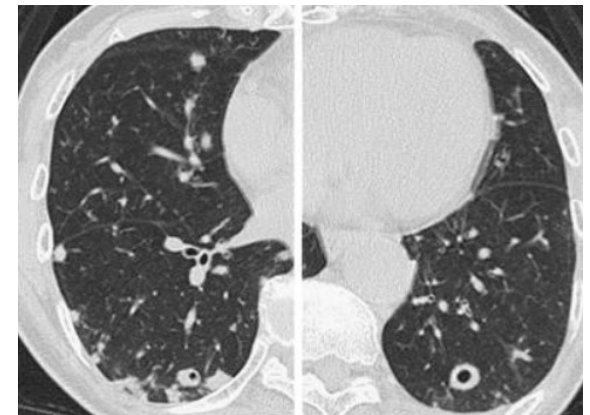
# 2023-....patient suitable for Phase I trial case report

- Born 1973
- No comorbidities no family history of cancer
- **Diagnosis 2021: metastatic pancreatic cancer**
- Histology: adenocarcinoma G2 T2N1M1 ( lymphadenopathy, lung mets)
- **Treatment: palliative (with the goal to maintain QoL and prolong OS)**
- **1st line: FOLFIRINOX- 6mo**
- **2nd line:Nab-paclitaxel/gemcitabine- 3mo**
- **3rd line: capecitabine- 1.5mo**

**= 10.5 months**



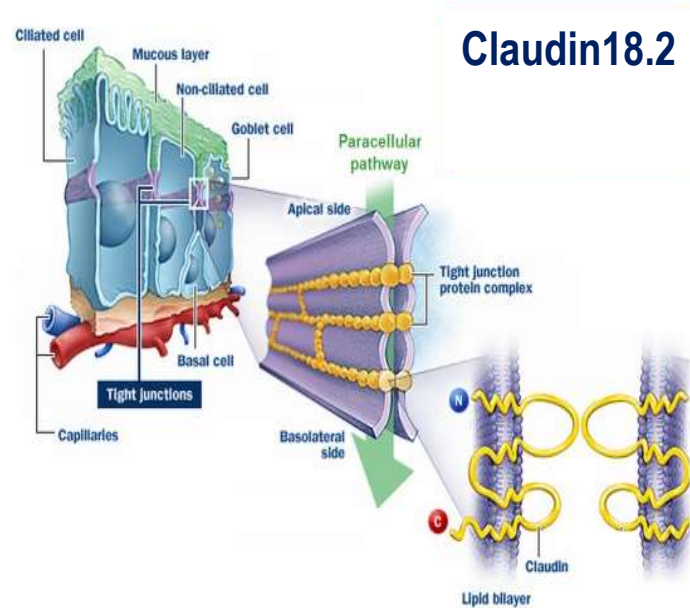
**Patient for phase I  
trial**



# CLAUDIO-01

- is the first-in-human trial of SOT102, a CLDN18.2 (Claudin 18.2) targeting antibody-drug conjugate (ADC)
- The trial will enrol up to 109 patients with gastric and pancreatic cancer

- Our patient entered the clinical trial
- treated for 8 months until progression
- without side effects
- without symptoms from his cancer



# What is important for running the FIH trial?

- SPONSOR'S VIEW
- PS 0-1
- Laboratory values
- Consent for biopsy
- Measurable lesion
- High compliance
- High motivation
- Family support



## PATIENT PERSPECTIVE

- Get another treatment option
- Minimal side effects
- Minimal time in the hospital



# What is important for running the FIH trial?

## SPONSOR'S VIEW

- PS 0-1
- Laboratory values
- Consent for biopsy
- Measurable lesion
- High compliance
- High motivation
- Family support



## PATIENT PERSPECTIVE

- Get another treatment option
- Minimal side effects
- Minimal time in the hospital



Being treated by the experienced team

Working with experienced team



# What will the new legislation bring to the practice of centres?

- New challenges for **the start-up phase**
- (registration of centres in the EMA portal, new administration, need to conclude contracts faster)
- **Need for certification for first-in-human studies**
- Longer CT archiving
- Changes to the Ethics Committee
- The more active role of investigators

# Requirements on Phase I Unit

- dose escalating clinical trials
- intensive sampling for pharmacokinetics, pharmacodynamics and other sampling and processing in a central laboratory
- intensive patient monitoring (telemetry, ECG, physiological function monitoring)
- active participation of investigators in safety and efficacy consultations
- immediate availability of emergency medical care (ARO/ICU)
- maintenance of source documentation according to ALCOA principles and rapid data entry into the eCRF by qualified data managers.



The screenshot shows the website for the Masarykův onkologický ústav (MOU). The page is titled "Klinické studie" (Clinical Studies) and features a navigation menu with options: "O MOU", "Pro pacienty", "Pro odborníky", "Kariéra", "Kontakty", and "Aktuální opatření". The main content area is titled "4 Jednotka studií fáze I" (Phase I Study Unit) and includes a photograph of a healthcare professional. Below the photo, there is a paragraph of text in Czech describing the unit's history and services. A sidebar on the right lists various links related to clinical studies, such as "Pro pacienty", "Pro zadavatele studií", "Pro odbornou veřejnost", "Jednotka studií fáze I", "Náš tým", and "Seznam klinických studií".

Vyhledávat na webu... Pro zaměstnance Cizí

MOU Masarykův onkologický ústav

▼ O MOU ▼ Pro pacienty ▼ Pro odborníky Kariéra Kontakty Aktuální opatření

## 4 Jednotka studií fáze I

**Klinické studie**

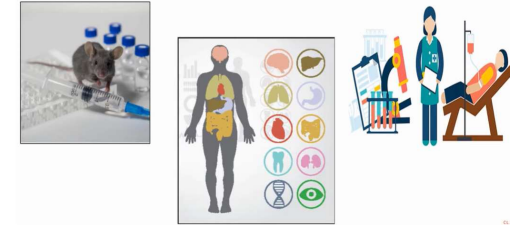
- 1 Pro pacienty
- 2 Pro zadavatele studií
- 3 Pro odbornou veřejnost
- 4 Jednotka studií fáze I
- 5 Náš tým
- 6 Seznam klinických studií

Jednotka fáze I MOU byla založena v roce 2012 a její kvalifikovaný tým zajišťuje realizaci klinických hodnocení fázi I, včetně first-in human (první podání léčivého prostředku lidskému subjektu).

Lůžková část Jednotky s nepřetržitým provozem je umístěna na Klinice komplexní onkologické péče a disponuje 6 semi intenzivními lůžky s telemetrií. Ambulanci část je umístěna na denním Stacionáři a je vybavena 6 lůžky s telemetrií. Administrativní zázemí zajišťuje Oddělení klinických studií.



## What should a centre for FIH fulfil?



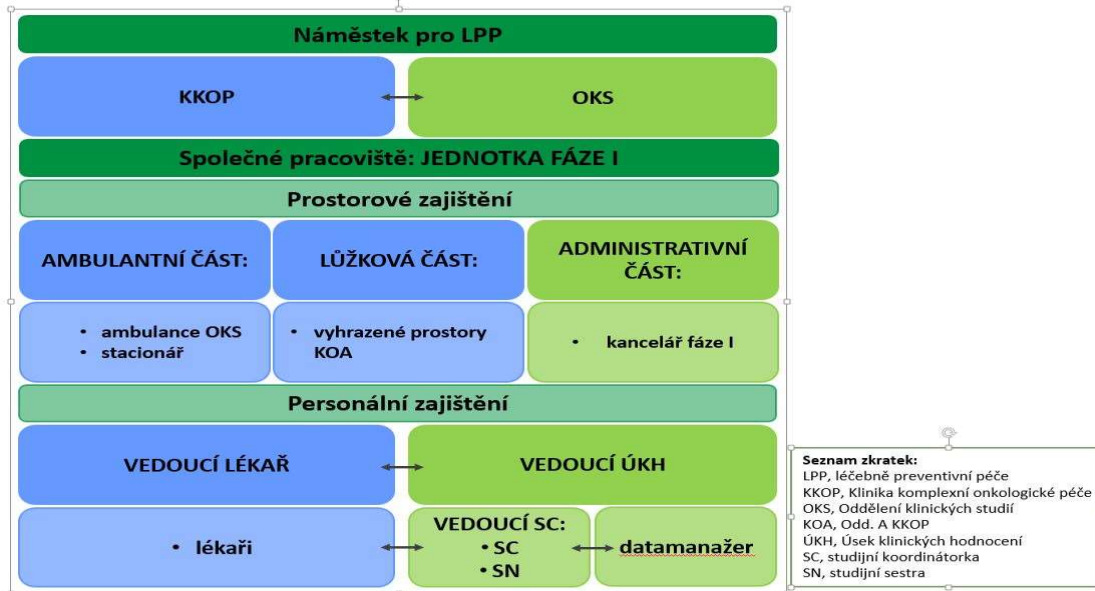
- CT Organization Quality settings (Quality Manual, SOPs, Guidelines)
- Dedicated team for FIH (doctors - PI, SI, coordinators, nurses, data managers), set (higher) requirements for their qualifications, training (GCP, CPR, other employer training, evidence of training in SOP)
- Dedicated space (patient journey, documentation storage)
- Documented PI responsibility - personal supervision, active involvement
- Ensuring patient safety (presence of investigator during the administration of the evaluated IP, emergency unit information, distribution of safety information...)

## SÚKL certificate for first-in human CT

- Issued by SÚKL on the basis of an application from a workplace (clinic, department) and an on-site inspection
- Valid for 3 years, then a new inspection
- Applies only to first-in-human CT (i.e. not to all CT phase I)
- Centre certificate is already attached by the sponsor to the application for CT approval
- The process takes a minimum of 6 months to obtain = to be calculated in the study planning
  
- MMCI: submission of application 28.2.2022, inspection by SÚKL 7-9.6.2022, inspection report 28.7.2022, CAPA report by 31.8.2022, the certificate received October 2022

# Standard operation procedure for FIH

- Organisation of outpatient and inpatient unit
- Administrative part
- Staffing arrangements



	Masarykův onkologický ústav Žlutý kopec 7, 656 53 Brno	
<b>STANDARDNÍ OPERAČNÍ POSTUP OKS</b> <b>IV-J-1</b>		
Název: <b>Organizační a personální zajištění KH časných fází</b>		
Obsah: HISTORIE DOKUMENTU ÚČEL DOKUMENTU OBLAST PLATNOSTI DEFINICE POJMŮ A ZKRATEK PRACOVNÍ POSTUP SOUVISEJÍCÍ DOKUMENTY ZÁZNAM O SEZNÁMENÍ SE SE SOP		
Zpracovatel: doc.MUDr. Regina Demlová, Ph.D.	Schvalovatel: Doc.MUDr. Regina Demlová, Ph.D.  Datum, podpis:	Účinnost SOP od: 1.10.2022
Kontrola: Mgr. Michaela Hanáková	Schvalovatel: Doc.MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA (NLPP)  Datum, podpis:	Verze č. 3

# Standard operation procedures at MMCI

A Administrativa a legislativa	
I-A1	Vytváření a aktualizace SOP
I-A2	Vzdělávání zaměstnanců v oblasti SOP
I-A3	Vzdělávání zaměstnanců v oblasti KH
I-A4	Nastavení a kontrola kvality - MOÚ jako centrum KH
I-A5	Řízená dokumentace
I-A6	Legislativa pro klinická hodnocení a GCP
I-A7	Uložení a správa dokumentů na OKS
B Management projektů klinického výzkumu	
I-B2	Personální management OKS
I-B3	Projektový manažer
I-B4	Start-up koordinátor
I-B5	Studijní koordinátor
I-B6	Data manažer
I-B7	Platby za KH
I-B9	Studijní sestra
II. MOÚ jako centrum klinického hodnocení	
C SOP před zahájením klinického hodnocení	
II-C1	Výběr klinického hodnocení
II-C2	Postupy před zahájením klinického hodnocení
D Průběh klinického hodnocení	
II-D1	Komunikace a edukace v rámci klinického hodnocení
II-D2	Iniciační návštěva
II-D3	Monitorovací návštěva
II-D4	Screening
II-D5	Randomizace
II-D6	Zaslepení a odslepené subjektu hodnocení
II-D7	Hodnocený léčivý přípravek
II-D8	Ambulance klinických hodnocení
II-D9	Klinická hodnocení a NIS GreyFox
II-D10	Odchyly od protokolu
II-D11	Delegování činností v KH
II-D12	Dohled hlavního zkoušejícího v rámci KH

E Subjekt hodnocení	
II-E1	Výběr a zařazování pacienta do klinického hodnocení
II-E2	Informovaný souhlas
II-E3	Průběh účasti pacienta v klinickém hodnocení
II-E4	Kompensace pro pacienty v klinickém hodnocení
II-E5	Nežádoucí a závažná nežádoucí příhoda
II-E6	Sběr, zpracování, skladování a odesílání biologických vzorků
II-E7	EKG
II-E8	Měření fyziologických funkcí u pacientů v KH
F Management dat	
II-F2	Data management klinických hodnocení a Záznamové listy pacienta
II-F4	Poznámka STUDIE v NIS
II-F5	Zdrojová dokumentace
II-F6	Zajištění kvality přístrojů a laboratorních postupů v KH
II-F7	Hodnocení laboratorních odchylek
G Ukončení klinického hodnocení	
II-G1	Ukončení klinického hodnocení a archivace
III. MOÚ jako zadavatel klinického hodnocení	
H Základní dokumenty klinického hodnocení	
H1	Základní dokumenty ke klinickému hodnocení
H2	Protokol klinického hodnocení
H3	Dodatek k protokolu klinického hodnocení
H4	Soubor informací pro zkoušejícího
H5	Poučení a Informovaný souhlas SH
H6	Smluvní zajištění KH

I Průběh a ukončení klinického hodnocení	
I1	Povolení/ohlášení KH
I2	Dohled nad hodnoceným léčivým přípravkem
I3	Hlášení nežádoucích účinků a příhod
I4	Porušení postupu KH
I5	Roční Zpráva o bezpečnosti a Zpráva o průběhu KH
I6	Souhrnná zpráva o KH a informace o ukončení KH
I7	Archivace dokumentace ke KH
IV: KH časných fází	
J1	Organizace a personální zajištění klinických hodnocení časných fází
J2	Prostorové a přístrojové vybavení v rámci KH časných fází
J3	Zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v rámci KH časných fází

All SOPs are binding for CTU+ yellow marked for doctors in the role of PI or SI

# Phase I Unit at MMCI

- Clinical trials are conducted according to Good Clinical Practice (GCP) and local SOPs.
- The department holds a **CAP certificate for first-in-human clinical trials**, issued in October 2022 by the State Institute for Drug Control in accordance with the requirements of EU Regulation 536/214.
- MOU is part of the Prime Site IQVIA network (2022) and a certified Novartis Translational Clinical Oncology Center (2016).
- Compliance with Good Clinical Practice
- has been verified by FDA (2012)
- and SUKL (2020, 2021, 2022) inspections
- as well as annual sponsor audits.



The screenshot shows the website of the Masarykův onkologický ústav (MOU). The header includes the MOU logo, a search bar, and navigation links for 'Pro zaměstnance' (CS/EN) and 'Aktuální opatření'. The main content area features a section titled '4 Jednotka studií fáze I' with a sub-header 'Klinické studie'. Below this is a list of links: '1 Pro pacienty', '2 Pro zadavatele studií', '3 Pro odbornou veřejnost', '4 Jednotka studií fáze I', '5 Náš tým', and '6 Seznam klinických studií'. A photograph shows two healthcare professionals in white coats examining a vial. Below the photo, there is a paragraph of text in Czech describing the unit's history and services.

**4 Jednotka studií fáze I**

**Klinické studie**

- 1 Pro pacienty
- 2 Pro zadavatele studií
- 3 Pro odbornou veřejnost
- 4 Jednotka studií fáze I
- 5 Náš tým
- 6 Seznam klinických studií

Jednotka fáze I MOU byla založena v roce 2012 a její kvalifikovaný tým zajišťuje realizaci klinických hodnocení fázi I, včetně first-in human (první podání léčivého prostředku lidskému subjektu).

Lůžková část Jednotky s nepřetržitým provozem je umístěna na Klinice komplexní onkologické péče a disponuje 6 semi intenzivními lůžky s telemetrií. Ambulantní část je umístěna na denním Stacionáři a je vybavena 6 lůžky s telemetrií. Administrativní zázemí zajišťuje Oddělení klinických studií.

# Phase I- will we be faster?

## CT start-up phase speed

- The purpose of the new legislation is to speed up the preparation process
- More pressure on start-up speed can be expected from next year
- **Czech Republic:** an average of 151 days (5 months) to activate a centre
- (source: ACRO.CZ)
- Contract in particular in focus, start negotiating as soon as possible
- **MMCI 2019-2022:** Length from the adoption of the draft contract to the start of the CT: **21 weeks on average**
  - 19 weeks for CT: without CRO involvement
  - 24 weeks for CT with CRO involvement

## Regulation: EU-CTR 536/2014

- New study approval process
  - = 60 days in total for PART I (can be extended by another 50 in some cases)
- = 45 for national PART II (can be simultaneous),
- Short and predictable timelines for sponsors and Member States, "tacit approval", only 1 interruption
- Communication electronically **via the CTIS portal**:
- <https://euclinicaltrials.eu/home> Public search for studies, results of studies (+ old EU registry for now)

# Conclusions

## Regulation, EU-CTR 536/2014

- Speed up the process of the study's set-up
- FIH Unit definition and certificate on a national level
- This should be an advantage for patient safety
- More trials will stay in EU?



**Thank you for your attention.**

