

Konferencja z okazji
Międzynarodowego Dnia Badań Klinicznych 2017

**BADANIA KLINICZNE:
porozmawiajmy
o innowacjach**



Granice tolerancji w zakresie jakości –
- kres czy początek wysokich standardów?

Marcin Makowski

*Head of Centralized Monitoring, AstraZeneca,
TransCelerate RBM Workstream*

O autorze

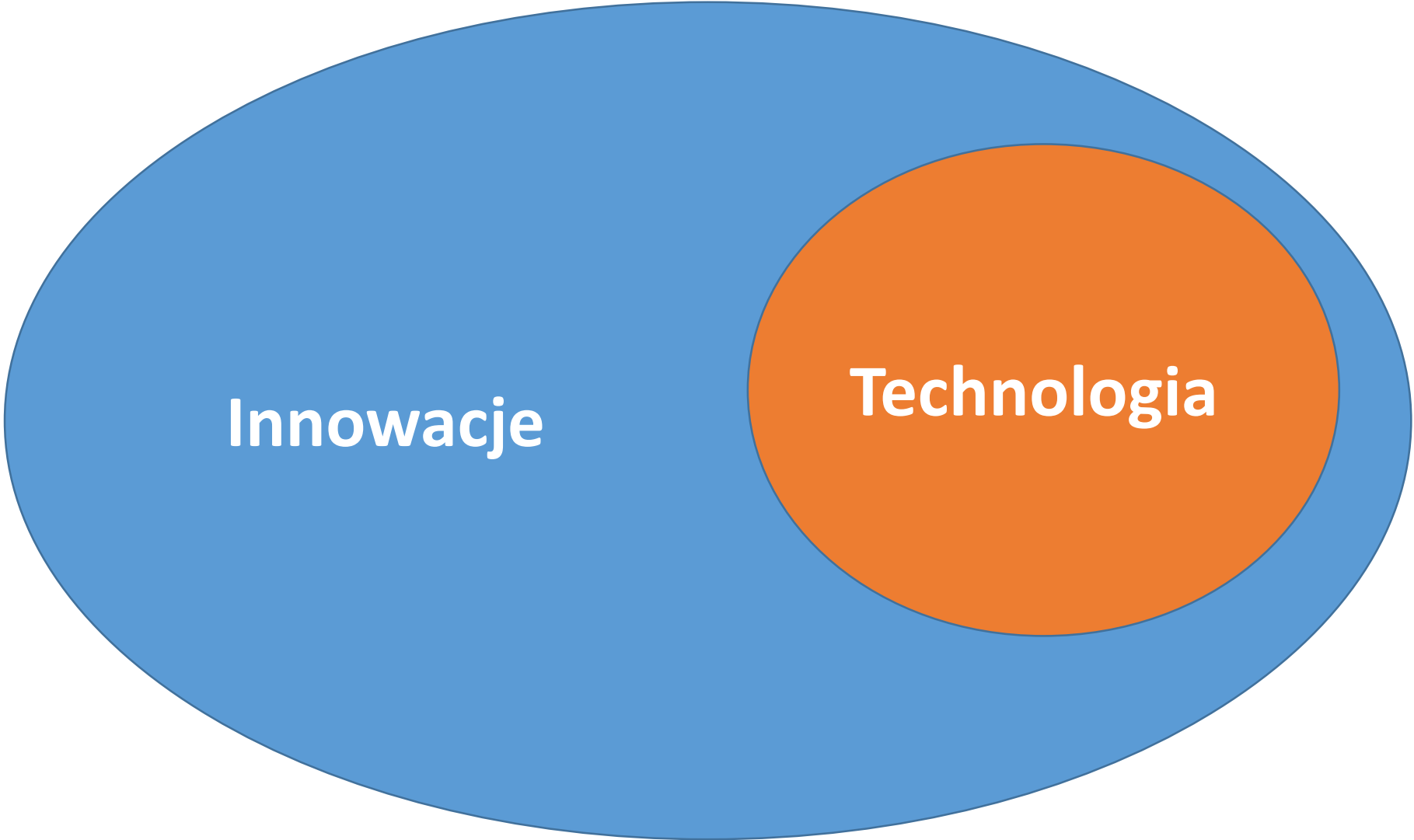
Szef jednostki centralnego monitorowania badań klinicznych w AstraZeneca:

- jednostka działa w ramach procesu RBM (monitorowanie oparte na ryzyku)
- planowanie jakości badań
- ocena ryzyk dla dobrostanu pacjentów i jakości danych podczas badania

Przedstawiciel AZ w TransCelerate RBM workstream

- lider zespołu przygotowującego dokument dotyczący Quality Tolerance Limits
- reprezentacja w spotkaniach z interesariuszami (FDA, zrzeczenia dostawców)





Innowacje

Technologia

Plan

1. Koncepcja granic tolerancji w zakresie jakości (Quality Tolerance Limits) – ICH E6 (R2)
2. Przykład – niekompletna obserwacja pacjenta
3. Przyszłe korzyści
4. Doświadczenia AZ w ustalaniu granic tolerancji w zakresie jakości





E
S

5.0.4. Risk control

The sponsor should decide which risks to reduce and/or which risks to accept. The approach used to reduce risk to an acceptable level should be proportionate to the significance of the risk. Risk reduction activities may be incorporated in protocol design and implementation, monitoring plans, agreements between parties defining roles and responsibilities, systematic safeguards to ensure adherence to standard operating procedures, and training in processes and procedures.

Predefined quality tolerance limits should be established, taking into consideration the medical and statistical characteristics of the variables as well as the statistical design of the trial, to identify systematic issues that can impact subject safety or reliability of trial results. Detection of deviations from the predefined quality tolerance limits should trigger an evaluation to determine if action is needed.

5.0.7. Risk reporting

The sponsor should describe the quality management approach implemented in the trial and summarize important deviations from the **predefined quality tolerance** limits and remedial actions taken in the clinical study report (ICH E3, Section 9.6 Data Quality Assurance).

1 December 2016
EMA/CHMP/ICH/135/1995
Committee for Human Medicines

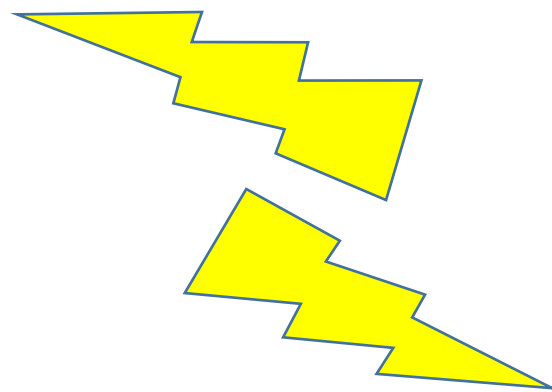
Guideline for good
Step 5



BADANIA KLINICZNE: porozmawiajmy o innowacjach



Quality
Jakość



Tolerance
Tolerancja



BADANIA KLINICZNE: porozmawiajmy o innowacjach



Quality tolerance limits

Granice tolerancji w zakresie jakości

Badania kliniczne

- Tradycyjne nastawienie na 100% jakości
- Każdy błąd traktowany osobno

Procesy produkcyjne

- Tradycje ilościowej kontroli jakości procesu
- Limity jakości akceptacji (AQL)

Quality tolerance limits (QTLs)

Wątpliwości dotyczące pojęcia QTLs w badaniach klinicznych:

- Czy można/należy bezpośrednio przenosić koncepcje **z procesów produkcyjnych na badania kliniczne**?
- Czy limity jakościowe powinny dotyczyć **ośrodka czy badania**?
- Czy limity powinny być oparte na danych **klinicznych** (np. % przedwczesnych dyskontynuacji leczenia) **czy operacyjnych** (średni czas odpowiedzi na *query*)?
- Czy limity jakości to to samo co wskaźniki ryzyka (Key Risk Indicators) w monitorowaniu opartym na ryzyku (**RBM**)
- **Jak ustalić poziom ?**

Limity jakościowe w badaniach klinicznych są nowym pojęciem. Różne organizacje różnie je interpretują. W przyszłości oczekuje się rozwoju tego obszaru w badaniach klinicznych.

Na następnych stronach zaprezentowano podejście, które obrazuje jedną z możliwych interpretacji.



Quality tolerance limits - przykład podejścia

transferowalność koncepcji z procesów produkcyjnych na badania kliniczne?

limity jakościowe dla ośrodka czy badania

dane kliniczne czy operacyjne

relacja z wskaźnikami ryzyka(KRI)

TAK

badanie

dane kliniczne

wskaźniki ryzyka ustalane na podstawie limitów jakości



Przykład c.d.

Badanie:

Interwencyjne badanie
III fazy u pacjentów z
wysokim ryzykiem
sercowo-naczyniowym

Jednym z ważnych
punktów końcowych jest
*wystąpienie zdarzeń
sercowo-naczyniowych*

Quality Tolerance Limit:

**Całkowita liczba pacjentów w
badaniu, dla których stanu nie
znamy na koniec badania**

Ustalany na podstawie:

- spodziewana liczba zdarzeń
- spodziewana istotna różnica między ramionami
- doświadczenie z poprzednich badań

Przykład – przećwiczmy

Interwencyjne badanie III fazy u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
Jednym z ważnych punktów końcowych jest *wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych*

**Całkowita liczba pacjentów w badaniu, dla których stanu nie znamy
stanu na koniec badania**

Całkowita liczba pacjentów w badaniu: 10 000

Spodziewana liczba zdarzeń : **400**

Spodziewana istotna różnica między ramionami : **150 vs 250**

Doświadczenie z poprzednich badań¹ : **mediana 23/10 000 (od 3 na 10 000 do 970 na 10 000)**

¹ Rodriguez et al., Lost to Follow-up and Withdrawal of Conduct in Contemporary Global Cardiovascular Randomized Clinical Trials, Critical Pathways in Cardiology, Volume 14 No 4, December 2015

Interwencyjne badanie III fazy u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
Jednym z ważnych punktów końcowych jest *wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych*

Całkowita liczba pacjentów w badaniu, dla których stanu nie znamy na koniec badania

Całkowita liczba pacjentów w badaniu: 10 000

Spodziewana liczba zdarzeń : **400**

Spodziewana istotna różnica między ramionami : **150 vs 250**

Doświadczenie z poprzednich badań¹ : **mediana 23/10 000 (od 3 na 10 000 do 970 na 10 000)**

0

3

50

1000

Patient info missing

1000

950

30

10

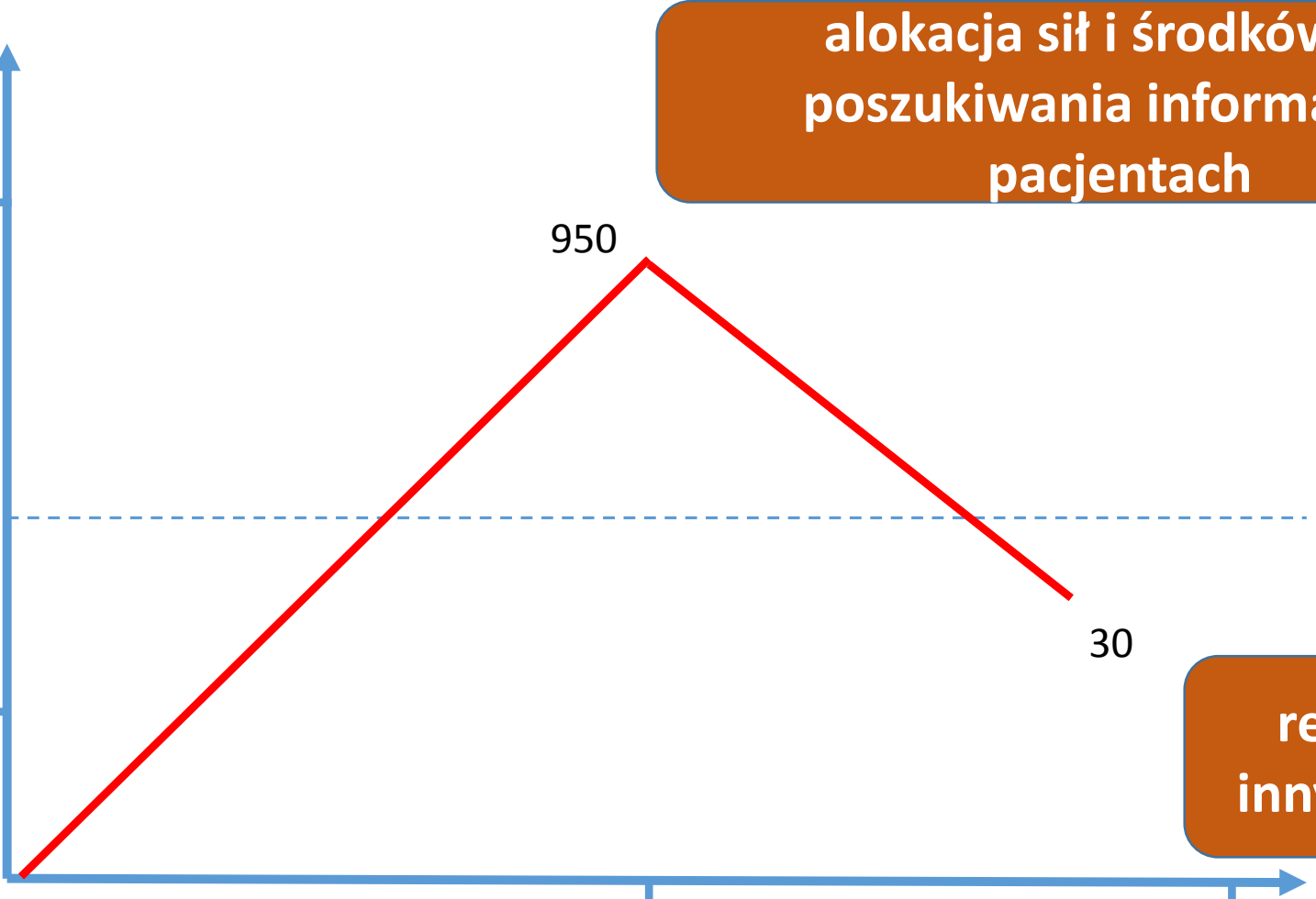
Mid study

End of study

alokacja sił i środków do poszukiwania informacji o pacjentach

realokacja do innych obszarów

QTL
50



Patient info missing

1000

10

950

30

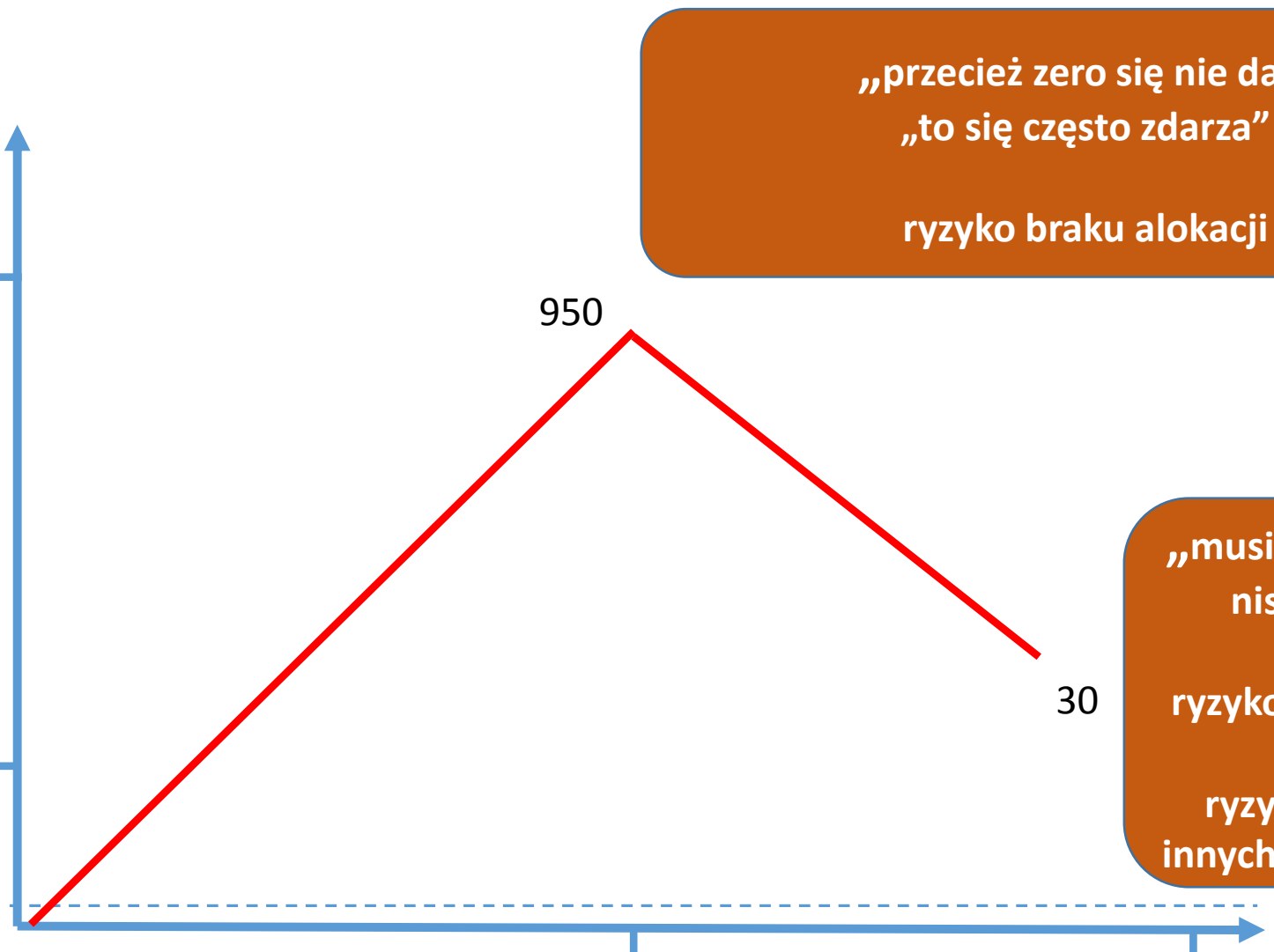
Mid study

End of study

„przecież zero się nie da!”
„to się często zdarza”
ryzyko braku alokacji

„musimy dociągnąć tak nisko jak się da”
ryzyko braku realokacji
ryzyko zaniedbania innych obszarów jakości

zero tolerancji



Potencjalne korzyści z wprowadzenia limitów jakościowych w badaniach klinicznych

- Zgodność w regulacjami– ICH E6 (R2)
- Bardziej racjonalne gospodarowanie zasobami
- Świadome planowanie jakości
- Więcej badań kończących się sukcesem – dających jasną odpowiedź na zadane pytanie badawcze



Doświadczenia AZ

- Pierwsze ustalenia limitów jakościowych w 2013, kilka badań zakończonych
- QTL obejmują obszary: bezpieczeństwo i dobrostan uczestników, poprawność populacji, interwencja, kompletność i jakość oceny skuteczności
- Na etapie ustalania: ryzyko nadmiernego optymizmu zespołu badania
- W trakcie badania: ryzyko nadmiernej tolerancji na przekroczenia limitów
- W przynajmniej jednym przypadku znaczący wpływ na jakość badania



Granice tolerancji w zakresie jakości –
- kres czy początek wysokich standardów?