

MPP de la teoría a la práctica

Módulo III: Investigación clínica en MPP

Dra. Esther Vilas

Miembro del Patronato. Fundación Instituto Roche
Head of Medical Strategy. Roche Farma

Medical Strategy
Roche Medical Affairs Spain



MPP de la teoría a la práctica

Módulo III: Investigación clínica en MPP

- **Desarrollo clínico**
- **Metodología: diseño**
- **Personalización: biomarcadores, CDx, etc.**
- **RWD y el futuro**
- **Formar parte de la MPP**

MPP de la teoría a la práctica

Módulo III: Investigación clínica en MPP

-  **Desarrollo clínico**
-  **Metodología: diseño**
-  **Personalización: biomarcadores, CDx, etc.**
-  **RWD y el futuro**
-  **Formar parte de la MPP**

Desarrollo clínico de un fármaco

El valor de un nuevo medicamento

**It takes twelve years
from molecule to medicine**

7,000,874 *hours of work*

6,587 *experiments*

423 *researchers*

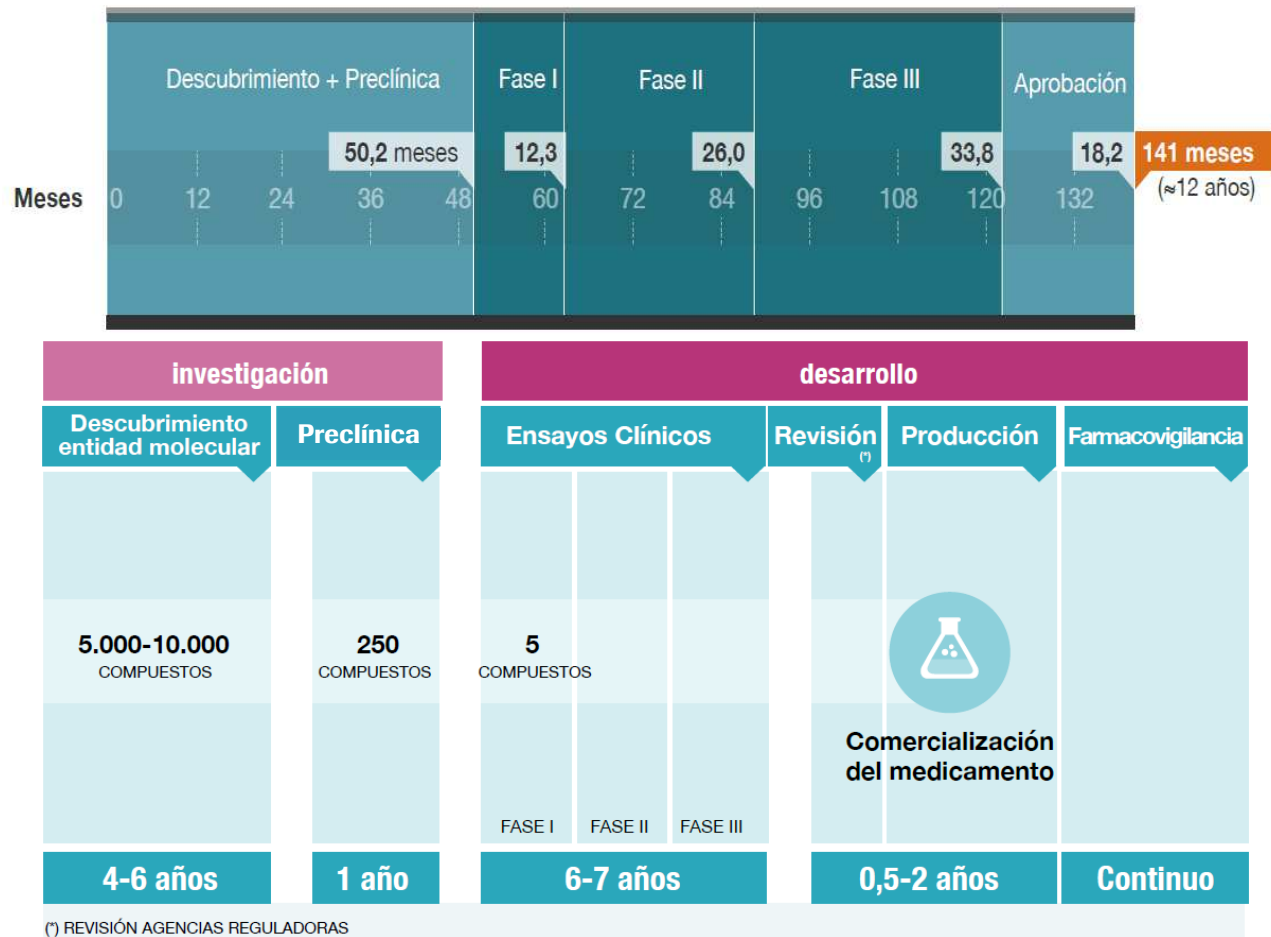
1 *drug*



Infografía Roche

Desarrollo clínico de un fármaco

Duración del proceso



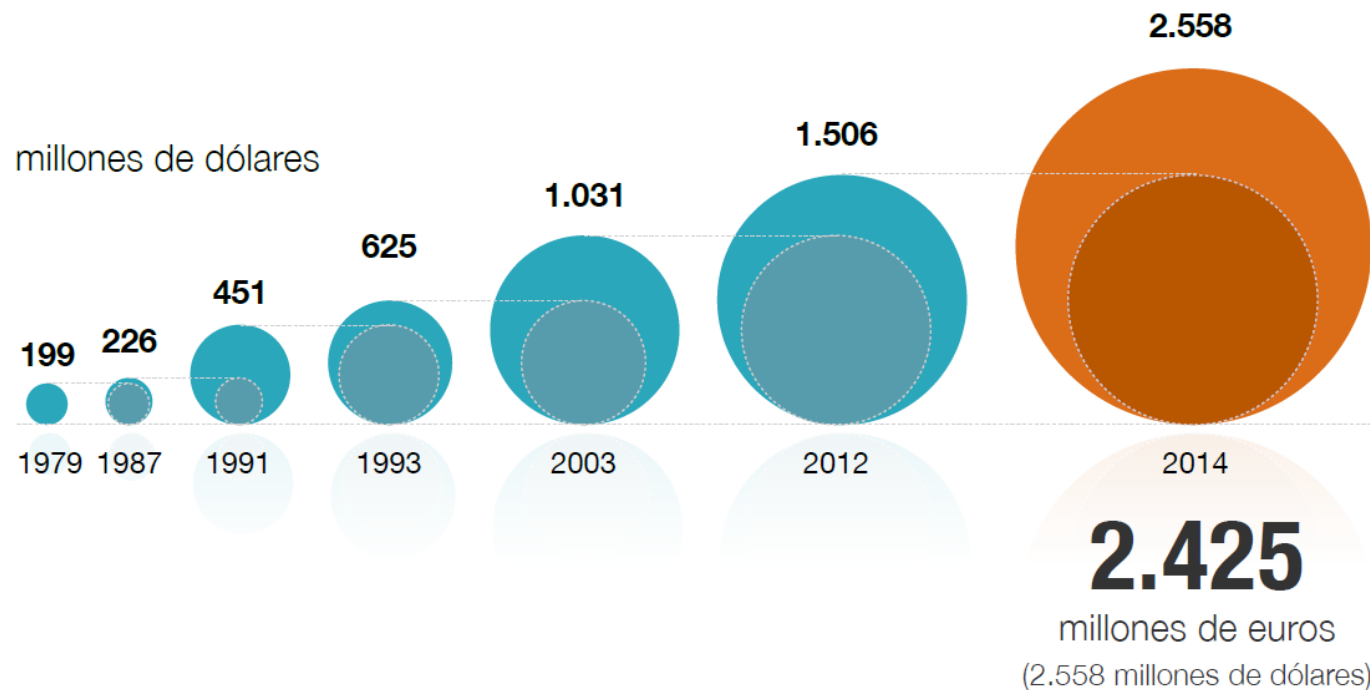
Estos plazos han aumentado notablemente en las últimas décadas.

Datos Farmaindustria

Desarrollo clínico de un fármaco

Inversión en I+D de un nuevo fármaco

En 2014 la investigación y desarrollo de **un nuevo medicamento suponía** un total de **2.425 millones de euros** (2.558 millones de dólares), trece veces más que en 1979



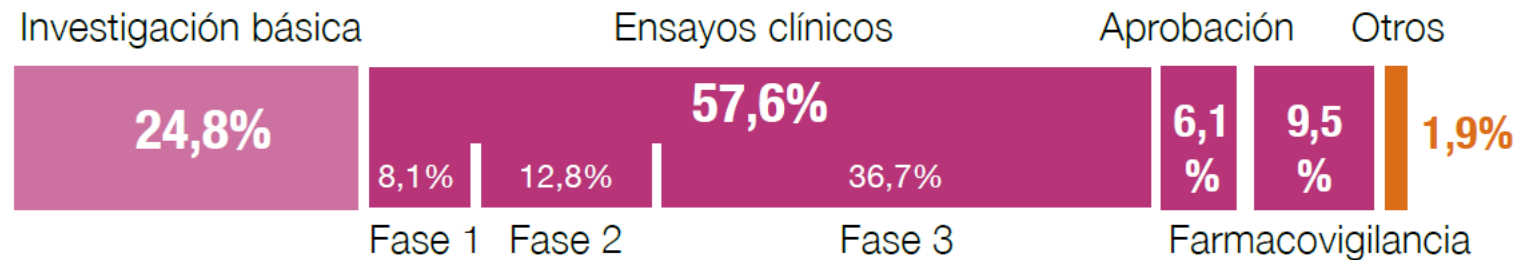
Fuente: Cost of developing a new drug. Tufts Center for the study of drug development

Datos Farmaindustria

Desarrollo clínico de un fármaco

Inversión en desarrollo clínico

Más de la mitad de esta inversión (el 57,6%) se destina al diseño, desarrollo y evaluación de ensayos clínicos de fase 1, 2 y 3.



La industria farmacéutica elabora más del

95%

de los medicamentos disponibles actualmente en el mundo

Datos Farmaindustria

Desarrollo clínico de un fármaco

Resultados

En 2015, de más de 7.262 moléculas en desarrollo, sólo fueron autorizadas 44 nuevas medicinas, lo que refleja una **tasa de éxito de alrededor del 0,6%** en todos los procesos de I+D que emprende la industria farmacéutica



Sólo 1 de cada 5 medicamentos comercializados generan ingresos que superan los costes medios de I+D.

Datos Farmaindustria

Desarrollo clínico de un fármaco

Algunas conclusiones

El desarrollo de un medicamento **es un proceso complejo (cada vez más):**

- Largo
- Caro
- Arriesgado



El **aumento de la tasa de fracasos** se debe a:

- Regulación cada vez más estricta
- Areas de investigación más complicadas
- Y...
 - una medicina afortunadamente cada vez mejor y siempre más exigente
 - y una situación económica cada vez más compleja que necesita ser sostenible

¿Qué se puede hacer?

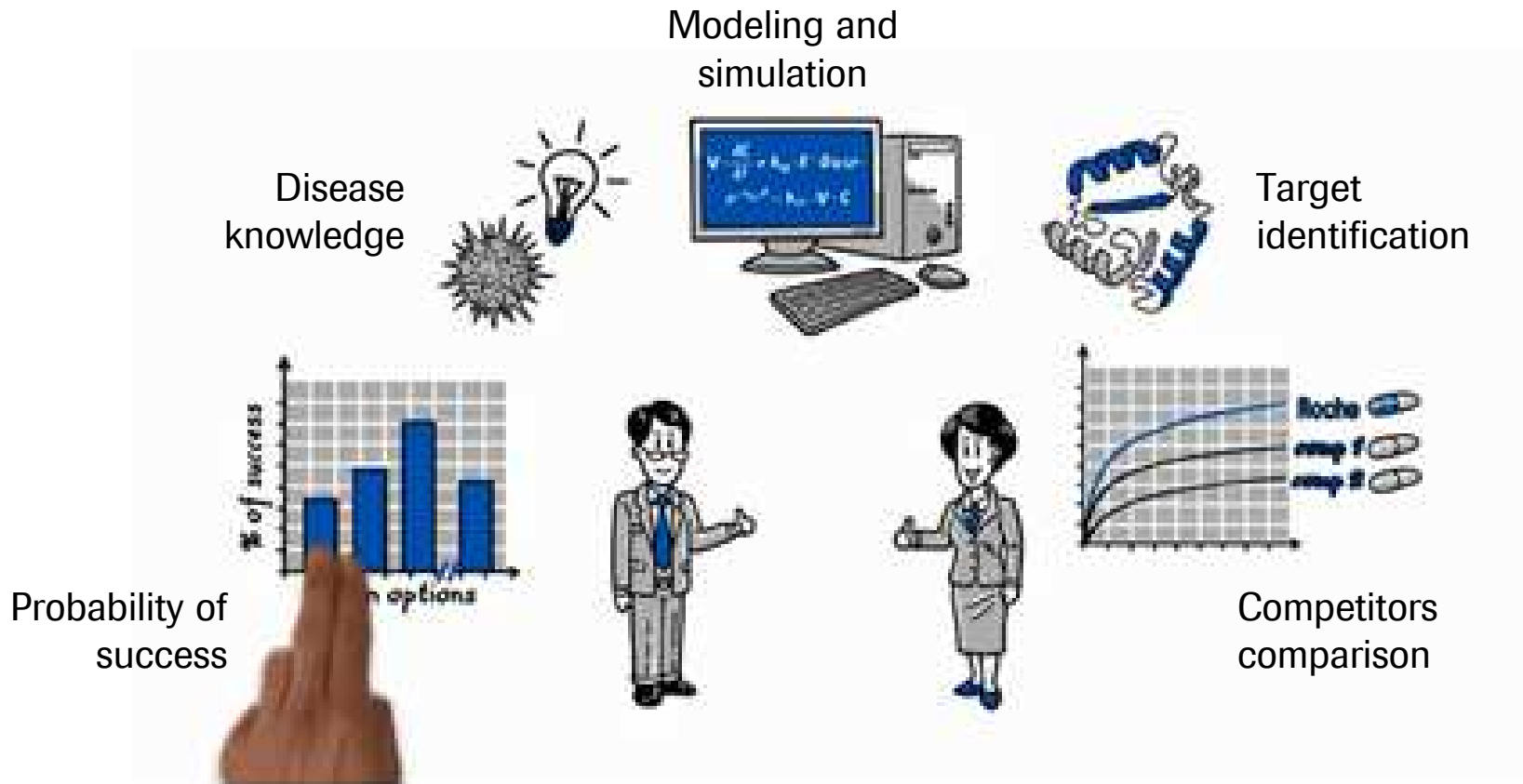
-

-

-

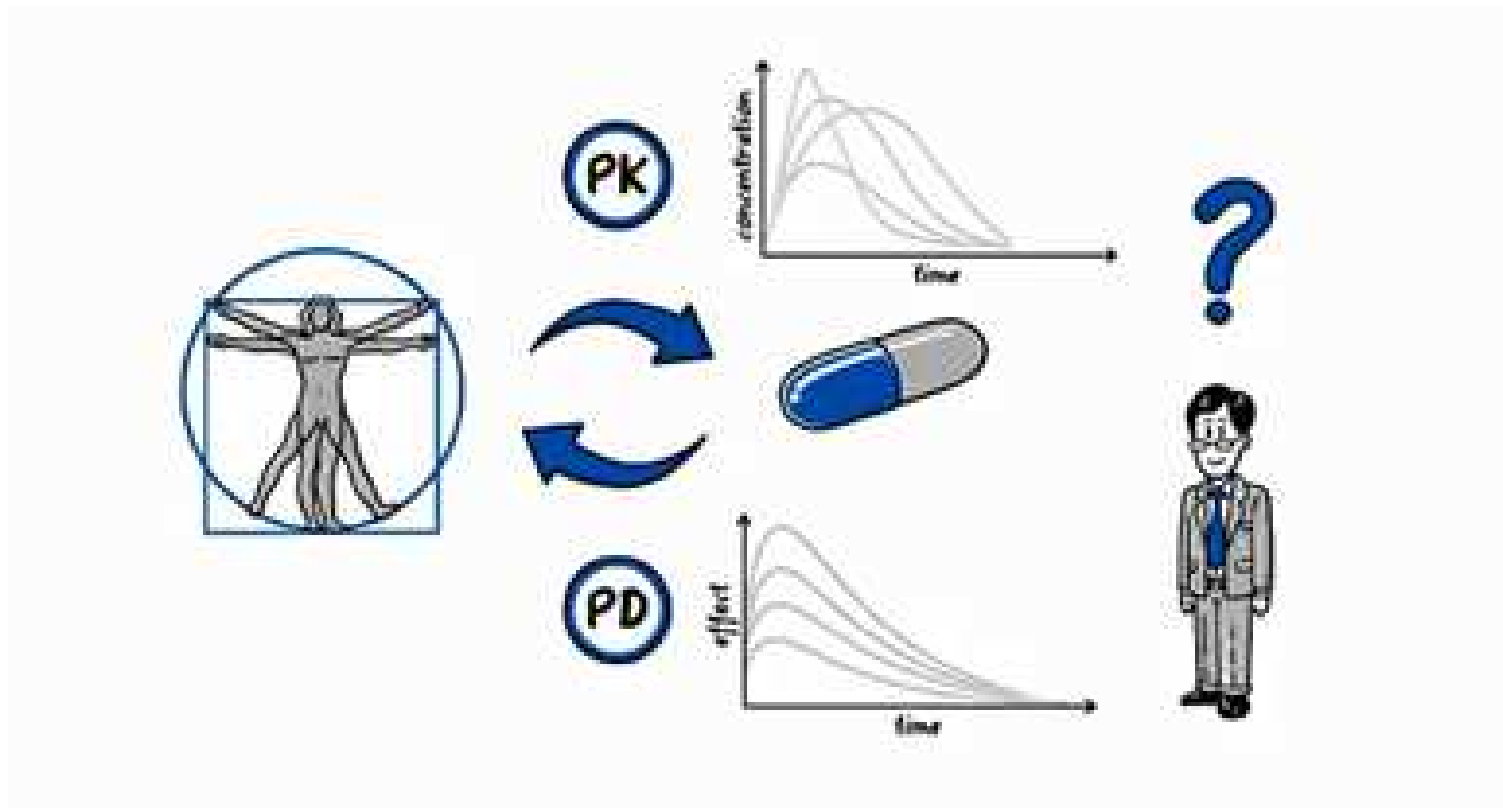
Desarrollo clínico de un fármaco

Beneficio del uso de la simulación y modelización



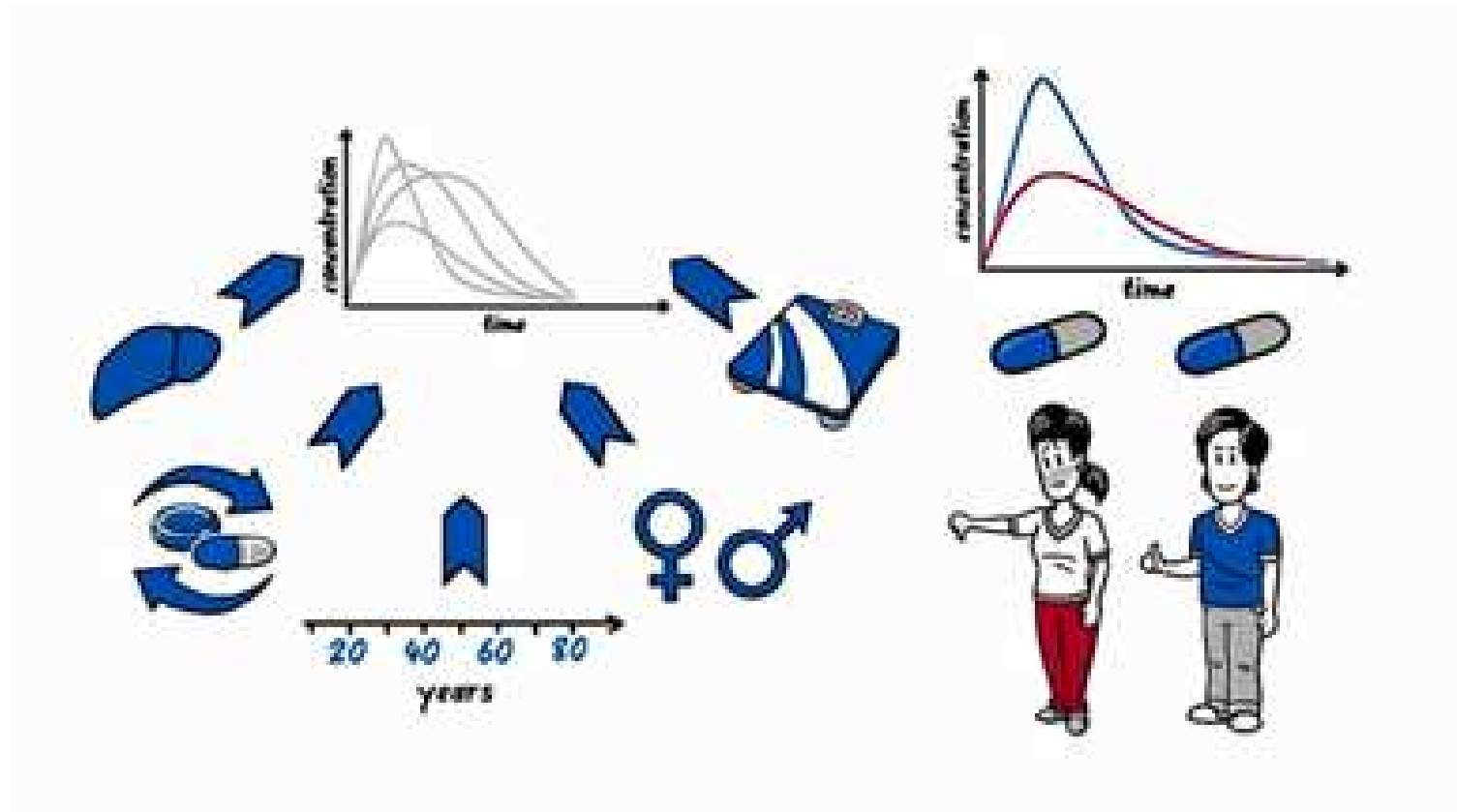
Desarrollo clínico de un fármaco

Respuesta individualizada: PK/PD



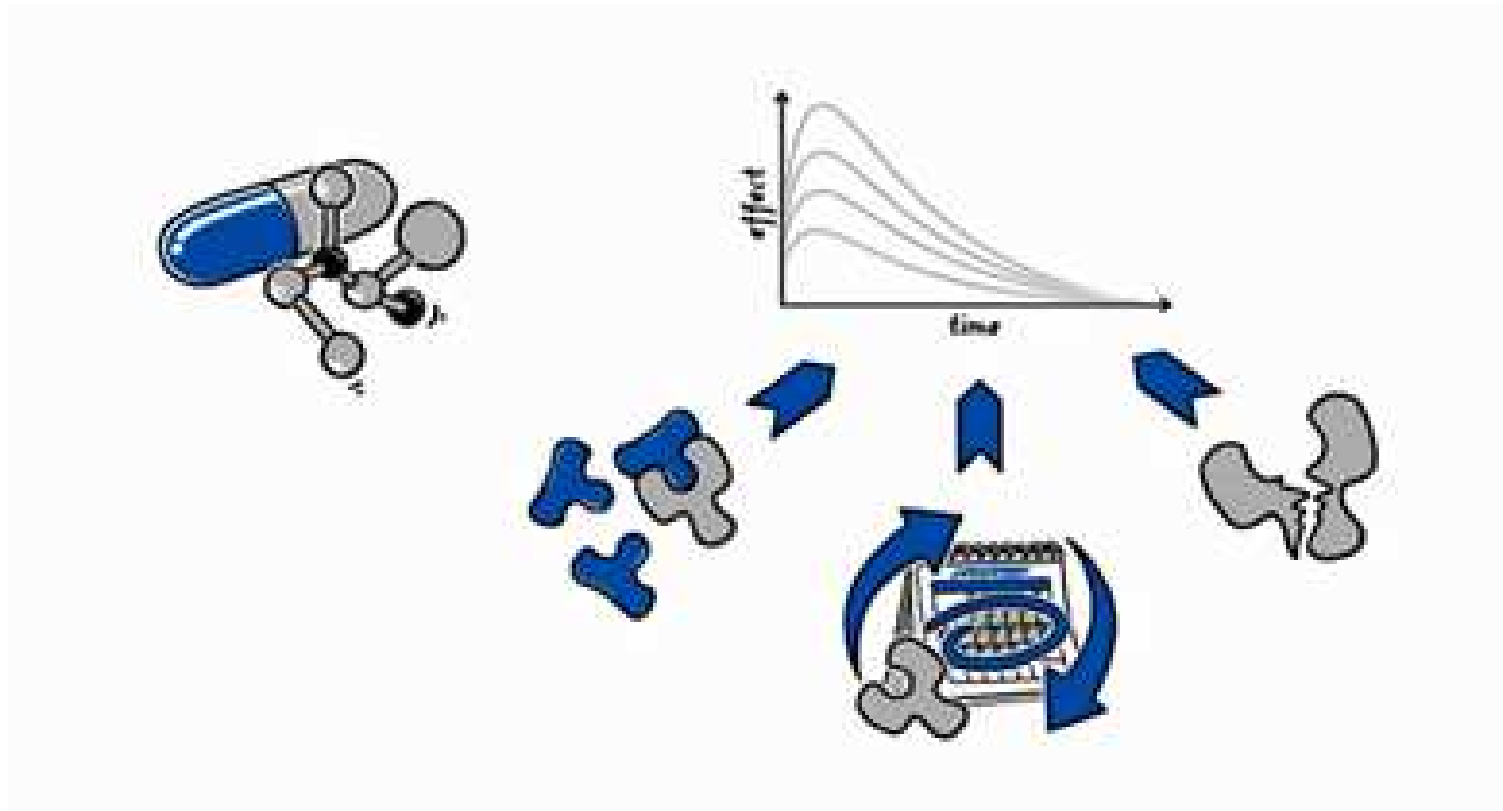
Desarrollo clínico de un fármaco

Respuesta individualizada: condicionantes personales



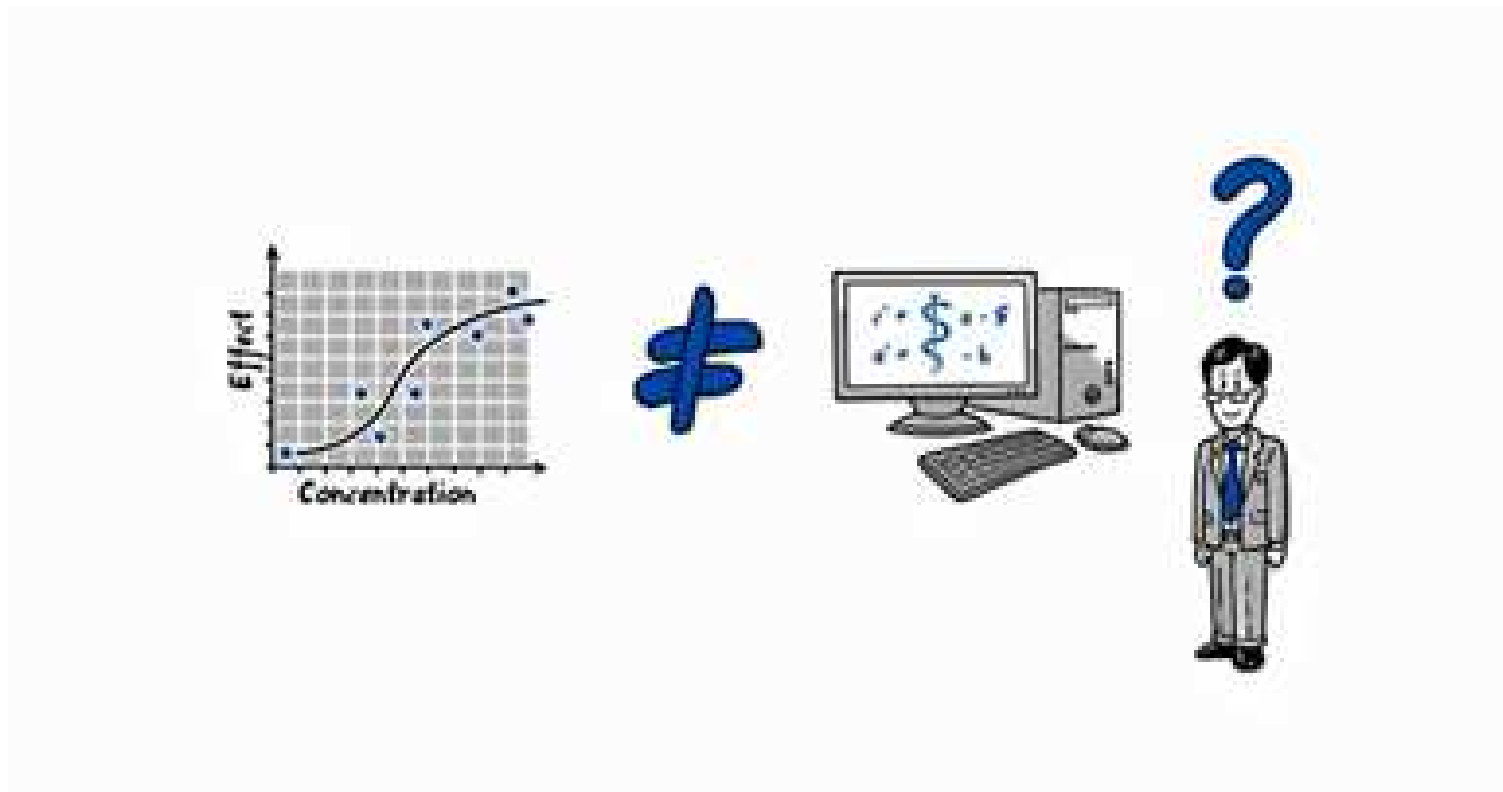
Desarrollo clínico de un fármaco

Respuesta individualizada: condicionantes de la enfermedad



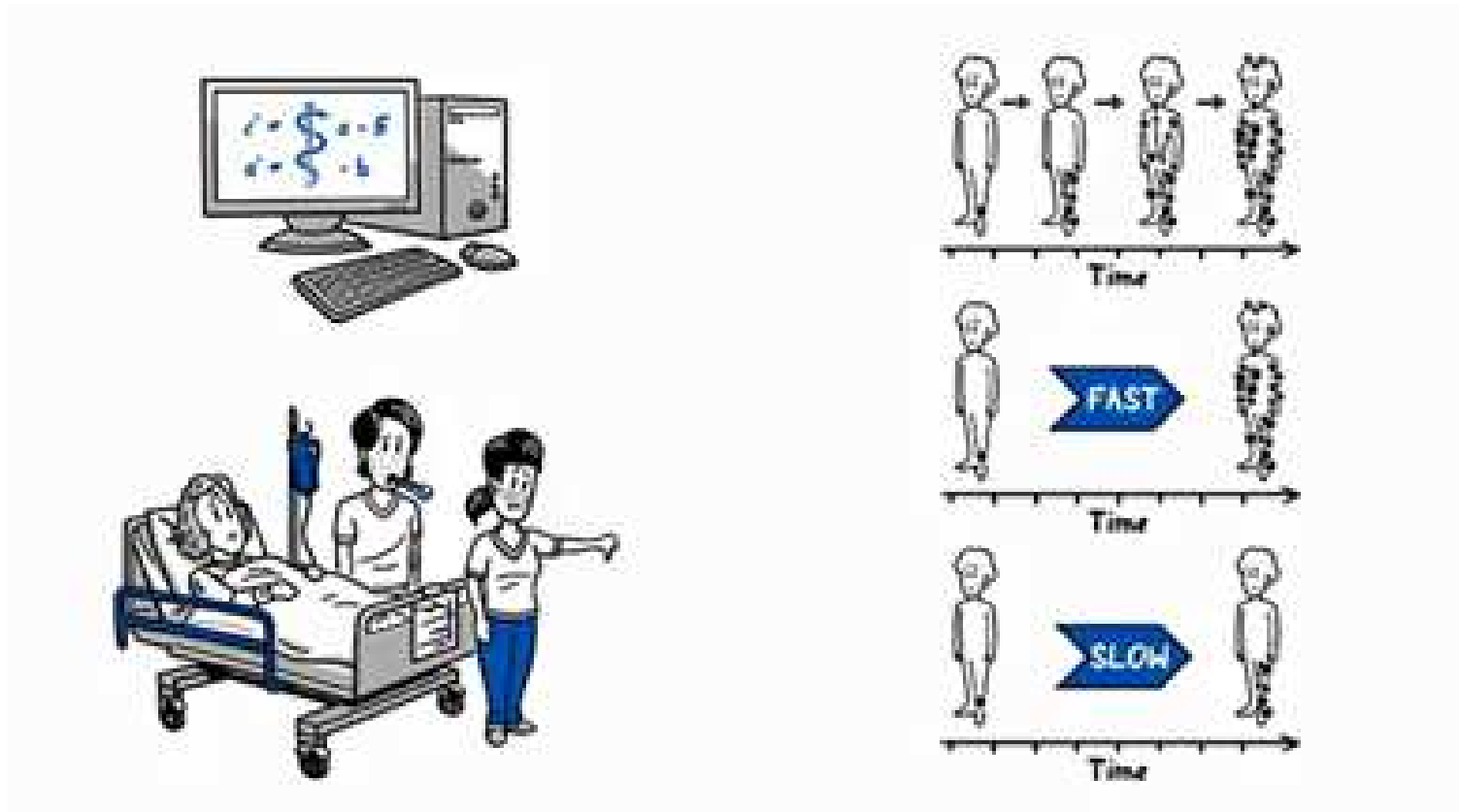
Desarrollo clínico de un fármaco

Respuesta individualizada: la persona y la enfermedad



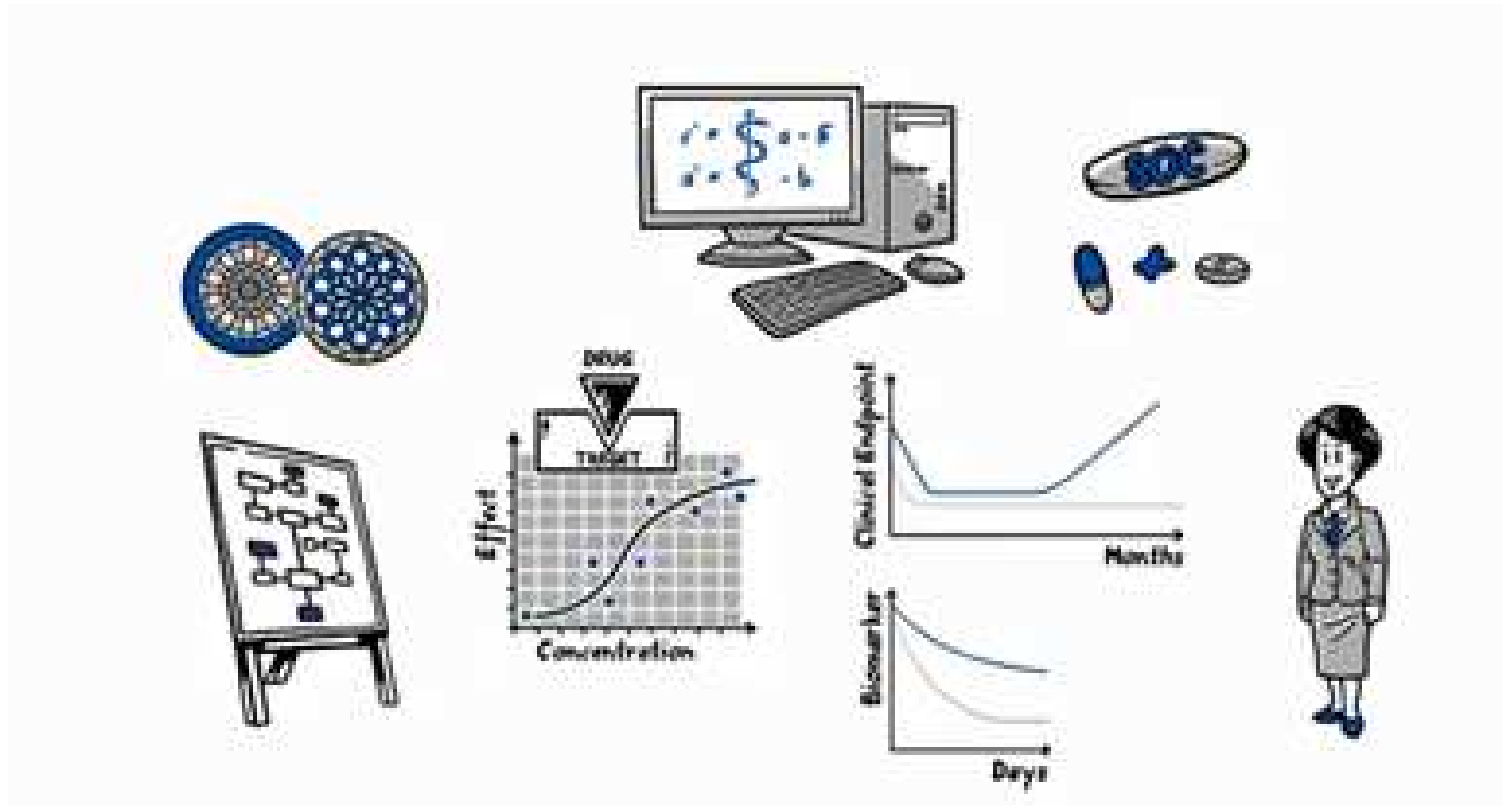
Desarrollo clínico de un fármaco

Respuesta individualizada (ej. cáncer)



Desarrollo clínico de un fármaco

Respuesta individualizada: buscando la solución



Desarrollo clínico de un fármaco

Respetando siempre los principios

- Protección de los sujetos



- Credibilidad de los resultados



- Transparencia



- Regulación



MPP de la teoría a la práctica

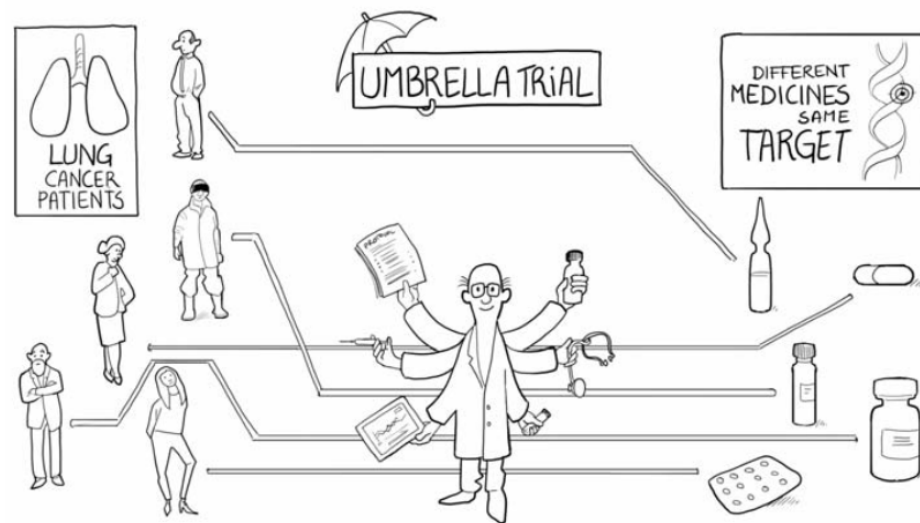
Módulo III: Investigación clínica en MPP

-  **Desarrollo clínico**
-  **Metodología: diseño**
-  **Personalización: biomarcadores, CDx, etc.**
-  **RWD y el futuro**
-  **Formar parte de la MPP**

Diseños innovadores de EECC

Umbrella study

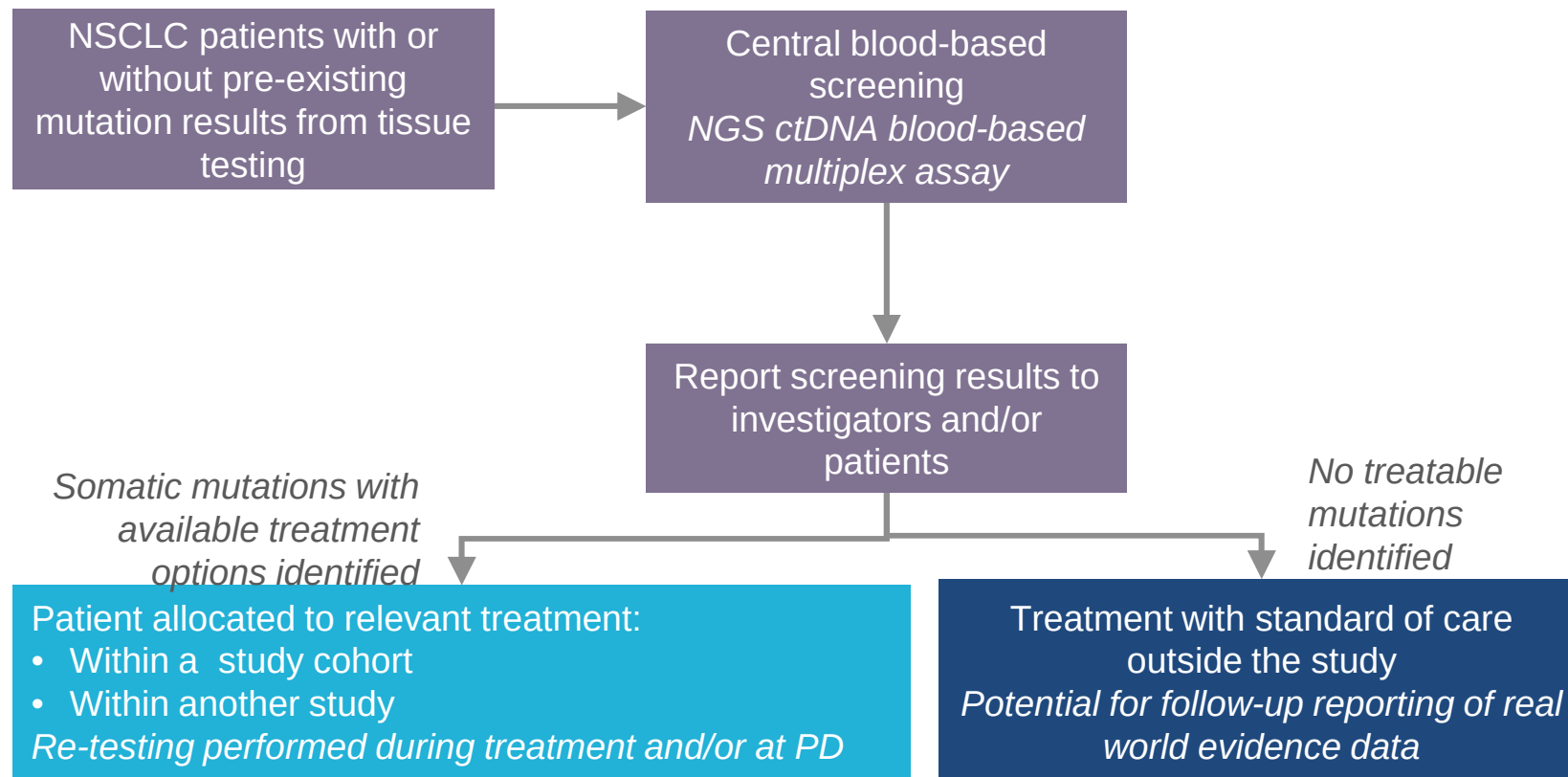
The **umbrella study** is designed to test the **impact of different drugs on different mutations in a single type of cancer** ('under the umbrella of one disease'). Patients are selected based on the genetic mutation most prominent in their tumour and treated with a number of medicines known to target this specific mutation. While umbrella studies can be complicated, they allow researchers to test a number of different medicines in patients with a similar disease; identifying patient subgroups who would most benefit from those medicines tested.



Datos Roche

Diseños innovadores de EECC

Umbrella study, ejemplo

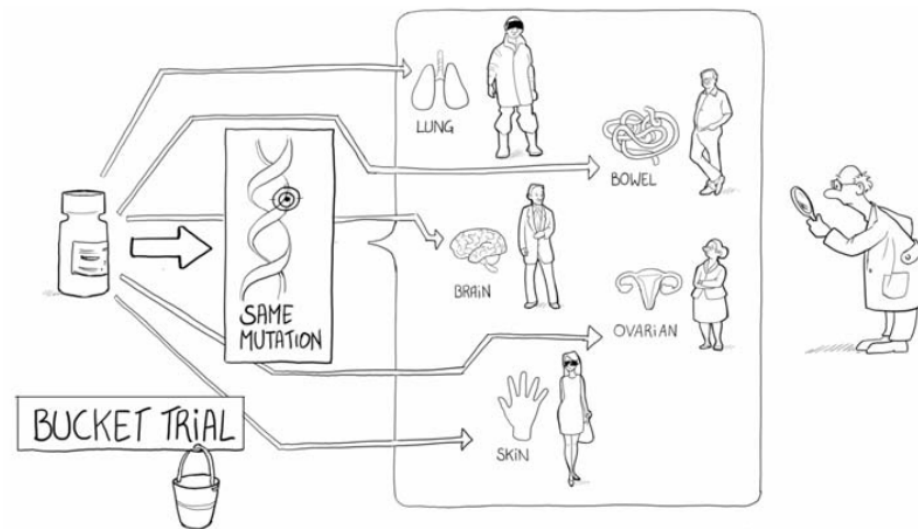


Datos Roche

Diseños innovadores de EECC

Basket study

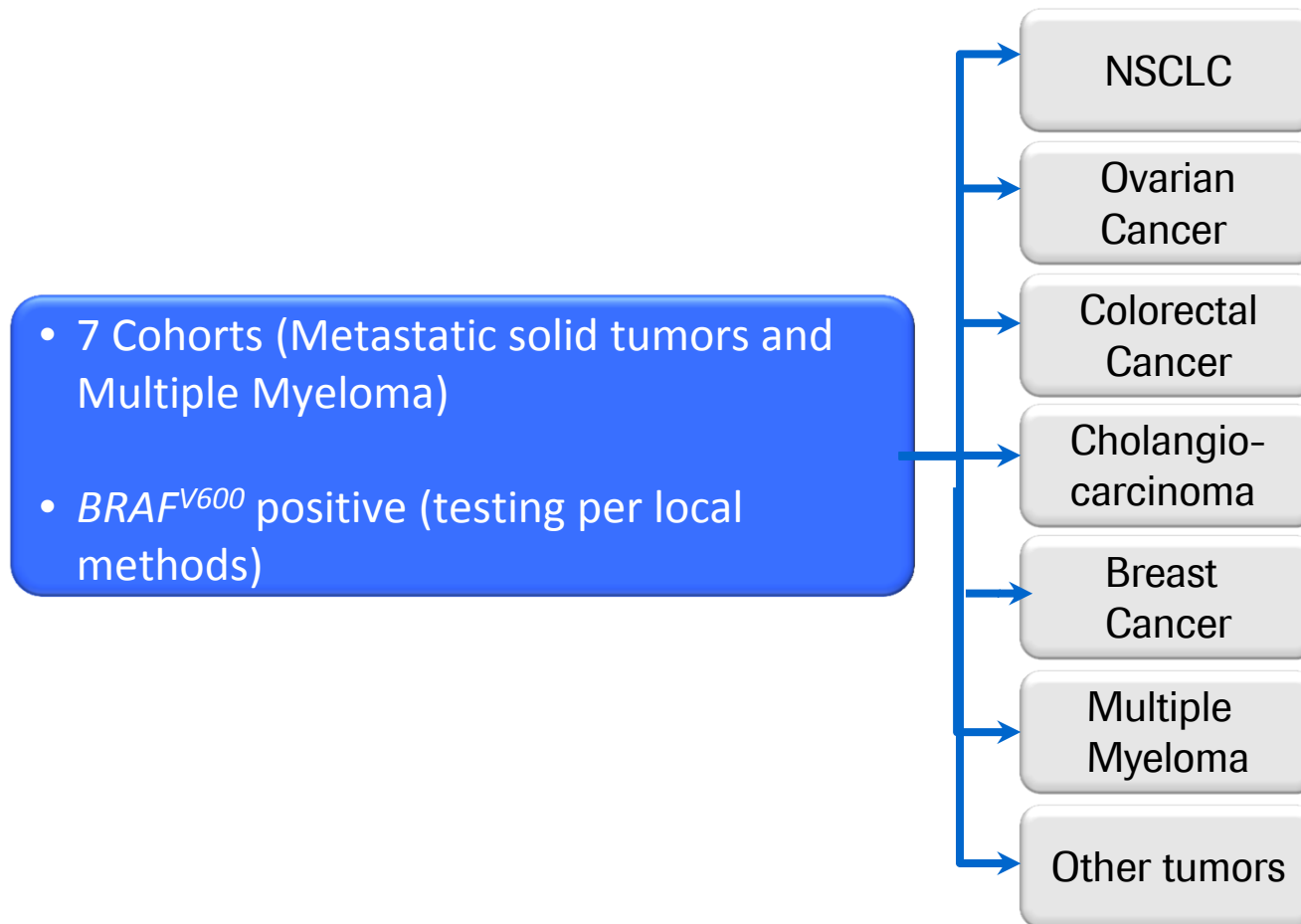
Basket studies test the effect of a single drug or drug combinations on a specific mutation in a variety of cancer types ('baskets'), allowing researchers to analyse each cancer type individually, as well as assess the impact of the drug or drug combinations as a whole. Using this approach, it is possible 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.



Datos Roche

Diseños innovadores de EECC

Basket study, ejemplo

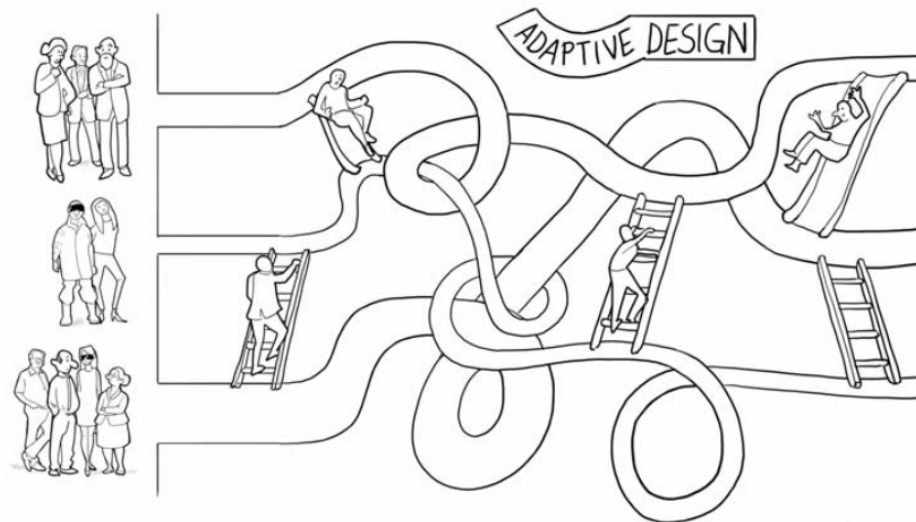


Datos Roche

Diseños innovadores de EECC

Adaptive study

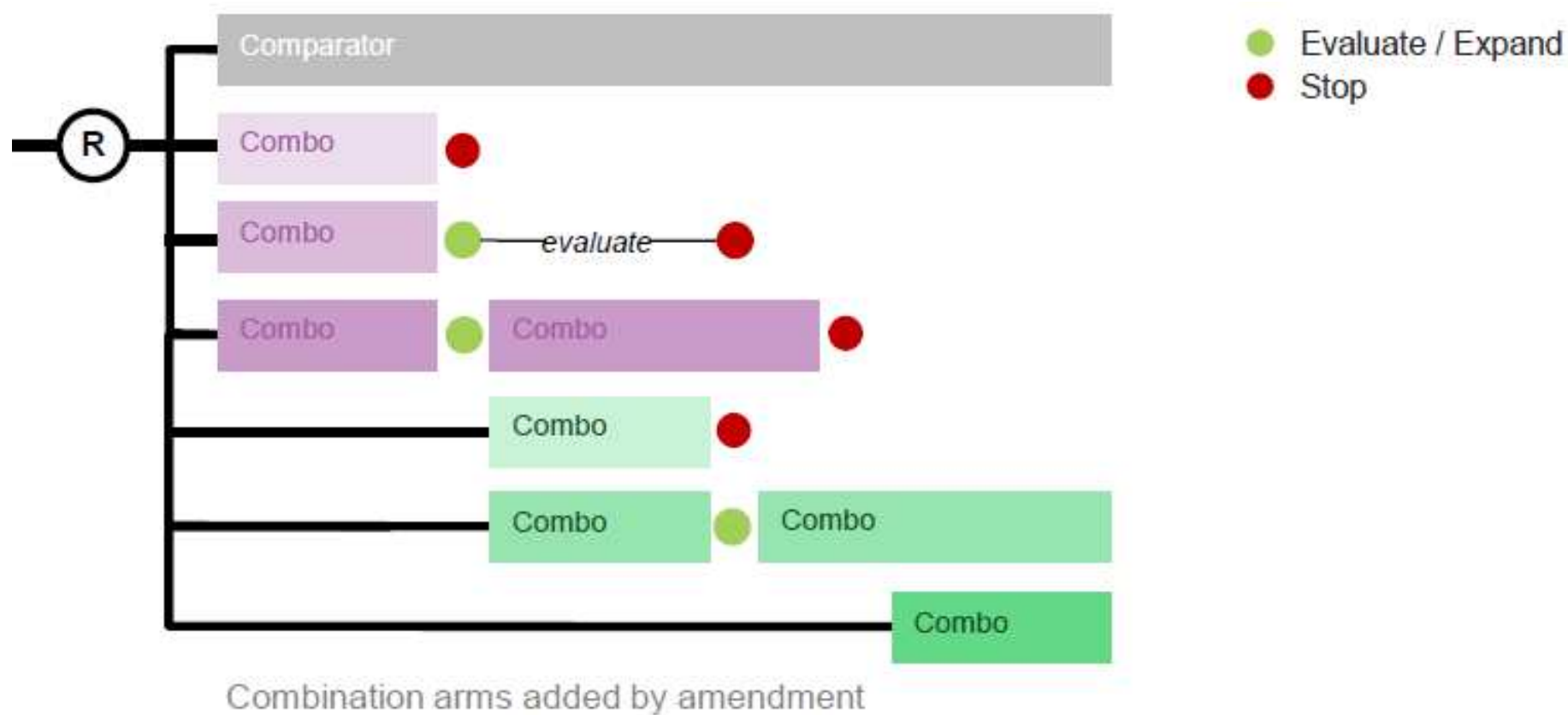
Adaptive study designs also have a role to play in enhancing the clinical trial process. Normal clinical studies have a number of pre-specified treatment arms in which patients receive a pre-determined therapy for a fixed period of time. With an adaptive study design, researchers can see [how patients are responding to treatments whilst the study is running and can alter aspects of the study, such as the compounds being investigated, or add additional cohorts to incorporate the findings of current and future research](#). All of this allows the optimal treatment regimen to be determined quickly and efficiently.



Datos Roche

Diseños innovadores de EECC

Adaptive study, ejemplo



Datos Roche

MPP de la teoría a la práctica

Módulo III: Investigación clínica en MPP

-  **Desarrollo clínico**
-  **Metodología: diseño**
-  **Personalización: biomarcadores, CDx, etc.**
-  **RWD y el futuro**
-  **Formar parte de la MPP**

Biomarcadores

Objetivos

- Develops biomarker strategies for molecules and disease areas **across the drug development lifecycle and in clinical practice**
- Ensures a better **understanding of the disease** to accelerate the development of personalized therapies and diagnostics
- Drives translational research to explain drug **resistance and escapes**
- Informs the **choice of drug combinations and indication selection**
- Identify and develop **markers as early surrogates** of clinical outcomes as well as early detection of disease
- Drives the **personalization of health care (PHC)**
- Develops comprehensive **diagnostics to profile and monitor patients** such that therapeutics regimens may be individually tailored
- Enables more **effective and efficient R&D**



Companion Diagnostics (CDx)

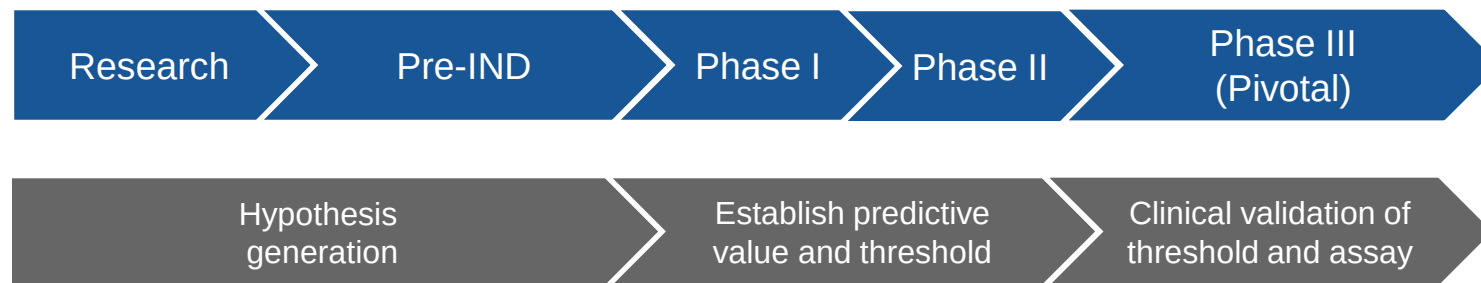
Definición (FDA)

- A companion diagnostic is a medical device, often an in vitro device, which provides **information that is essential for the safe and effective use of a corresponding drug or biological product**. The test helps a health care professional determine whether a particular therapeutic product's benefits to patients will outweigh any potential serious side effects or risks
- Companion diagnostics can:
 - **identify patients who are most likely to benefit** from a particular therapeutic product;
 - **identify patients likely to be at increased risk** for serious side effects as a result of treatment with a particular therapeutic product; or
 - **monitor response to treatment** with a particular therapeutic product for the purpose of adjusting treatment to achieve improved safety or effectiveness.
- FDA issued **“Guidance for Industry: In Vitro CDx Devices”** and **“Principles for Codevelopment of an In Vitro CDx Device with a therapeutic product”**

Companion Diagnostics (CDx)

Co-desarrollo diagnóstico y fármaco

The companion **diagnostic device development** would occur **in parallel** to the **drug development**

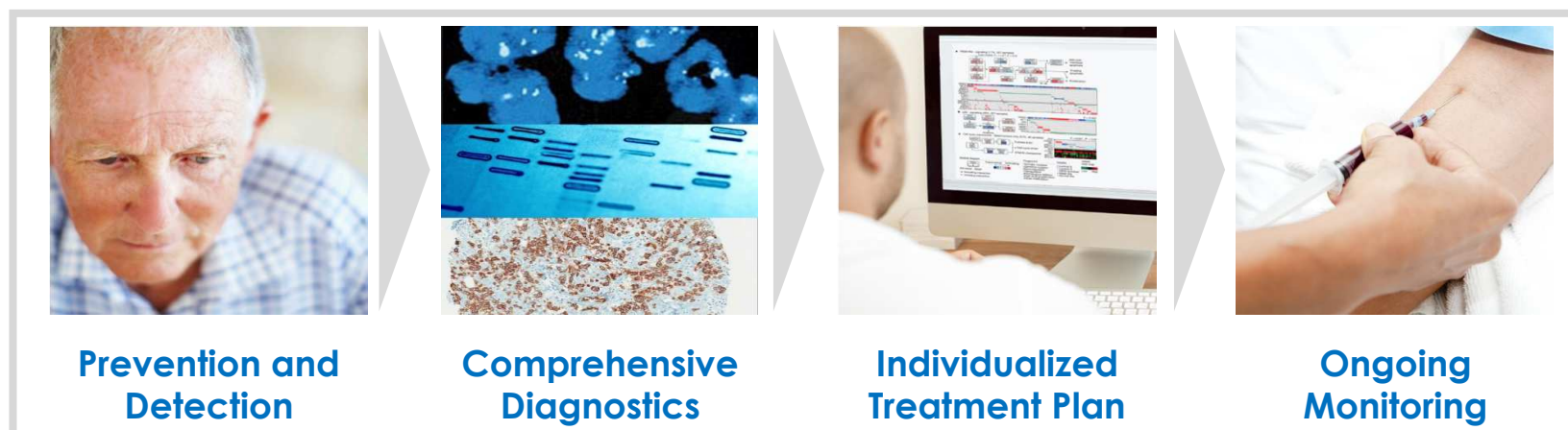


- The Investigation Use Only (IUO) [design locked] companion diagnostic device used as the clinical trial assay > Final CDx device available for prospective testing in pivotal Rx trial
- Drug and companion diagnostic device submitted for regulatory review and approval at the same time

Companion Diagnostics (CDx)

Co-desarrollo diagnóstico y fármaco

Type	Intended use
Predictive	Identification of responders / non-responders to particular drug
Predictive	Identification of patients at risk for adverse events
Monitoring	Monitor response to treatment for purpose of adjusting treatment
Prognostic	Identify subgroup of patients with poor prognosis , likely to benefit from particular drug
Dosing	Individualise dosing

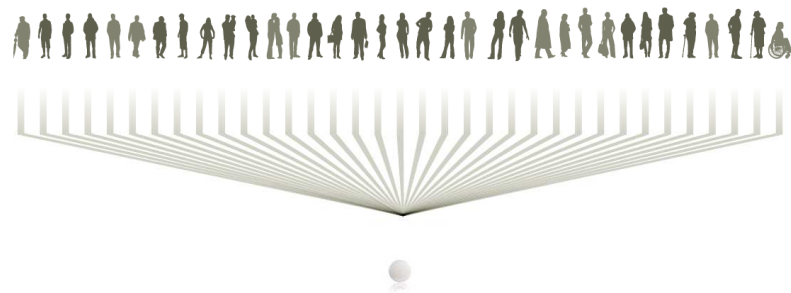


CDx y terapia dirigida

CDx permite una verdadera personalización

Terapia estándar

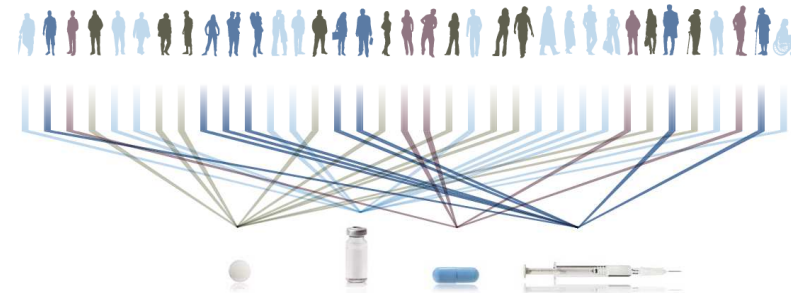
misma enfermedad, igual terapia



One-size-fits-all approach

Medicina personalizada

la terapia correcta para el grupo de pacientes correcto en el momento correcto



Targeted strategy

Personalized Health Care (PHC)

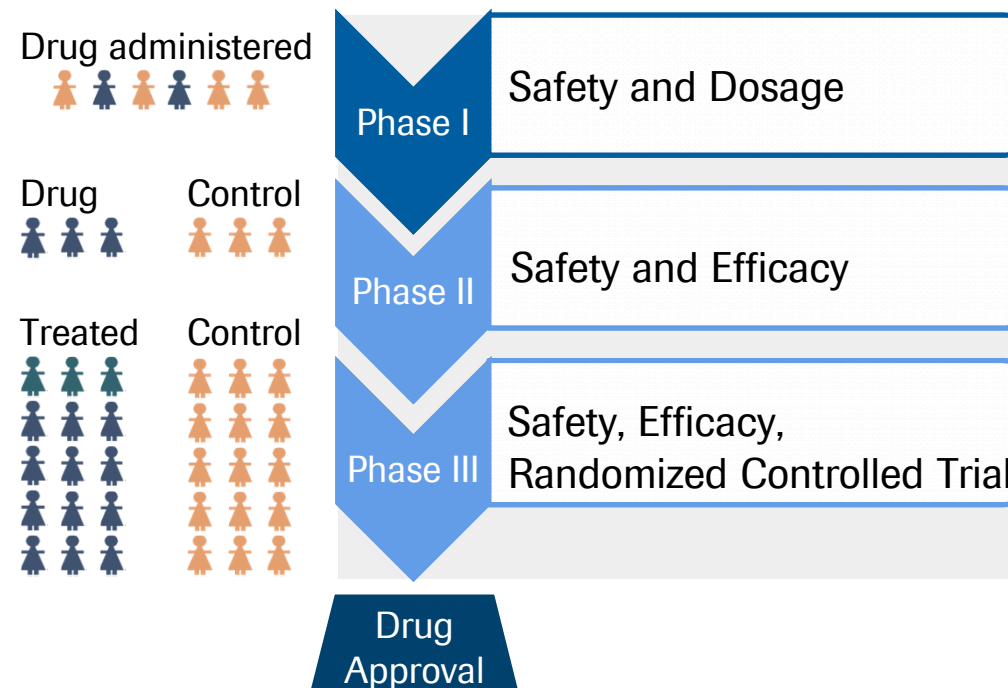
Fusionando desarrollo farmacéutico con diagnóstico



CDx para selección de pacientes en ensayos clínicos (EECC)

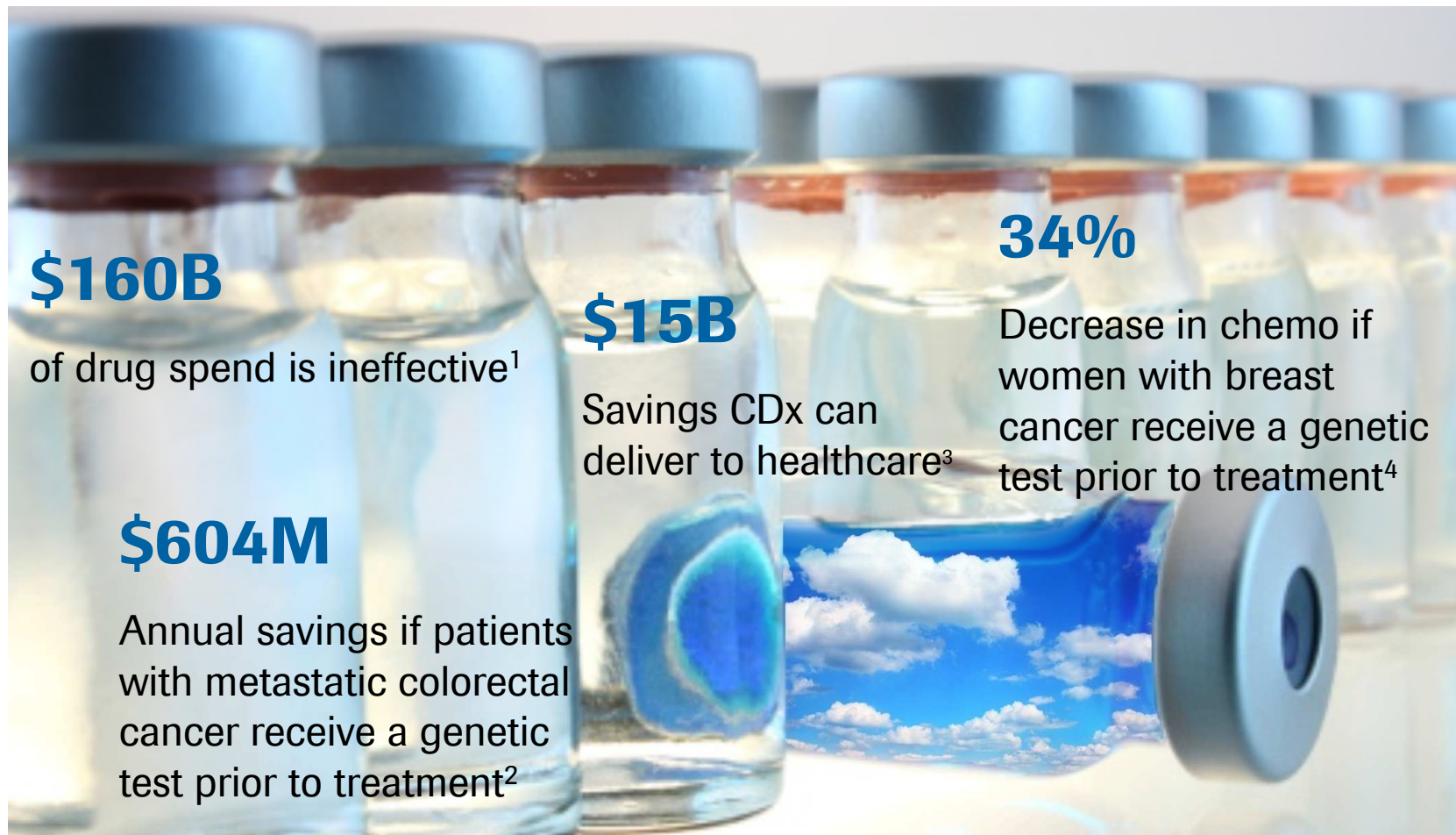
El uso de **CDx para la selección de pacientes en EECC** conduce a un **diseño de EECC más efectivo**

Incrementa la eficacia general, reduce los efectos secundarios y mejora los resultados de los EECC



CDx aporta un valor real

Ayuda a reducir costes y mejorar resultados



1: The Case for Personalized Medicine, 3rd Edition The Personalized Medicine Coalition (Oct 2011)

2: Shankaran V. Gastrointestinal Cancers Symposium. January 2009.

(<http://www.medscape.com/viewarticle/586946>)

3: Genomic Health. Economic Validity..

4: Crizotinib v Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer Alice T. Shaw, et al. N Engl J Med 2013; 368:2385-2394 [June 20, 2013](#) DOI: 10.1056/NEJMoa1214886

Personalized Health Care (PHC)

Aporta tratamientos mejores, más eficaces y seguros

- To better understand disease diversity or subtypes
- To identify the differences between patients
- To identify the best drug targets
- To improve the quality and efficiency of R&D results
- To provide biomarkers and diagnostic tests



Optimising patient care

Making development of new tests and drugs more efficient

Valor de la Medicina Personalizada (PHC)

Beneficio para médicos, pacientes y sociedad



PHC 2.0 – Personalización y precisión

Enfocada en el perfil molecular

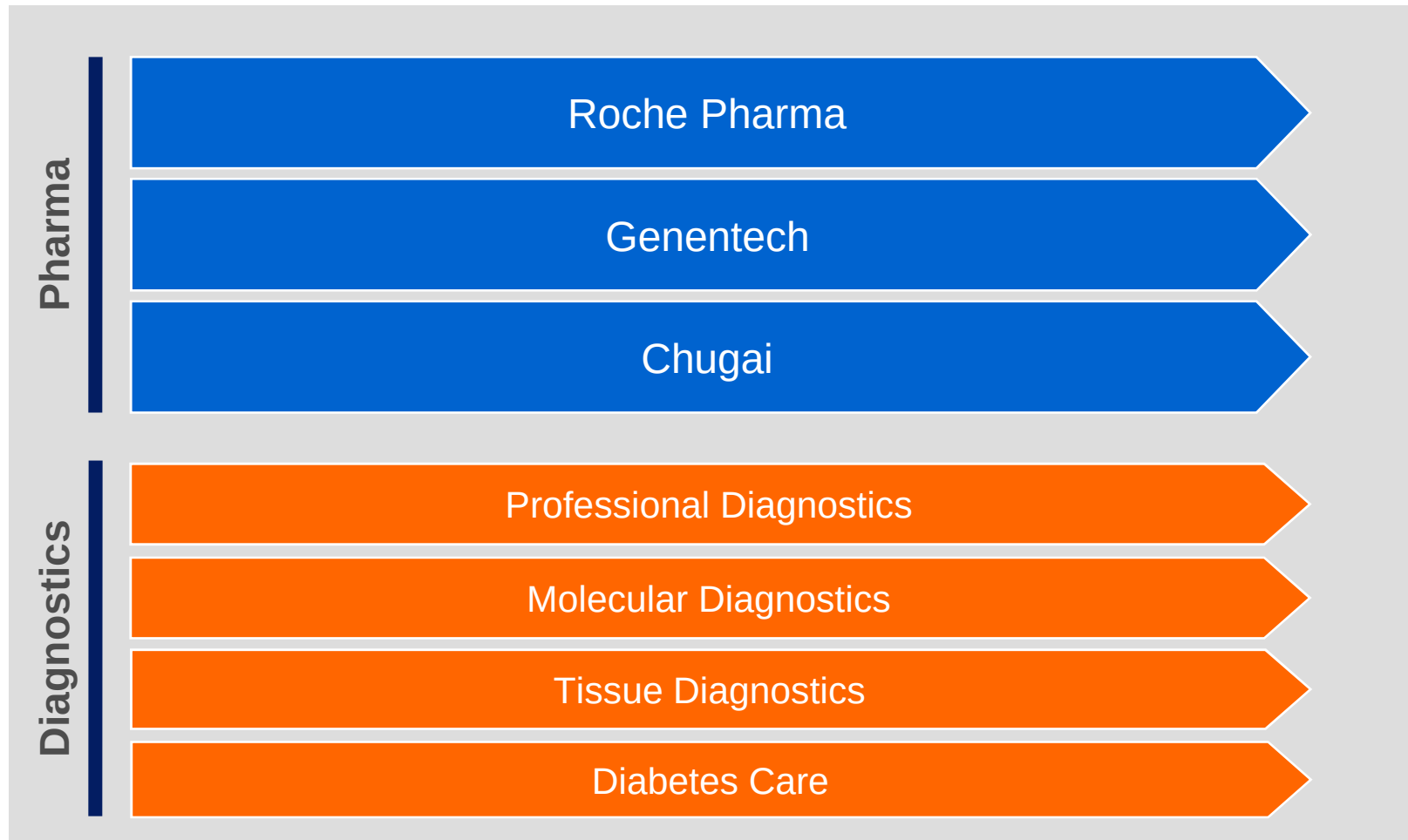
Los avances en ciencia y tecnología cambiarán cómo los fármacos se desarrollan, reembolsan y comercializan

	Yesterday	Today	Tomorrow (~10 years)
	Pre-PHC 1.0: One drug for all	PHC 1.0: One patient group, one biomarker, one drug	PHC 2.0: One patient, one tumor profile, more options
Drug discovery	 Disease-based	 Biomarker-driven, targeted	 Molecular profile-driven with tools using comprehensive Dx and RWD
Clinical Development	Large RCTs	Large pivotal RCTs with some biomarker subgroups	Adaptive trials and smaller RCTs utilizing RWD and molecular profiles, dynamic SOC ¹
Regulatory Filing	Pivotal trials required for approval and extensions / Broad indication-based labels	Pivotal trials required / narrower indication-based labels with rare updates	Conditional approvals / dynamic profile-based labels
Reimbursement	Cost-based payment for units of therapeutics	Cost / value-based payment for therapeutics with some with innovative pricing	Outcomes-focused personalized payment models for an integrative product offering (e.g., + Dx, data, VAS ²)
Treatment Selection/Monitoring	HCPs as main decision-makers	HCPs and increasingly payers	HCP, payers and beyond, incl. patients, pathologists, etc.

1 Standard of care 2 Value-added services

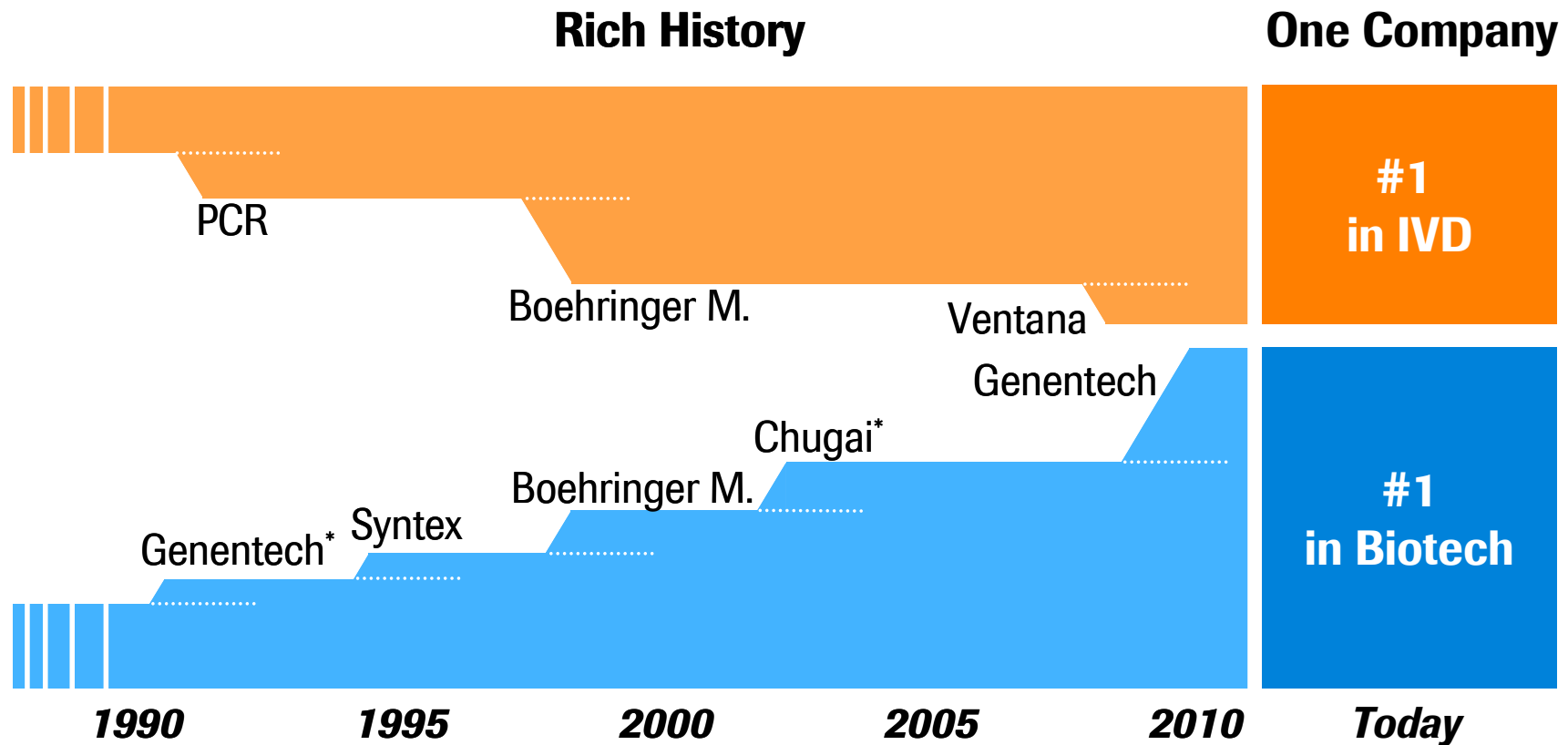
Grupo Roche, modelo de innovación

Los pilares del modelo de innovación



Grupo Roche, modelo de innovación

Fortaleciendo los pilares del modelo de innovación

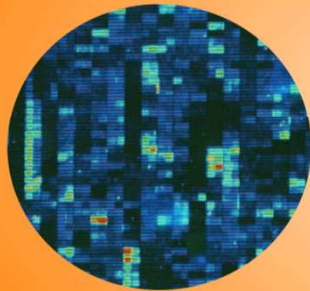


*majority ownership

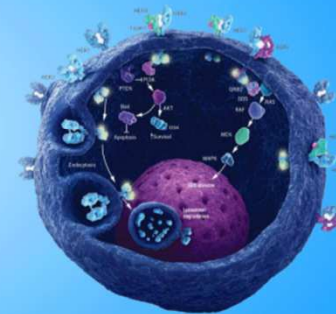
El modelo de innovación de Roche

Sinergias Farma y Diagnóstica en PHC

Diagnostics



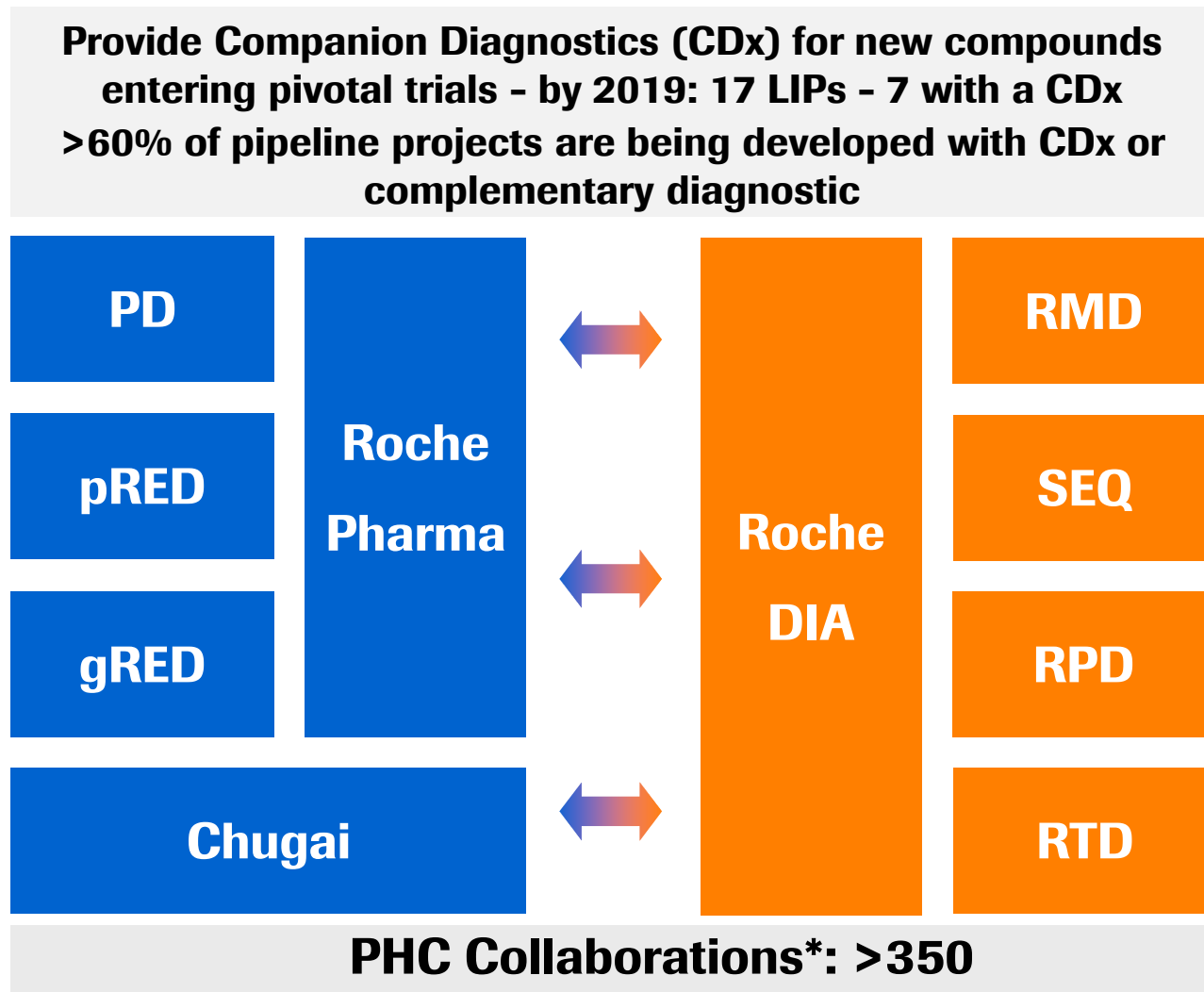
Pharmaceuticals



- Combinación de las fortalezas de Farma y Diagnóstica
- Sinergias en I+D
- Red de alianzas única y global
- Gran posicionamiento para lograr una gran PHC

Grupo Roche: Farma y Diagnóstica

PHC

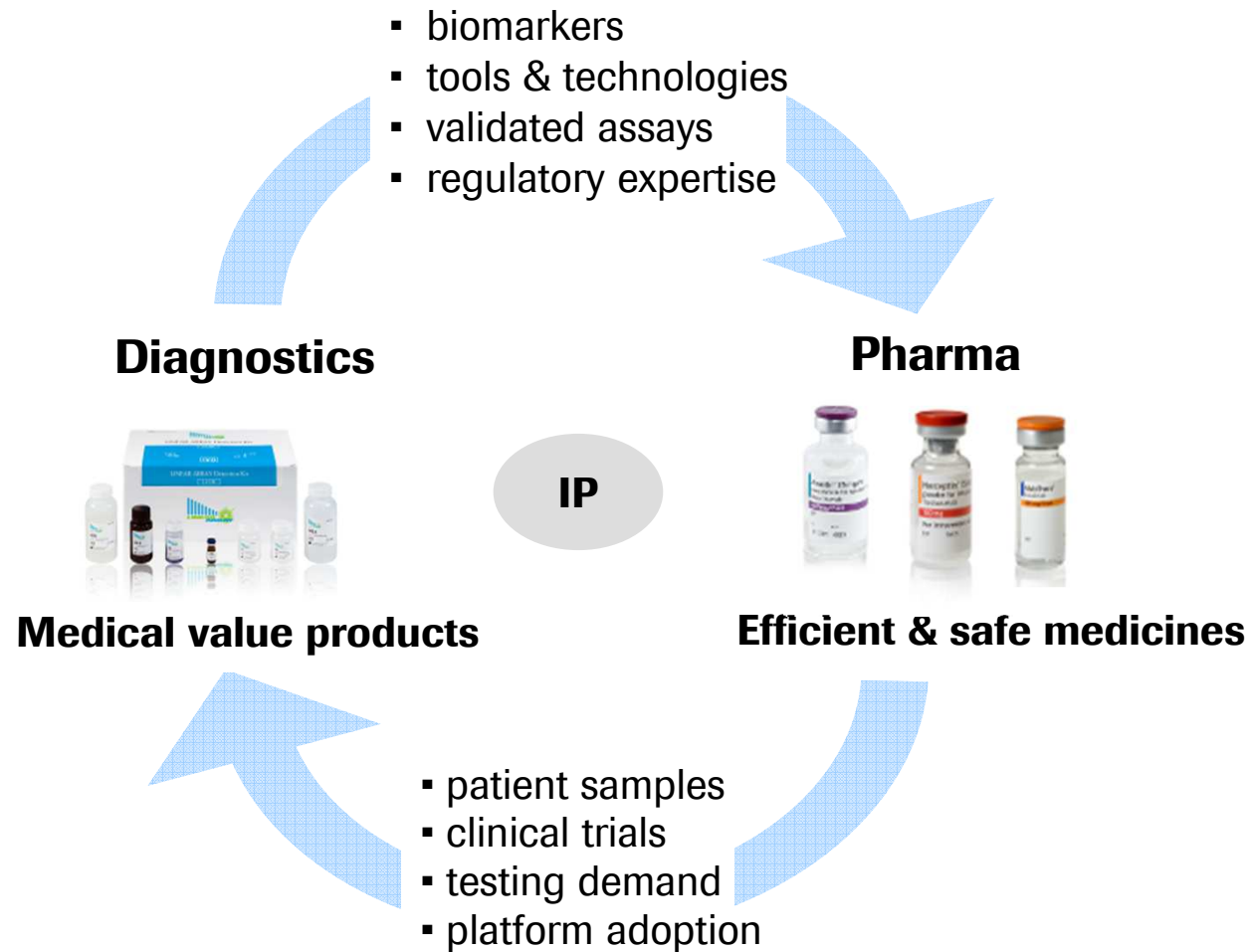


*Collaboration = work-package: a collection of identified activities necessary to achieve a specific overall deliverable

RMD: Ro. Molecular Dia
 SEQ: Sequencing
 RPD: Ro Professional Dia
 RTD: Ro Tissue Dia

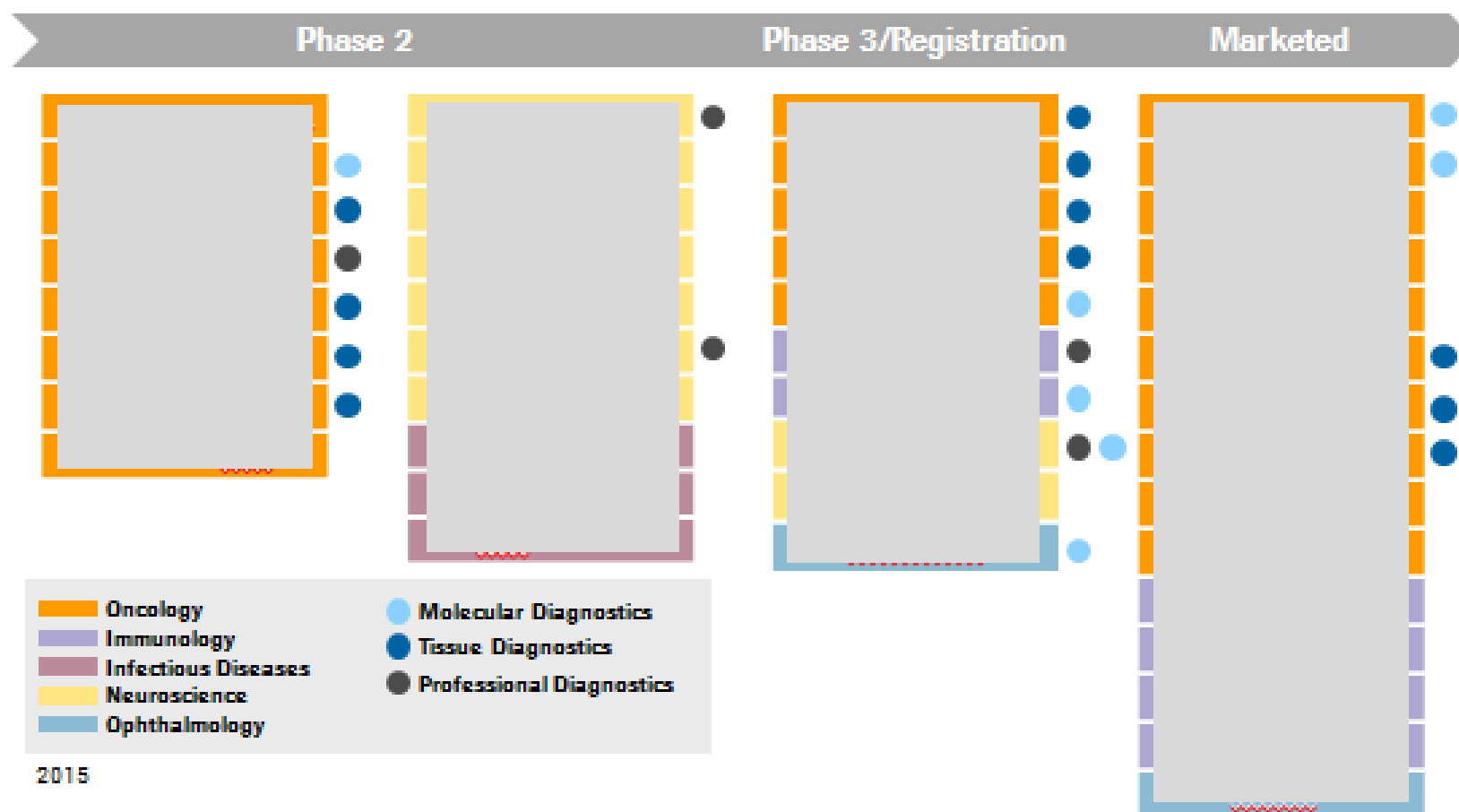
Farma y Diagnóstica

Partners of choice for PHC



Roche Pipeline progressing in PHC

60% de los productos en fase 2 y 3 tienen CDx (PHC)

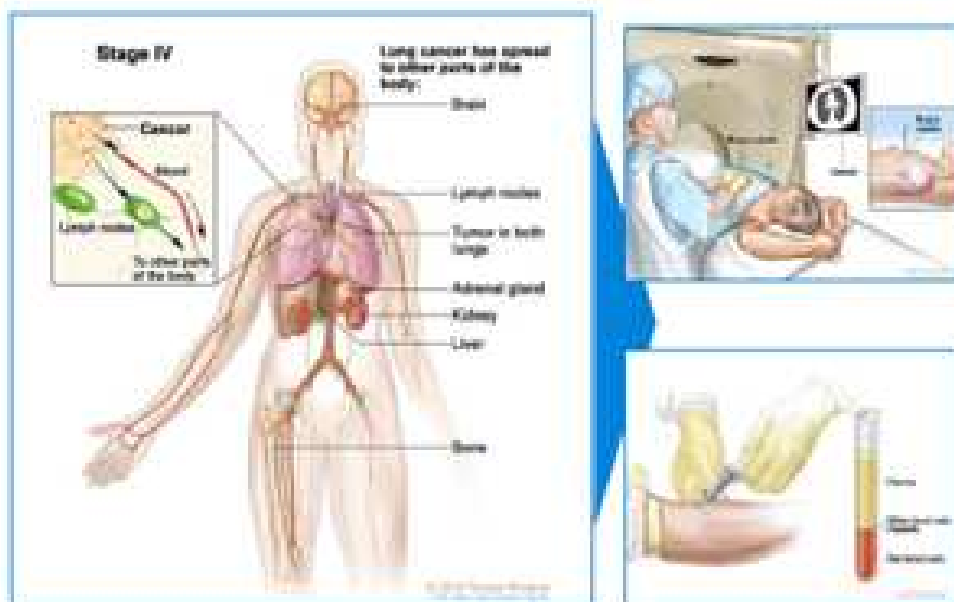


2015

Biopsia líquida

Alternativa al tejido

El uso de la sangre es una alternativa al tejido que permite hacer los tests de manera más fácil, precoz y frecuente



Tissue Biopsy

- Typically small sample size
- Heterogeneity not reflected
- Re-biopsies often not possible
- Time, cost, morbidity

Liquid Biopsy

- Serial sampling enabled
- May capture heterogeneity
- Sufficient analyte recovery for NGS and other analyses

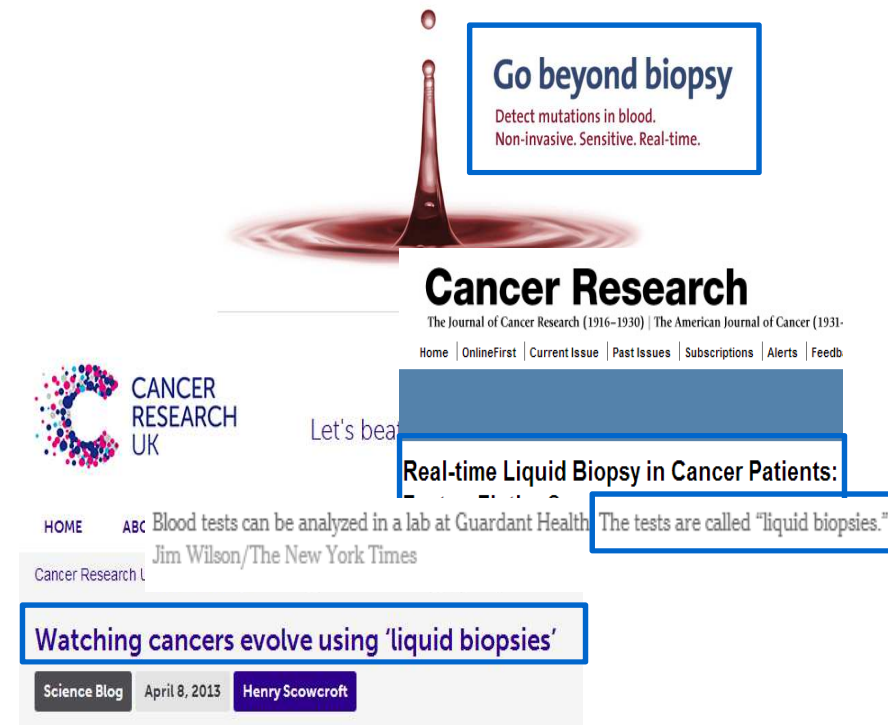
Liquid Biopsy with potential to modify standard of care by enabling resistance monitoring and allowing action before symptoms occur

Biopsia líquida

El siguiente foco ante los retos del tejido

Retos de la biopsia tisular:

- **Población** no adecuada para biopsia
- **Complicaciones** clínicas: 18% tasa de acontecimientos adversos
- Proceso de **preservación** tisular
- **Heterogenicidad** tumoral
- Cantidad de **tejido** (distintos cortes)
- **Retrasos** en el testing



***En sangre se reduce el tiempo, preserva la calidad del ADN
y puede ser un surrogado del tejido en pacientes frágiles***

Innovación = secuenciación

Implementación en desarrollo clínico = Avances

Critical for the continued success of new molecules in the clinic:

- Biomarker discovery and validation
- Improved selection of targets
- Comprehensive diagnostics to select the right drug and monitoring for drug resistance in the clinic

Sequencing tumor and germline DNA from every patient in every clinical trial will uniquely connect the genomic data to successful treatments and outcomes



Whole Genome Sequencing (WGS)

Implementación en desarrollo clínico. Rationale

Presidential Commission for the study of Bioethical Issues (US):

“Whole Genome Sequencing promises to provide the means to better understand health and disease processes and to tailor personalized therapies that could bring about cures and otherwise enhance quality of life for individuals and society broadly. As the cost to sequence and entire human genome continues to fall, the potential exists for rapid advances in wellness and healthcare resulting from the new technology. Essential to achieving those advances is the need to share, compare and pool data.”

“Realizing the promise of whole genome sequencing requires widespread public participation and individual willingness to share genomic data and relevant medical information.”

Whole Genome Sequencing (WGS)

Implementación en desarrollo clínico

- En la unidad de **Research and Early Development** ya se estaba realizando alguna recogida de ADN con fines de investigación en 2014
- En **2015 se decide realizar WGS de forma consistente** a todos los pacientes y voluntarios sanos que participen en EECC de fase precoz
- En el piloto de 2015-2017 se realizó en estudios **tanto con voluntarios sanos como con pacientes, tanto de fases 1 como de fase 2, tanto de oncología como de no-oncología y tanto en US como en el resto del mundo**
- La intención es **expandirlo** a todo el desarrollo clínico



Digital Biomarkers (dBM)

Bioinformatics

Critical for the continued success of new molecules in the clinic:

- Capacidades analíticas que ayuden al proceso de toma de decisiones en el portfolio
- Nuevas oportunidades y tecnologías que aumenten la eficiencia del desarrollo clínico
- Complejidad del entorno (desde legal hasta operaciones clínicas)
- Implementación desde fases precoces



Digital Biomarkers (dBM)

Definición

Medición frecuente y móvil/remota de signos clínicamente relevantes usando sensores con tests de monitorización activa y pasiva, para cuantificar y/o predecir resultados en salud y apoyar procesos diagnósticos

Usos habituales

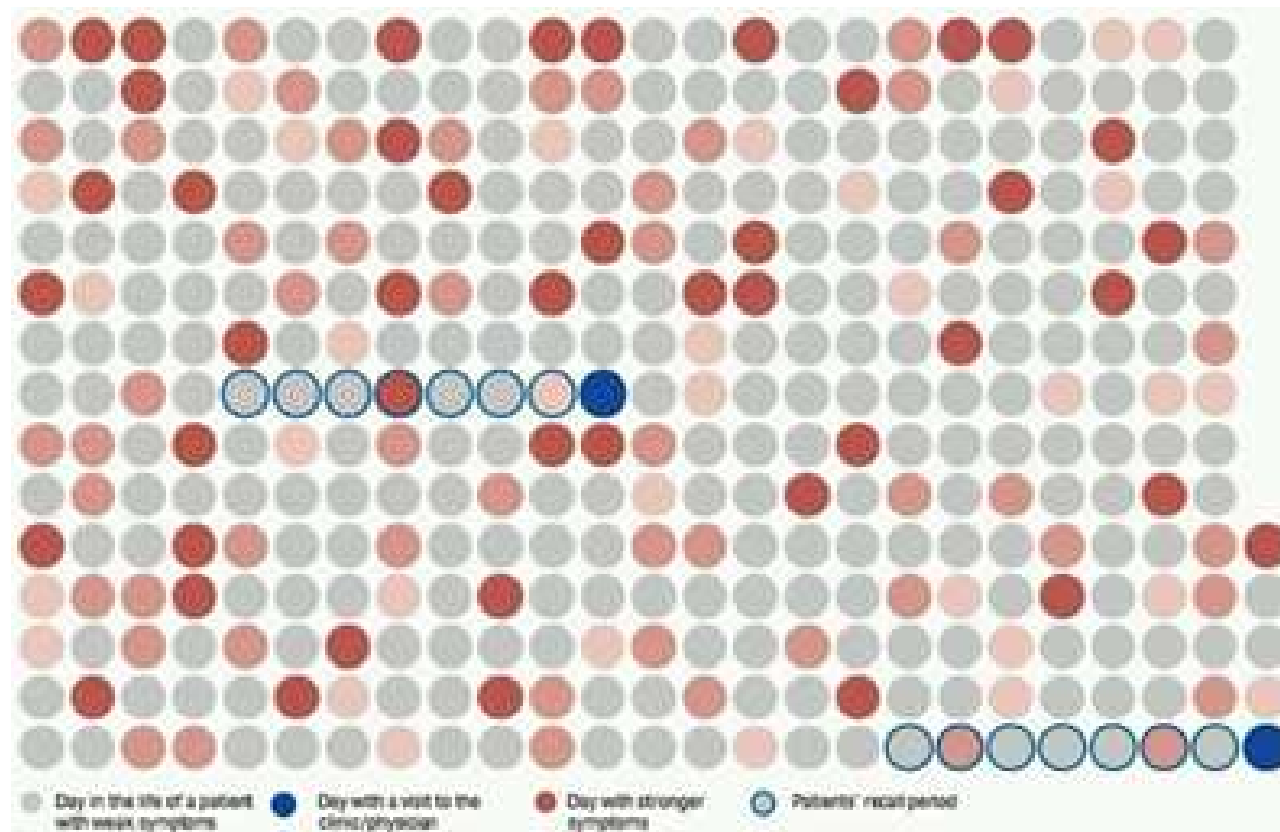
- Identificar a los pacientes adecuados
- Modernizar *endpoints* clínicos
- Entender al paciente individual en sus actividades diarias

Ej.: Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple

Digital Biomarkers (dBM)

Monitorización remota de pacientes

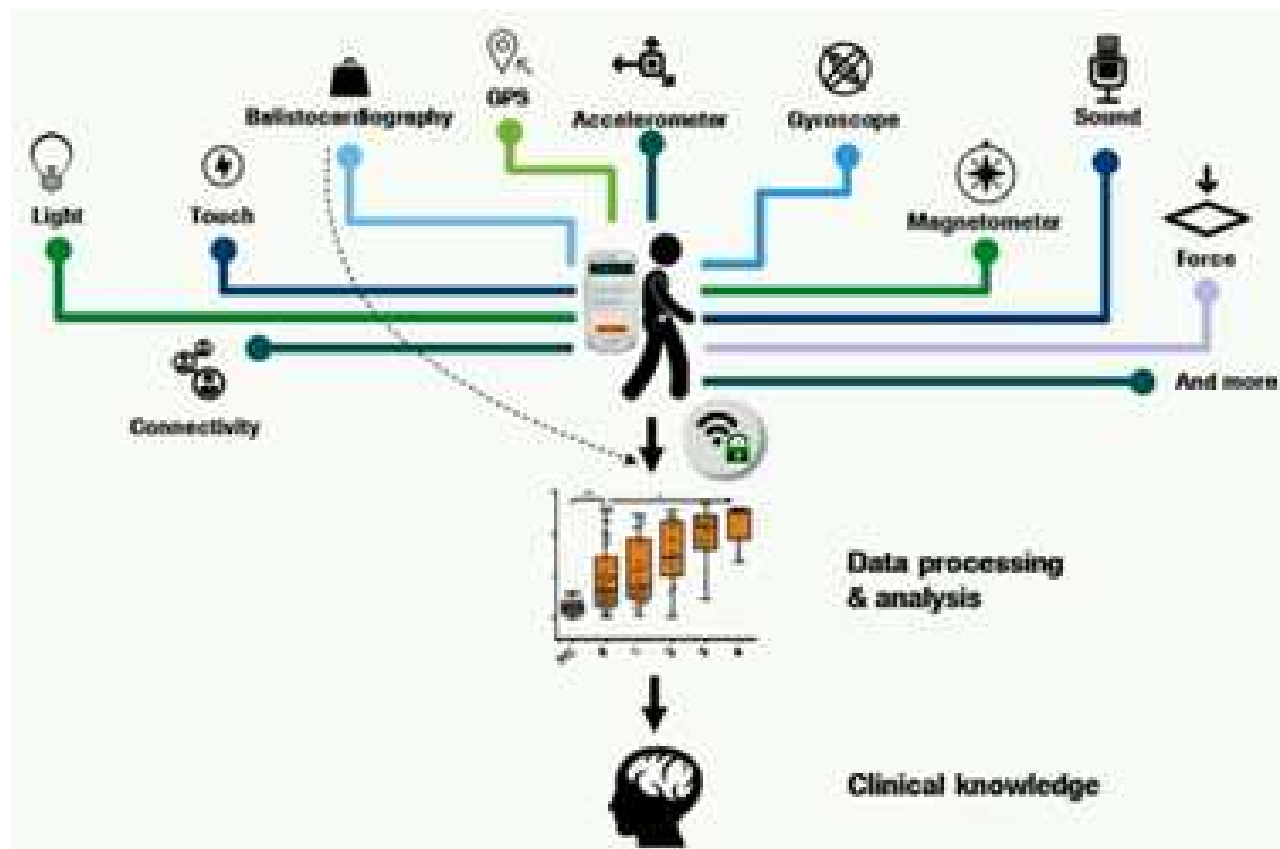
La monitorización remota de pacientes puede transformar no sólo el desarrollo clínico de fármacos, sino la práctica clínica



Digital Biomarkers (dBM)

Monitorización remota de pacientes

El uso de sensores móviles puede traducir el comportamiento del paciente en información digital

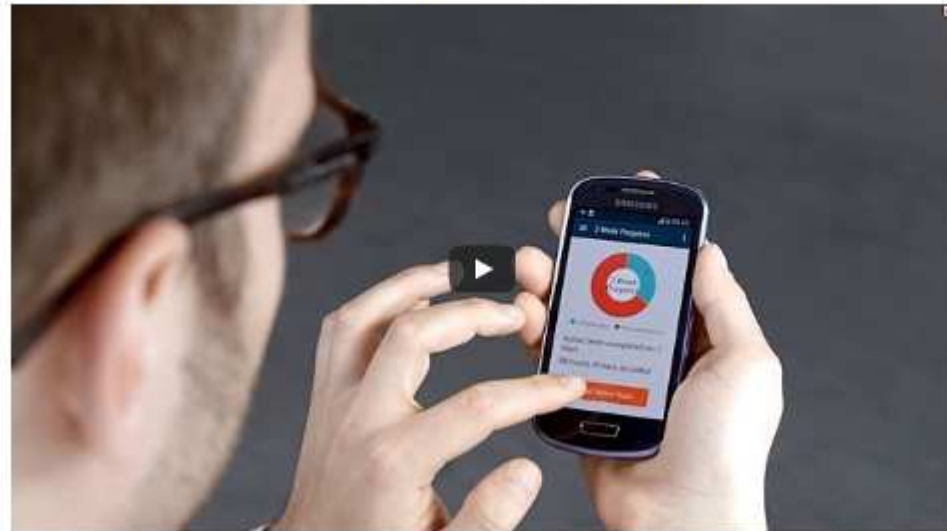


Digital Biomarkers (dBM)

Science or Fiction

Roche app (PD)

Roche app measures Parkinson's disease fluctuations



- This is another fine example of how smartphones could be used to good effect in modern day medicine. Roche Pharma Research & Early Development (pRED) has developed a smartphone-based monitoring system for those with Parkinson's disease (PD) that complements the traditional physician-led assessments with automated tests that continuously measure their symptom fluctuations. This could be the first time that such an app has been used to measure disease and symptom severity in a medicine development program in Parkinson's disease.
- "The app is being used in a Phase I trial run by Prothena, in collaboration with Roche

Digital Biomarkers (dBM)

Science or Fiction

Roche app (PD)

The active tests will ask patients to do a series of 30-second long activities:

- Voice test. Balance test. Gait test. Dexterity test. Rest tremor test. Postural tremor test

For passive monitoring, patients are asked to carry the smartphone with them throughout the day. Data is then collected from the various smartphone sensors. Patients will be asked to use the app for the duration of the trial, including screening, dosing and follow-up, which may last up to a period of about 32 weeks.



Digital Biomarkers (dBM)

Science or Fiction

Roche app (PD)

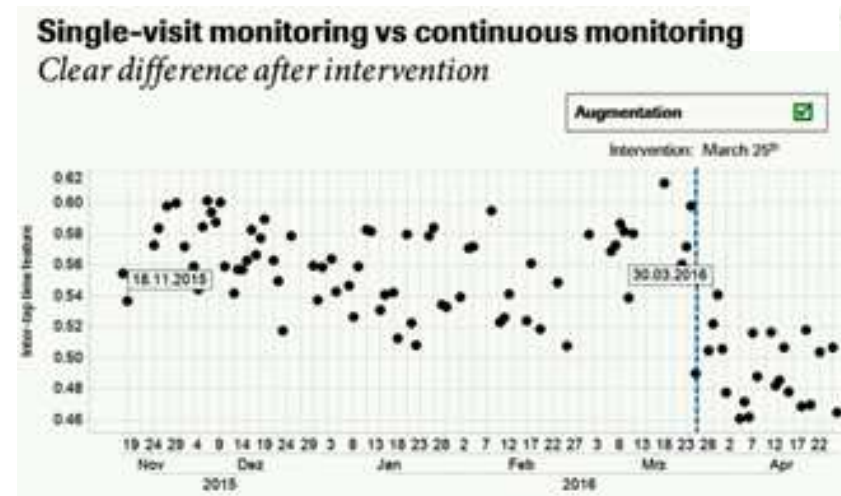
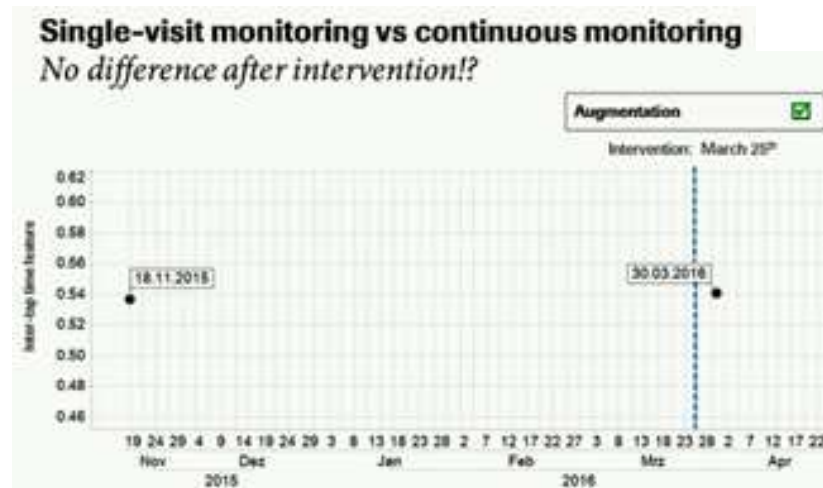
- Lots of data were collected



Digital Biomarkers (dBM)

Science or Fiction

Consecuencias potenciales de estas aplicaciones



MPP de la teoría a la práctica

Módulo III: Investigación clínica en MPP

- **Desarrollo clínico**
- **Metodología: diseño**
- **Personalización: biomarcadores, CDx, etc.**
- **RWD y el futuro**
- **Formar parte de la MPP**

Real World Data (RWD)

Definición

**Real-world data
(RWD)**

Data that is collected **outside traditional controlled clinical interventional trials** under real life clinical practice*

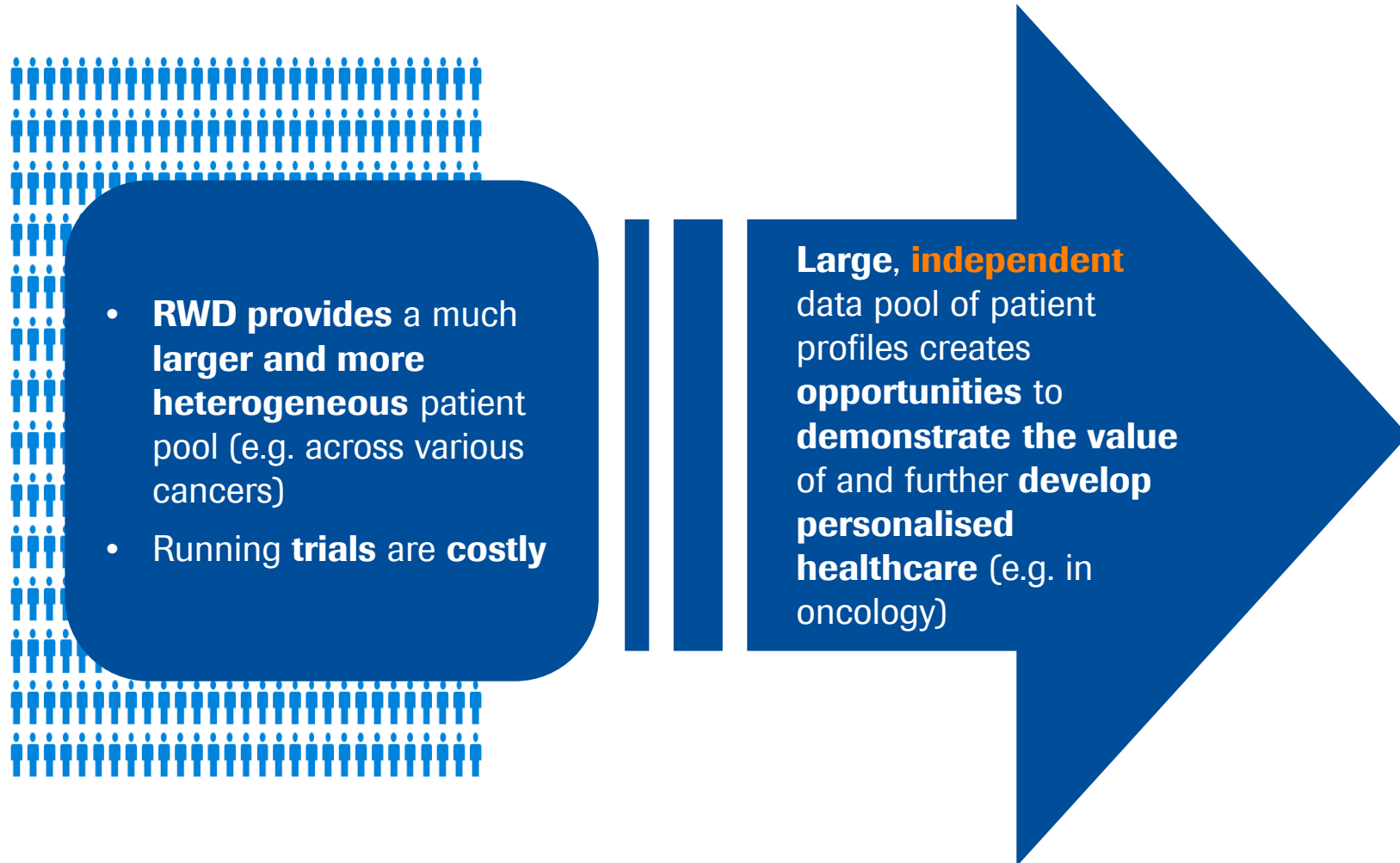
**Real-world evidence
(RWE)**

RWD that that has been **organised to inform a conclusion** or judgment

Definition consistent with ISPOR Real World Task Force Report and European Forum Relative Effectiveness' Working group

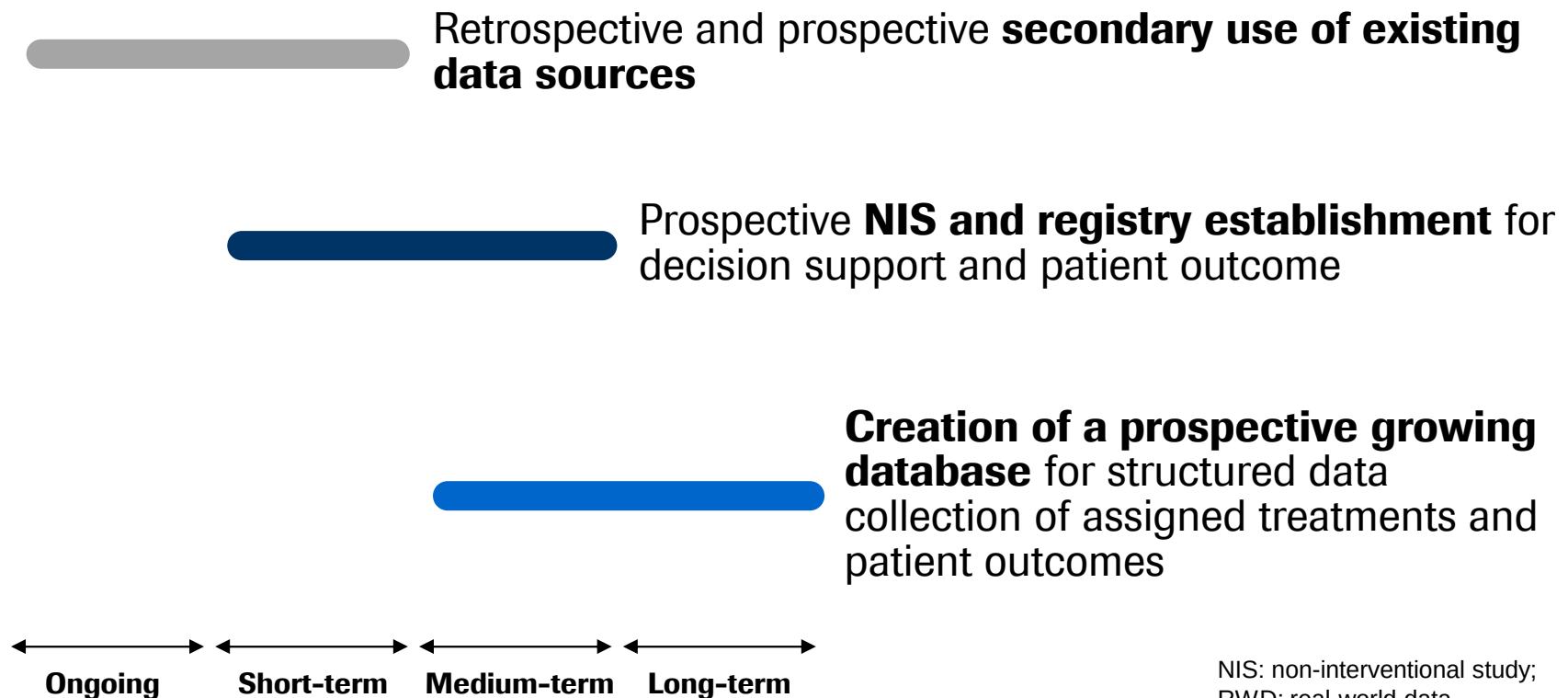
Real World Data (RWD)

¿Por qué no simplemente realizar otro estudio fase 3?



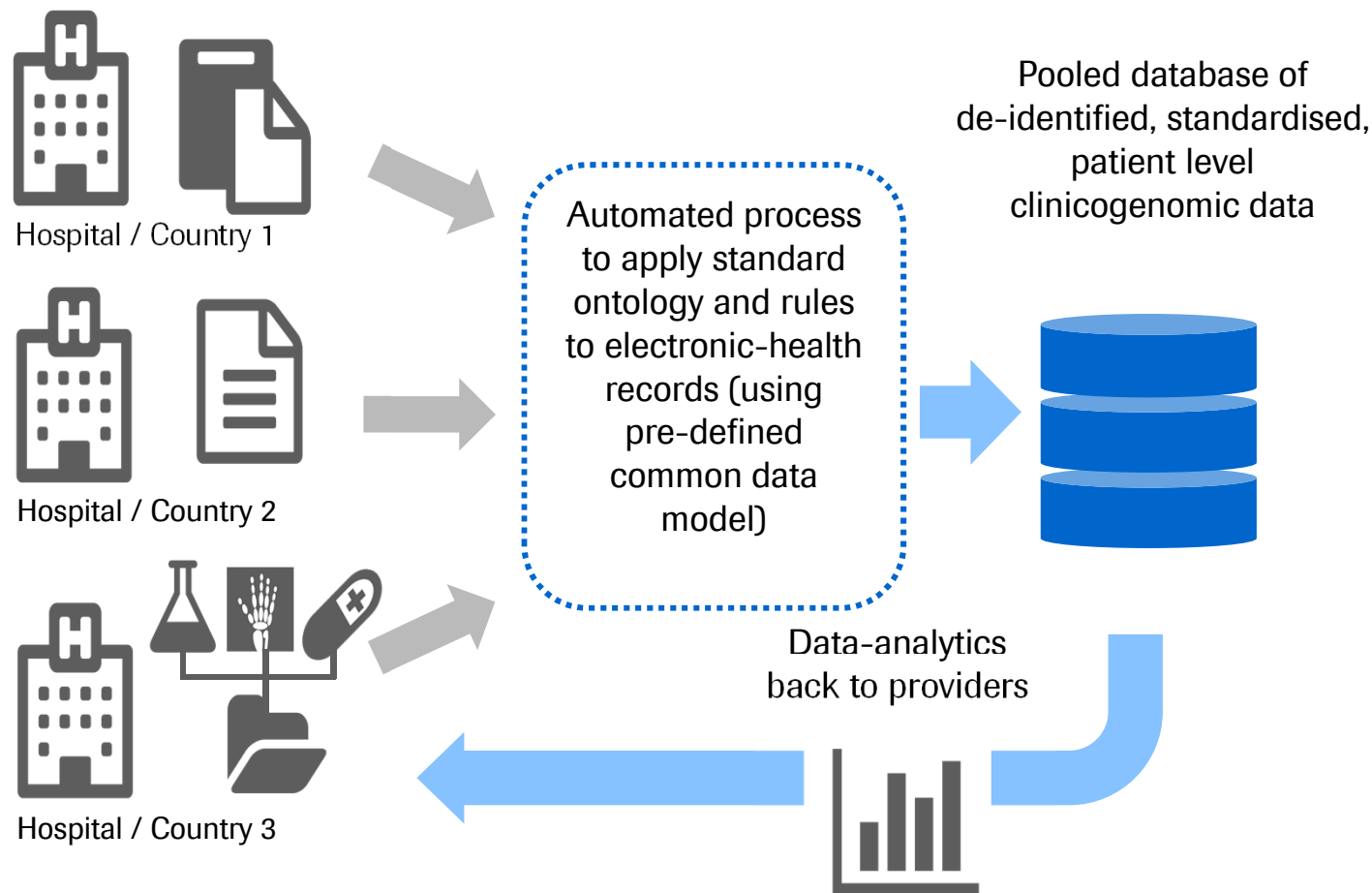
Real World Data (RWD)

¿Qué datos se recogen?



Real World Data (RWD)

Base de datos clínico-genómica

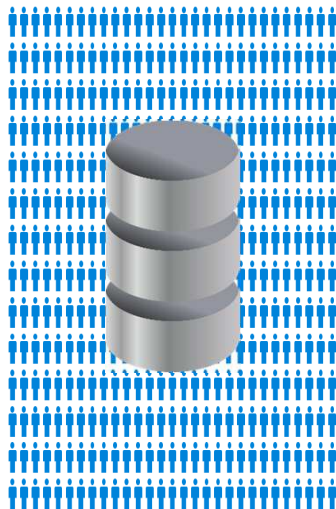
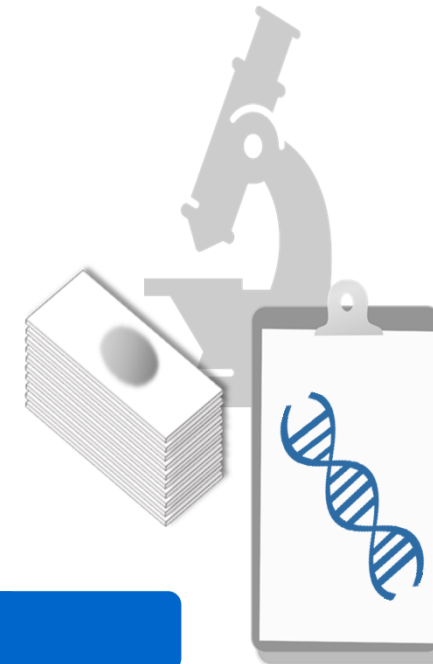


Real World Data (RWD)

Ejemplo de un NIS en pacientes con NSCLC

Aim of study

To determine the clinical characteristics and outcomes of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients based on the type of biomarker testing they had undergone in routine clinical practice

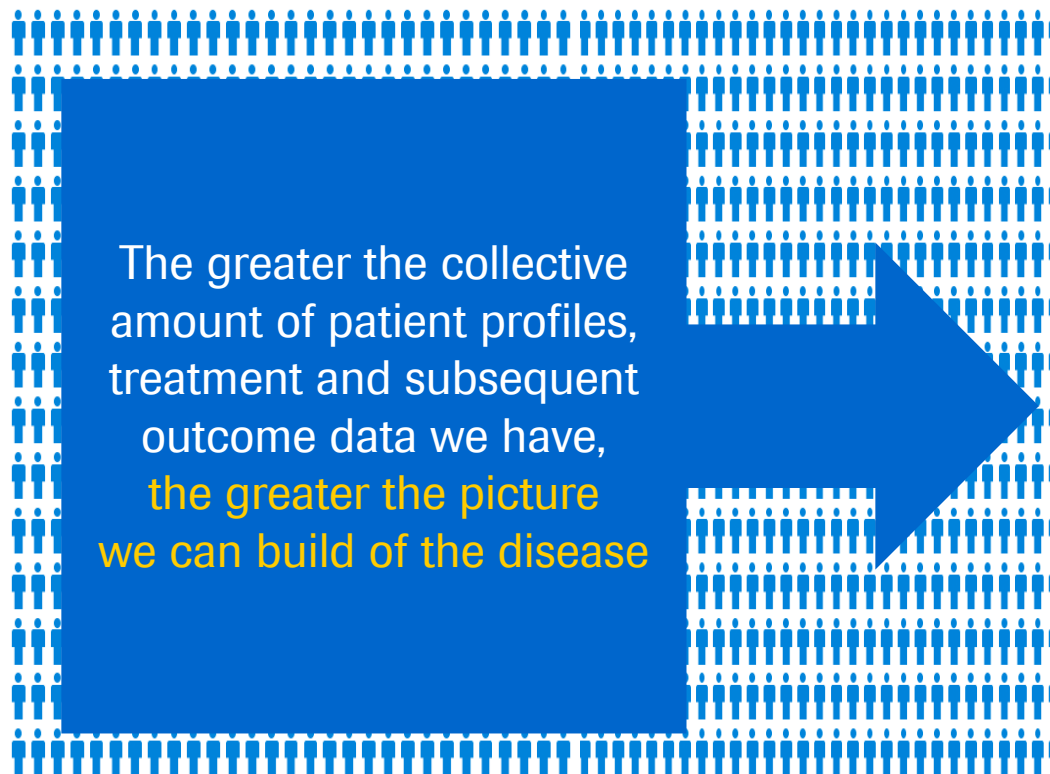


Study design

- Non-interventional, secondary data use, cohort study with longitudinal patient follow-up
- Conducted using an existing in-house electronic health record (EHR) database

Real World Data (RWD)

Gran cantidad de datos para beneficio individualizado



.. and the higher the likelihood of delivering a successful treatment plan for **each individual patient**

MPP de la teoría a la práctica

Módulo III: Investigación clínica en MPP

- **Desarrollo clínico**
- **Metodología: diseño**
- **Personalización: biomarcadores, CDx, etc.**
- **RWD y el futuro**
- **Formar parte de la MPP**

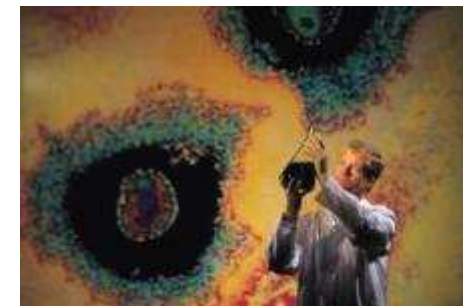
Figuras descritas en el Real Decreto

Promotor

“Individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un Ensayo Clínico”

Es responsabilidad del promotor:

- Solicitud de autorización del ensayo clínico. Documentación del estudio: protocolo, CI, CRD, etc.
- Medicación del estudio
- Seguro
- Seguridad de los pacientes
- Publicar los resultados del estudio (positivos o negativos)



El promotor puede delegar la tarea pero no la responsabilidad

Figuras descritas en el Real Decreto

Investigador

“Persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos”

Es responsabilidad del investigador:

- Realización del ensayo clínico
- Conocer el fármaco y protocolo
- Obtención del consentimiento informado
- Notificación y registro de AEs y SAEs
- Mantener y actualizar el archivo del centro
- Registrar datos del estudio
- Proteger la confidencialidad pacientes
- Informar al CEIC
- El equipo (investigador principal)



Figuras descritas en el Real Decreto

Monitor

“Profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, ...”

Es responsabilidad del monitor:

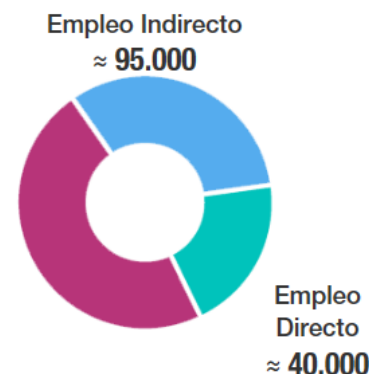
- Revisión de los CI, notificación de SAEs y archivo
- Verificación de CRDs frente a documentos fuente
- Asegurar el cumplimiento del Protocolo, BPC y legislación
- Supervisar el reclutamiento y solucionar problemas
- Escribir informes de monitorización
- Mantener informado y formado al equipo investigador
- Verificar almacenamiento, distribución, devolución de la medicación

I+D y sociedad

Generación de riqueza

La investigación, desarrollo y elaboración de medicamentos aportan riqueza a la sociedad

- Los medicamentos producen valor en la sociedad porque **aumentan la cantidad y calidad de vida**: el aumento de la esperanza de vida en España entre 1970 y 2003 ha generado un incremento del 29% del PIB nacional per cápita
- La industria farmacéutica lidera la investigación en España, ya que representa alrededor del **20% de toda la I+D** que se realiza en nuestro país
- La industria farmacéutica en España genera **empleo estable y cualificado**: Total empleo 200.000. **Más de 4.500 en I+D**





El mundo necesita mejores formas de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades



2/3 of all diseases are either still not treated adequately or not treated at all

to develop one drug



*10-15 years
5,000+ set backs*

Doing now what patients need next

Doing now what patients need next