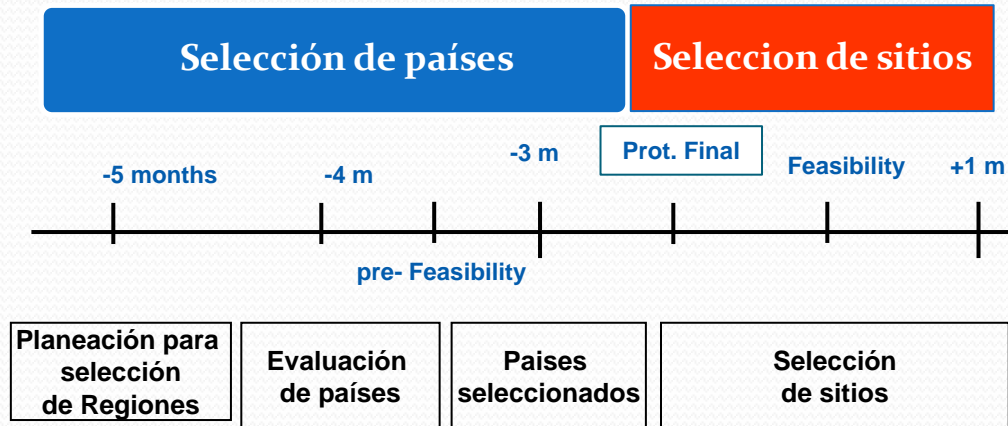


Criterios de Selección competitiva y Calificación de centros

Cecilia D'Antuono

7 noviembre 2014

Pasos del proceso de selección



- *Aspectos Médicos*
- *Aspectos Regulatorios*
- *Requisitos para registro*
- *Experiencia y performance anterior de los sitios*

Selección de países: Aspectos a evaluar

Información Médica

- Prevalencia y número total de enfermos para dicha enfermedad, tratamiento actual en el país (Standard of care), presencia de Líderes de opinión internacionales

Información Comercial

- ¿Cuál es el atractivo comercial de esta molécula en el país?

Información Regulatoria:

- ¿Es conveniente la inclusión de este país (basado en número de pacientes totales que aportará (y su % relativo) y también basado en su proceso regulatorio
- ¿Es su tiempo aprobatorio adecuado para el estudio o resultan sus métricas excluyentes para los tiempos de este estudio?

Selección de países: Aspectos a evaluar

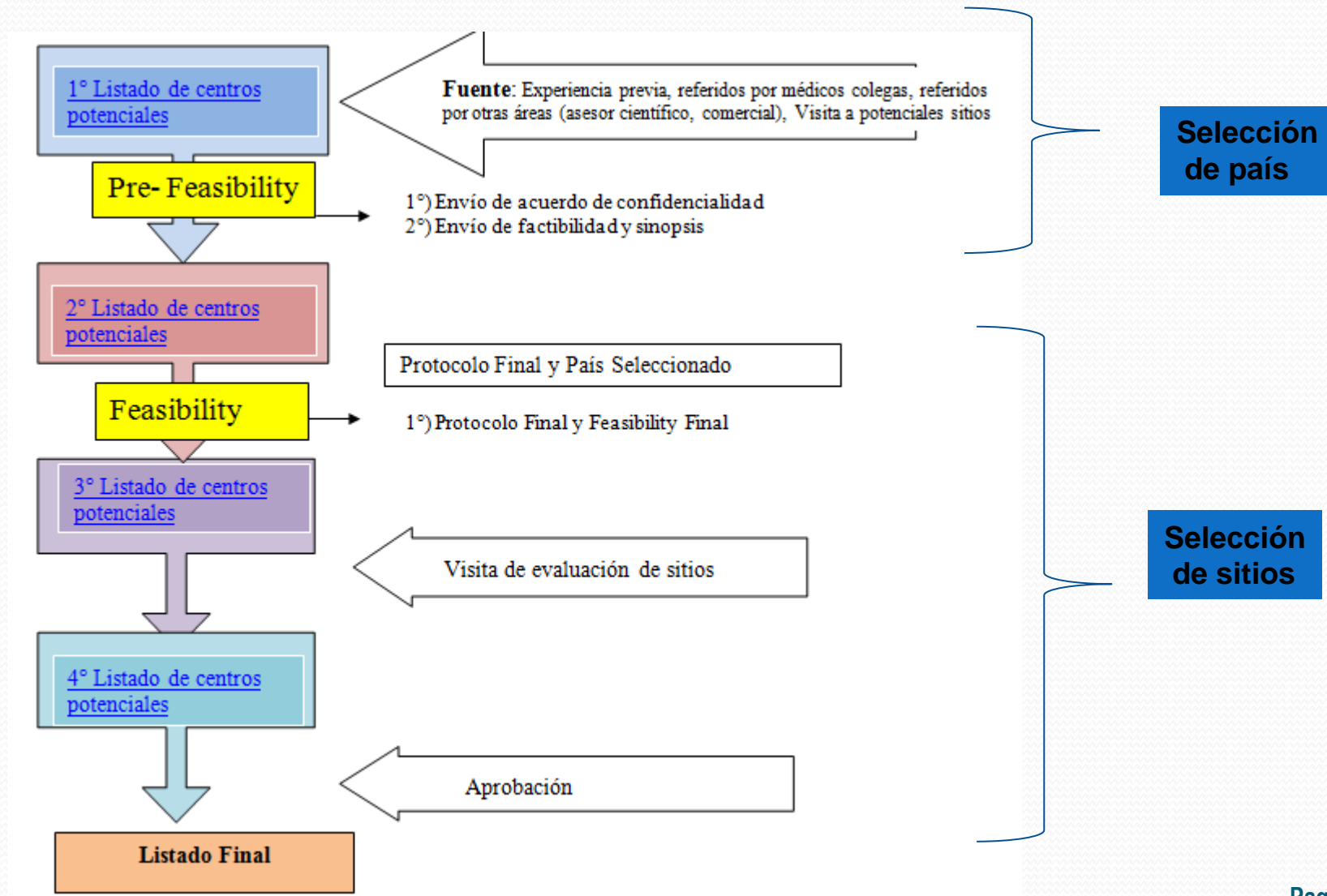
Información de Market access:

- ¿Existen requerimientos de datos de ensayos clínicos locales para la aprobación del medicamento en el país? ¿Qué % de pacientes es requerido?
- Una vez aprobado el producto ¿Acceden los pacientes a él?

Información de estudios anteriores en el país:

- ¿Cuál es la capacidad esperada del país de asegurar calidad y velocidad en el enrolamiento y monitoreo de pacientes?
 - ¿Tienen los sitios experiencia con esta molécula u otra en igual patología?
 - ¿Cumplieron su compromisos de pacientes? ¿Qué % de cumplimiento?
 - ¿Su calidad de datos fue adecuada?
 - ¿Cuáles fueron sus métricas de inicio?

Proceso de selección de sitios



Herramientas para evaluación

1. **Visita de evaluación de sitios potenciales (PSA)**
2. **Formulario de pre- factibilidad de sitios (sinopsis)**
3. **Evaluación de performance en estudios anteriores**
4. **Formulario de factibilidad del sitio (con protocolo final)**
5. **Visita de evaluación pre- estudio**

Selección de país

Selección de sitio



1-Visita de evaluación de sitios potenciales (para una patología)

Visita a sitios Potenciales (PSA)

- Investigador Principal:
 - Datos de contacto del potencial PI
 - Título de Grado, Especialidad
 - Persona que lo refiere
 - Tiempo para conducir investigación
- Experiencia en Investigación del sitio:
 - Experiencia en ensayos clínicos con otros sponsors (área terapéutica), # de estudios, cumplimiento de compromiso de paciente, volumen de pacientes de la Institución. Fuente de pacientes (propios, experiencia con red de derivación)
 - Staff del sitio: Experiencia y disponibilidad de tiempo
 - Resultado en Inspecciones
 - Fases de los estudios clínicos conducidos
 - Capacidad del centro para realizar estudios de fases tempranas
 - Experiencia anterior con BMS
 - Presencia de base de datos de pacientes (o HC electrónica)

Visita a sitios potenciales (PSA)

- Infraestructura del sitio:
 - Ecocardiógrafo, ECG, Rayos , Laboratorio, Freezer
 - Acreditaciones y calibraciones de equipos
 - Experiencia con Laboratorio Central
 - Experiencia en EDC, Internet
 - Espacio para el monitoreo
 - Historia Clínica (si electrónica cumplimiento con CFR parte 11)
 - Farmacia
 - Facilidad para internación de pacientes
 - Certificado de Buenas Prácticas Clínicas otorgado por INVIMA vigente para los Servicios que va a requerir un protocolo de esa patología
- Comité de ética
 - Miembros (es el PI un miembro que vota?)
 - Frecuencia de reuniones
 - Tiempo estimado del proceso aprobatorio
- Contrato
 - Tiempo requerido par a su aprobación



2-Pre- factibilidad de sitios

Pre- factibilidad

- ✓ ¿Está usted interesado?
- ✓ ¿Tiene estudios competitivos?
- ✓ ¿Estos tiempos de enrolamiento son adecuados para su centros?
- ✓ ¿Es el estudio factible de acuerdo a su práctica habitual?
- ✓ ¿Tiene usted esta población de pacientes?
- ✓ ¿Ve algún inconveniente en los criterios del estudio? ¿Cuál?
- ✓ Número estimado de pacientes que podría reclutar en el tiempo que el protocolo establece.



Selección de países y compromiso



| | | | | |
|----------------------------------|-----------|----|-----|-----|
| Mexico Hub | 17-DEC-12 | 8 | 40 | 24 |
| Mexico | 17-DEC-12 | 8 | 40 | 24 |
| United States Hub | 15-NOV-12 | 28 | 125 | 84 |
| Puerto Rico | | | | |
| USA | 15-NOV-12 | 28 | 125 | 84 |
| South America | 10-JAN-13 | 20 | 101 | 79 |
| Brazil Hub | 26-JUL-13 | 7 | 28 | 21 |
| Brazil | 26-JUL-13 | 7 | 28 | 21 |
| Latin America Hub | 10-JAN-13 | 13 | 73 | 58 |
| Argentina | 21-JAN-13 | 4 | 20 | 18 |
| Chile | 15-JAN-13 | 3 | 16 | 12 |
| Colombia | 10-JAN-13 | 3 | 15 | 12 |
| Peru | 09-FEB-13 | 3 | 22 | 18 |
| South East Asia / Pacific | 18-JAN-13 | 60 | 241 | 169 |
| Asia Hub | 18-JAN-13 | 15 | 85 | 57 |
| Hong Kong | 10-MAR-13 | 2 | 12 | 9 |
| Korea, Republic of | 26-JAN-13 | 4 | 20 | 14 |
| Singapore | 18-JAN-13 | 2 | 10 | 6 |
| Taiwan | 17-FEB-13 | 5 | 28 | 20 |
| Thailand | 24-FEB-13 | 2 | 15 | 8 |
| Australia Hub | 29-JUL-13 | 5 | 16 | 12 |
| Australia | 29-JUL-13 | 5 | 16 | 12 |
| China Hub | 15-MAY-14 | 40 | 140 | 100 |
| China | 15-MAY-14 | 40 | 140 | 100 |
| Unassigned Region | 01-MAY-13 | 35 | 77 | 52 |
| India Hub | 01-MAY-13 | 5 | 17 | 12 |
| India | 01-MAY-13 | 5 | 17 | 12 |
| Japan Hub | 01-SEP-13 | 30 | 60 | 40 |
| Japan | 01-SEP-13 | 30 | 60 | 40 |



3-Evaluación de performance en estudios anteriores

Métricas de inicio del sitio

✓ **Tiempos de respuesta** (fecha enviada vs fecha recibida)

✓ **Tiempo de activación del sitio:**

- Desde visita de evaluación hasta activación del sitio
- Desde envío de paquete inicial hasta envío a CE
- Desde envío de paquete inicial hasta aprobación por CE
- Desde envío de paquete inicial hasta aprobación final del sitio

✓ **Tiempo de aprobación de presupuesto y del contrato** (¿Es el proceso en paralelo o secuencial con CE?)

Métricas de conducción del sitio

- ✓ **Tiempo entre activación de sitio e ingreso de primer paciente**
- ✓ **Velocidad de screening, de enrolamiento y de randomización**
- ✓ **Adherencia al protocolo**
- ✓ **Porcentaje de desvíos**
- ✓ **Porcentaje de “queries” por página**
- ✓ **Tiempo de resolución de queries**

Métricas de cierre del sitio

- ✓ **Velocidad de respuesta de queries**
- ✓ **Retención de pacientes**
- ✓ **# Pacientes enrolados vs # Pacientes que completan el ensayo**

Análisis de métricas de sitios

Direct Metric Analyses

Some examples

➤ Enrollment Capture Ratio

$\text{No pts enrolled} / \text{no pts contracted} = \text{capture ratio}$

➤ Enrollment Rate

$\text{No pts enrolled} / \text{length of time required} = \text{enrollment rate}$

➤ Enrollment Efficiency

$[\text{No pts}] * [\text{enrollment period} / \text{length of time}] = \text{enrollment efficiency}$

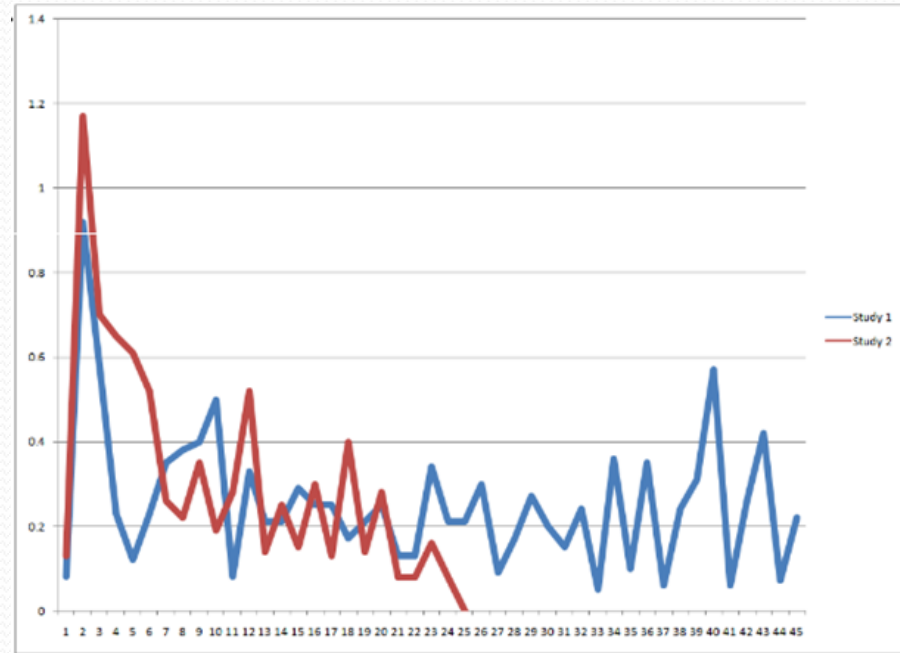
➤ Actual cost per patient - CPP

$[\text{Start up fees} + \text{recruitment support} + \text{per pt fees}] / \# \text{ patients} = \text{CPP}$

➤ Site activation component times

- Begins with transmission of protocol package to site
- Ends with site actually approved and ready to screen patients
- Includes break down on
 - IRB approval and submission times
 - Contract/budget negotiation times

Análisis de métricas: Enrolamiento y retención



~ Retention Tracker ~

| Pts Enrolled | Enrollment Failures | Pts Treated | Patients Discontinued from Treatment | Pts Completed Treatment | Pts Ongoing Treatment | On Treatment Retention Rate | Treatment Completed or Discontinued AND Not Entered FU | Pts Entered Follow-Up | Patients Discontinued Study in Follow-Up | Pts Completed Follow-Up | % Complete Follow-Up | OVERALL Retention Rate |
|--------------|---------------------|-------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|--|-----------------------|--|-------------------------|----------------------|------------------------|
| 22 | 12 | 10 | 2 | 8 | 0 | 80% | 0 | 10 | 2 | 8 | 80% | 80% |
| 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 50% | 0 | 2 | 1 | 0 | 0% | 50% |
| 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0% | 0 | 1 | 0 | 0 | 0% | 100% |
| 39 | 19 | 20 | 7 | 13 | 0 | 65% | 0 | 20 | 3 | 15 | 75% | 85% |
| 76 | 35 | 40 | 13 | 26 | 1 | 65% | 0 | 39 | 3 | 25 | 64% | 93% |

Métricas de calidad

Scorecard

Site Selection
Inhouse studies & staff

Therapeutic Area: Choose an Area

Specialty: Choose Specialty

From: 2008

Until: Now

Country: All, Argentina, Brazil, Colombia

Exclude Protocols: None

- Protocols
- Active Protocols
- Enrollment Open
- Key Contributor
- Last Score
- Startup Days
- Randomization Rate

Search

Sent to Protocol - Under Selection

Sent to Protocol As Not Selected

Show 10 entries

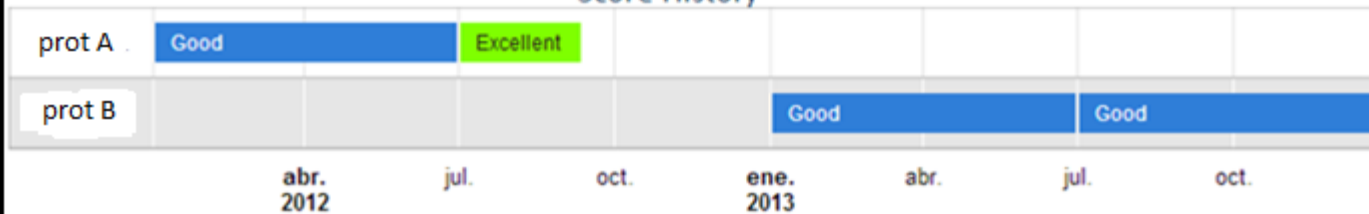
Search:

| Investigator | Site | Protocols | Country | Active Protocols | Under Evaluation | Enrollment Open | Key Contributor | Startup Days (PI) | Randomized Rate pts/months (Mean) | Randomized Rate pts/months (StDev) | Actual/Planned Randomized | Scored as poor in the last two years? | ISA Status | Not Selected | Panel |
|----------------|-----------------------------------|-----------|-----------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------|--------------|-------|
| Ac CL Gi | Hospital Italiano de Buenos Aires | 13 | Argentina | 9 | 0 | 0 | Yes | 659 | 3,26 | 0,00 | - | | N/A | 0 | |

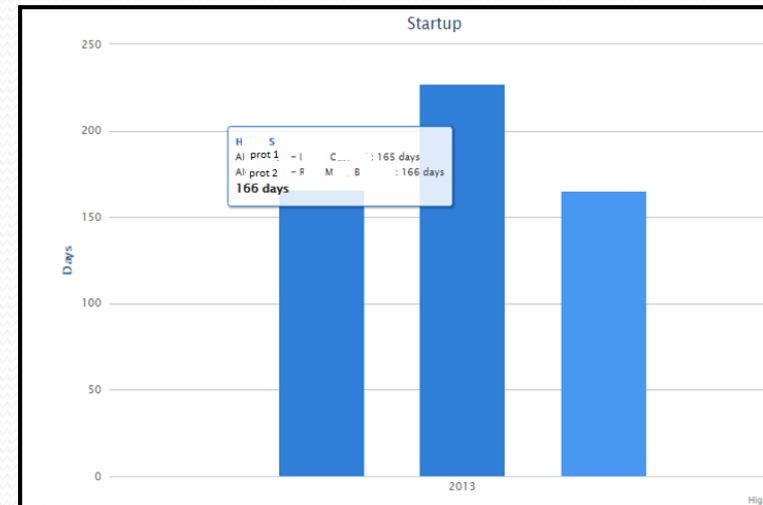
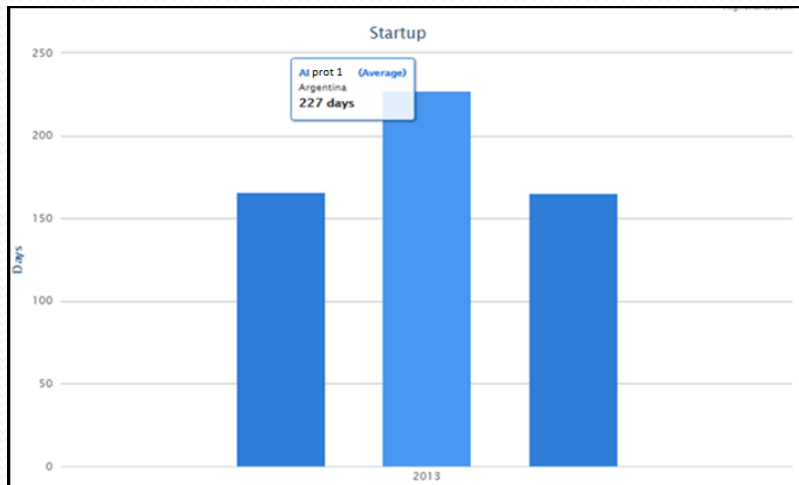
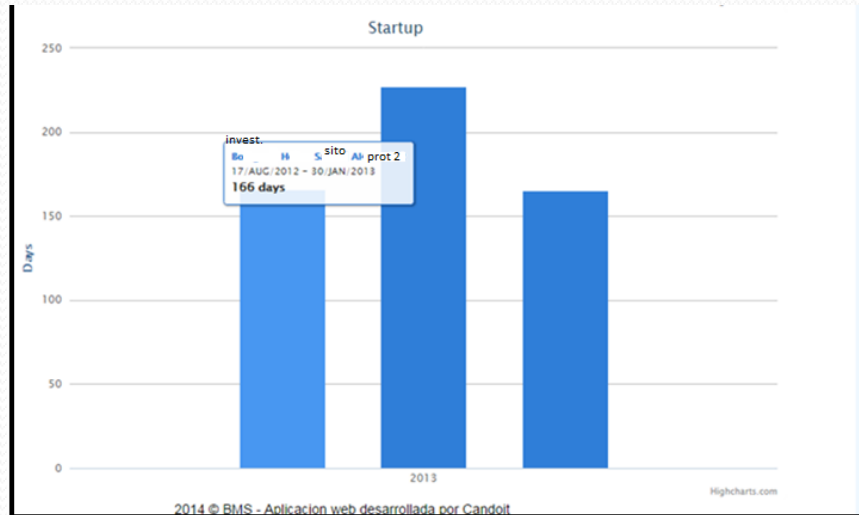
Site H... S...

Investigator Dr R-B

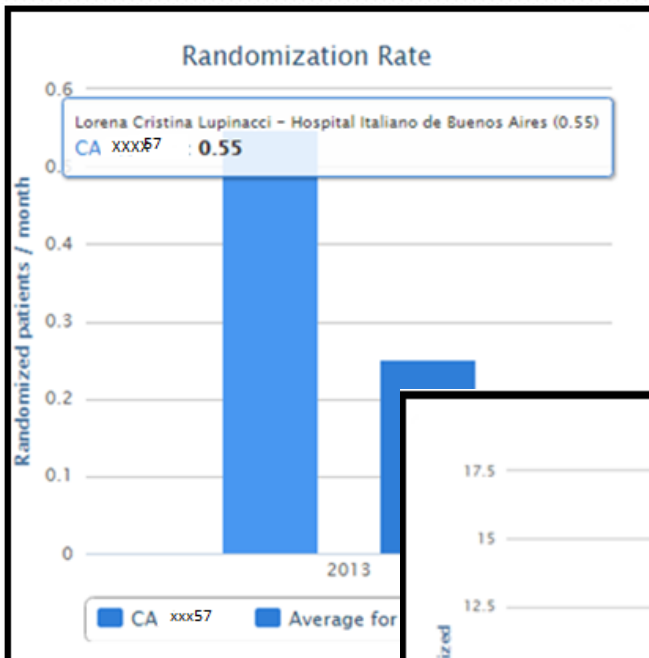
Score History



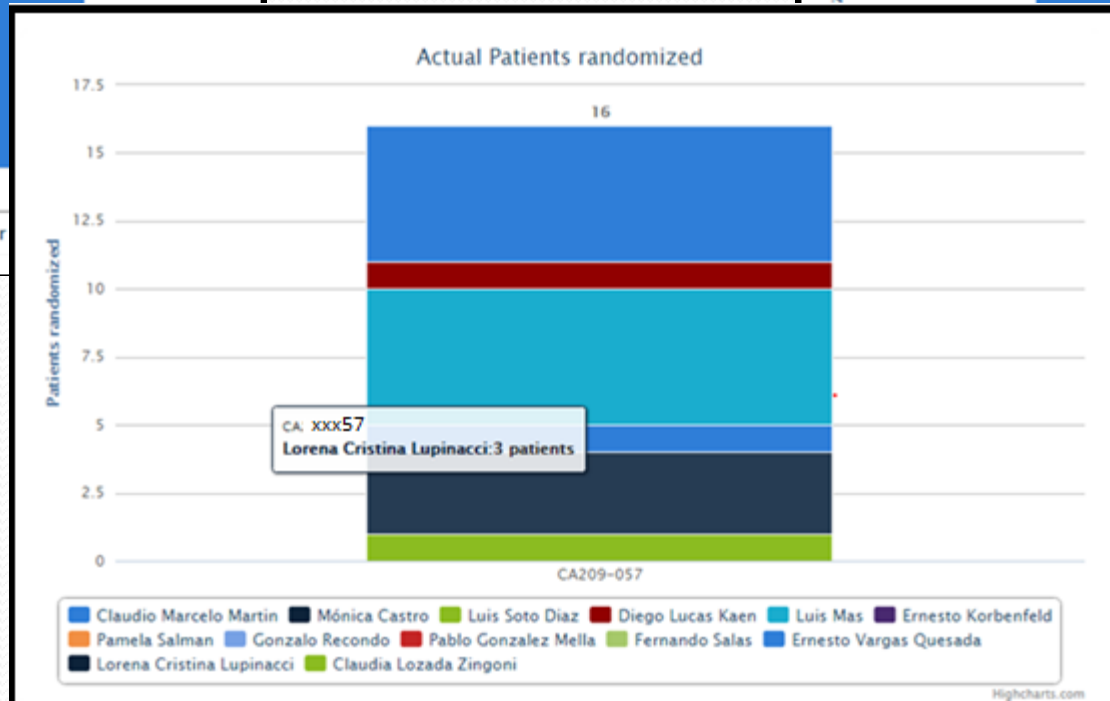
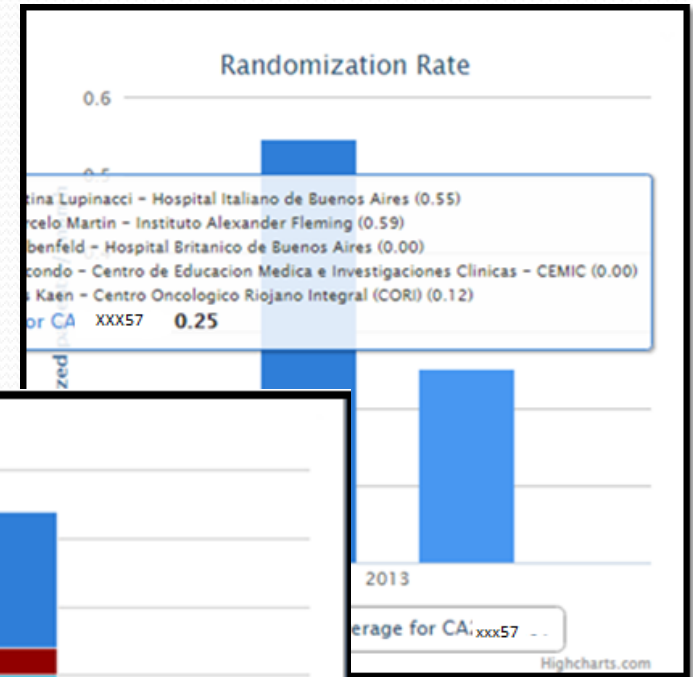
Métricas Start up



Evaluación de capacidad de reclutamiento



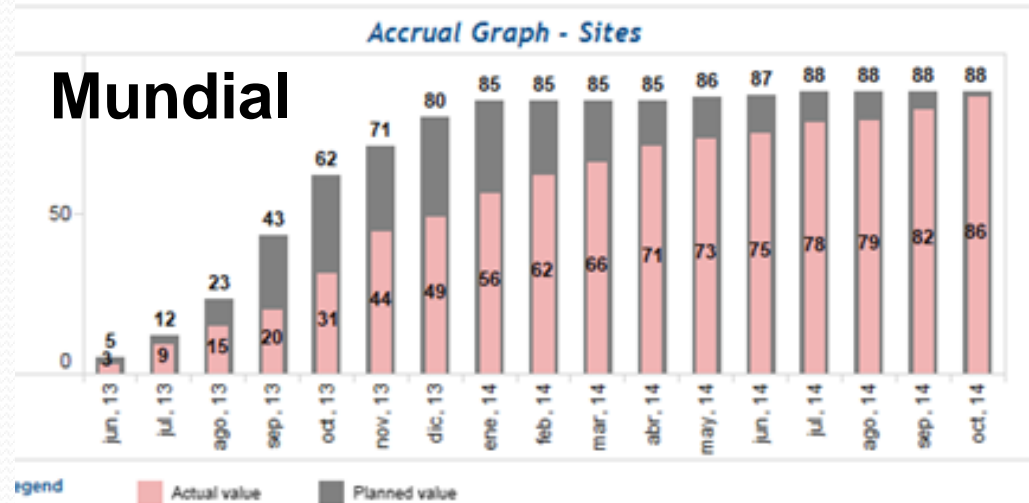
*Comparo
velocidad de
randomización
con la media del
estudio*



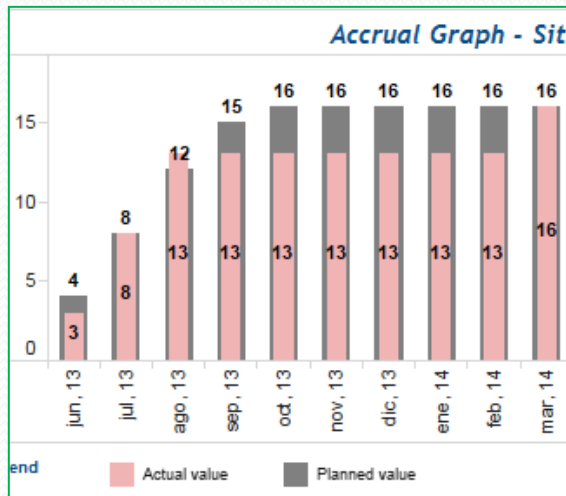
Enrolamiento competitivo mundial



Competitividad en la apertura de sitios



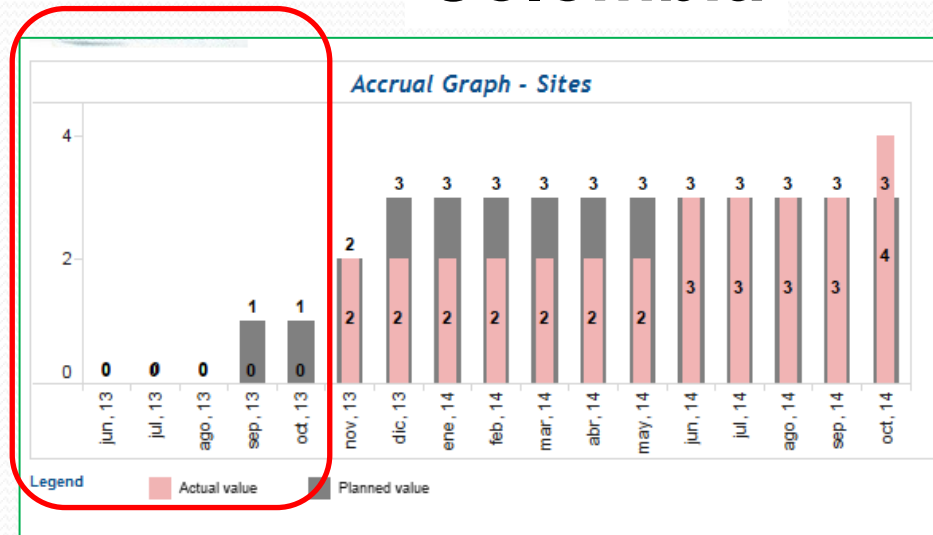
USA



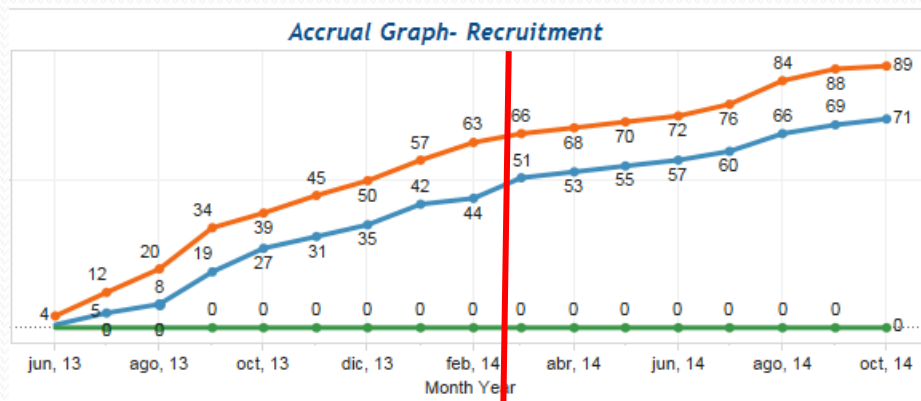
España



Colombia



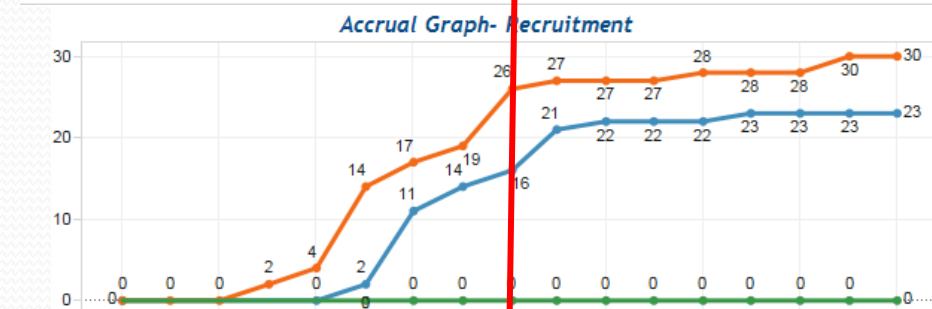
Enrolamiento: Impacto de velocidad de activación de centros



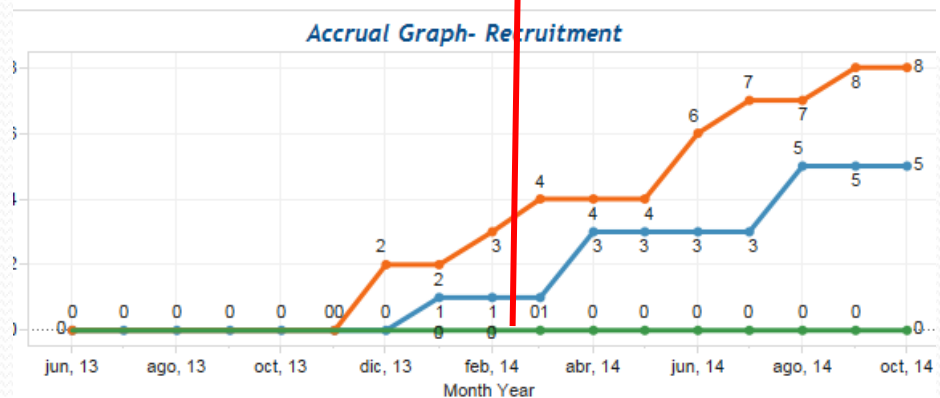
USA

- Actual Pts Enrolled
- Actual Pts Randomized

Cierre de un grupo de paciente

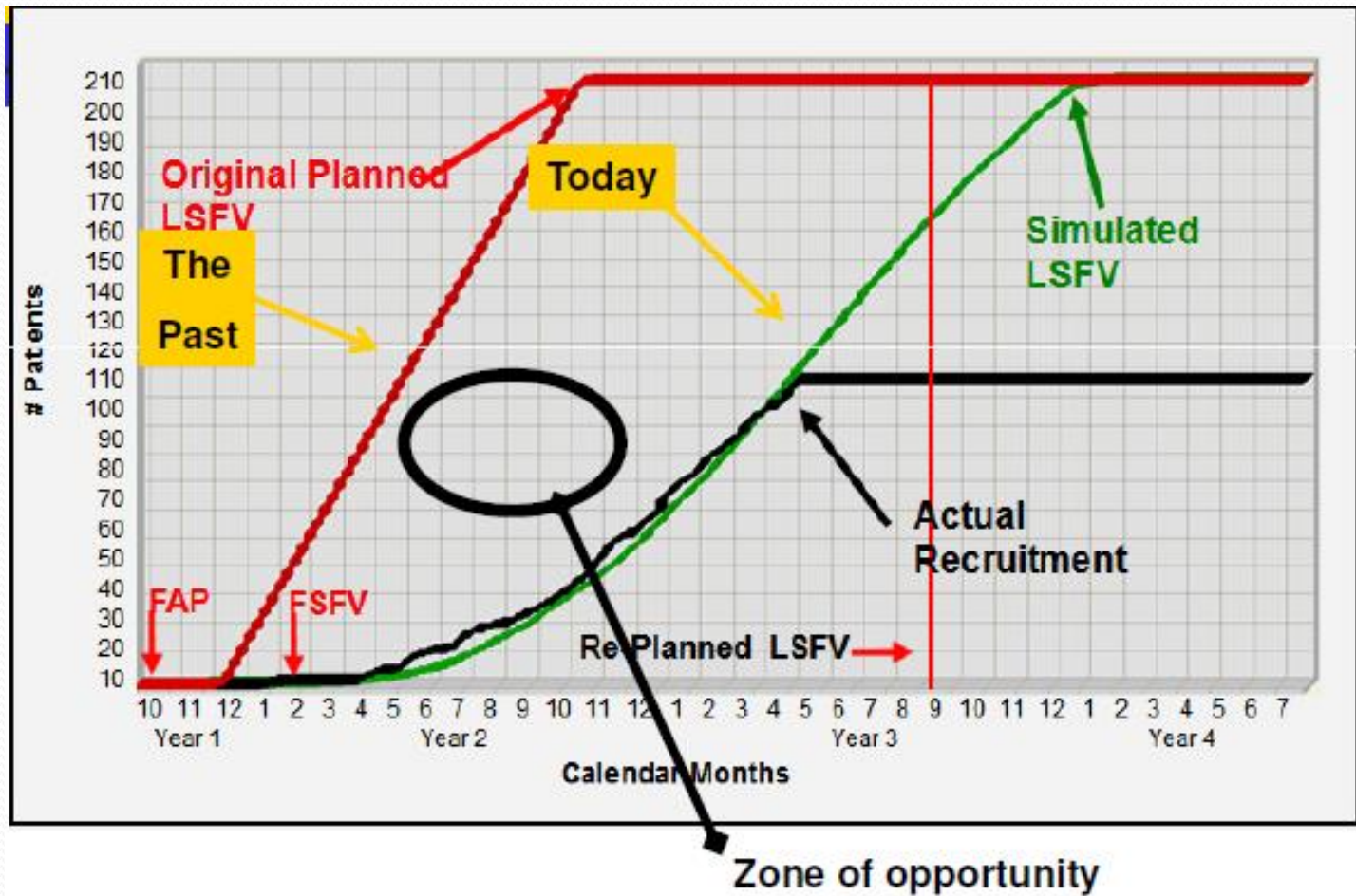


España

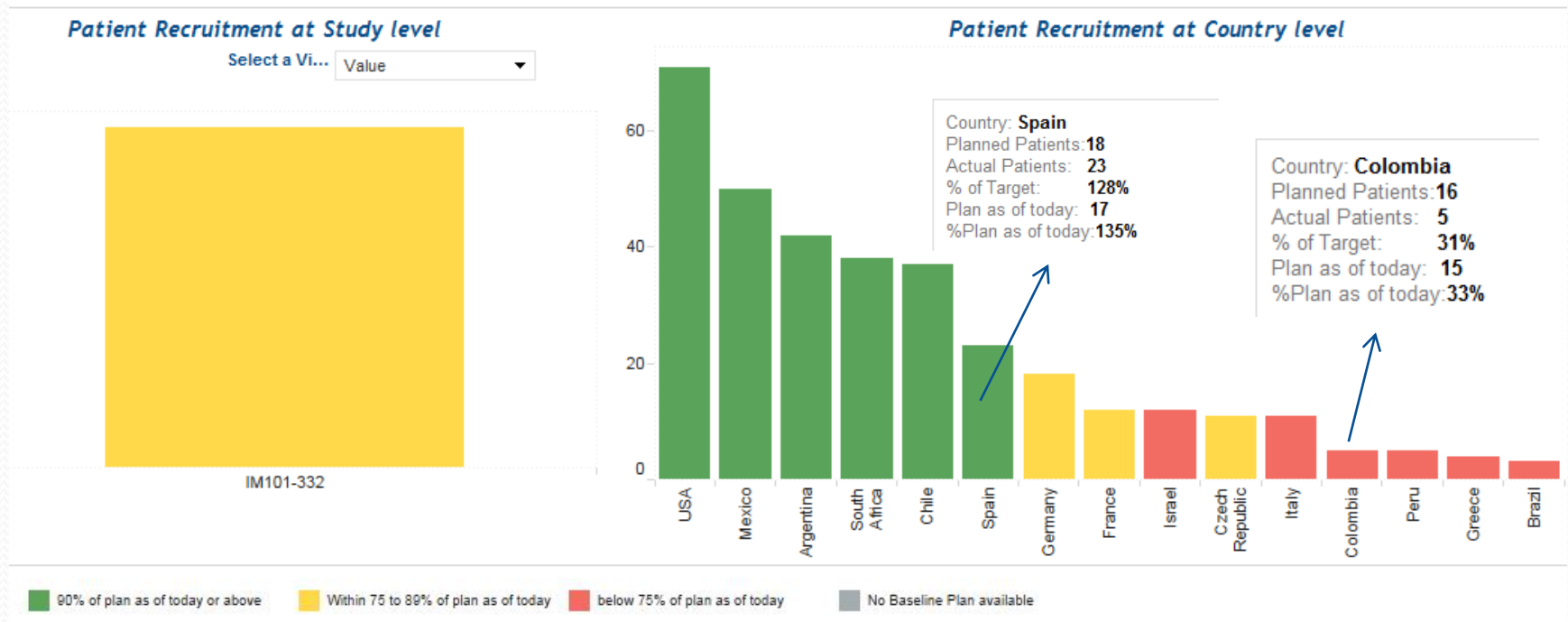


Colombia

Predictibilidad del enrolamiento



Impacto en enrolamiento mundial



4- Factibilidad de sitios

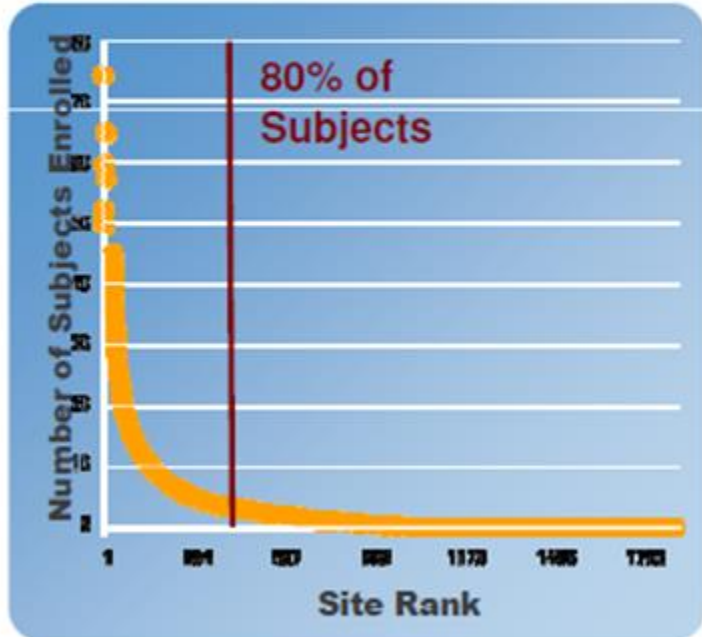
Feasibility tardío

- El sitio ha revisado el protocolo draft estable o el protocolo final
- Se comparte el presupuesto del estudio
- Se valida con información previa
- Se calculan los tiempos regulatorios y de enrolamiento del sitio
- El sitio confirma el número de pacientes a los que se compromete
- Se revisa y validan de respuestas de factibilidad



Desafío

20-30% of Site Enroll 80% of Subjects



Percepción

Scenario 1 - China FSFV in Aug 09
Based on the country supplied FSFV (from protocol feasibility) and team provided dates for LSFV and LSLV, what would the recruitment rate need to be in order to meet the timelines?

| Country | Sites | Subjects | CTA Date | Projected FSFV | Projected LSFV | Projected LSLV | Projected Recruitment Rate (subjects/site/month) |
|---------------|-------|----------|----------|-----------------------|----------------|----------------|--|
| China | 20 | 150 | 1-May-09 | 19-Aug-09 | 18-Aug-10 | 14-Jun-11 | 0.62 |
| Malaysia | 3 | 18 | 1-May-09 | 30-Nov-09 | 18-Aug-10 | 14-Jun-11 | 0.69 |
| Philippines | 6 | 32 | 1-May-09 | 15-Sep-09 (estimated) | 18-Aug-10 | 14-Jun-11 | 0.47 |
| Totals | 29 | 200 | | | | | |
| Study Targets | 30 | 200 | | 19-Aug-09 | 18-Aug-10 | 14-Jun-11 | |

Scenario 1 - China FSFV in Aug 09
Based on the country supplied FSFV (from protocol feasibility) and on historical recruitment rates from similar studies, what are possible timelines?

| Country | Sites | Subjects | CTA Date | Projected FSFV | Projected LSFV | Projected LSLV | Historical Recruitment Rate (subjects/site/month) |
|---------------|-------|----------|----------|-----------------------|----------------|----------------|---|
| China | 20 | 150 | 1-May-09 | 19-Aug-09 | 3-Apr-11 | 28-Jan-12 | 0.38 |
| Malaysia | 3 | 18 | 1-May-09 | 30-Nov-09 | 23-Jul-11 | 18-May-12 | 0.3 |
| Philippines | 6 | 32 | 1-May-09 | 15-Sep-09 (estimated) | 28-Jan-11 | 24-Nov-11 | 0.32 |
| Totals | 29 | 200 | | | | | |
| Study Targets | 30 | 200 | | 19-Aug-09 | 18-Aug-10 | 14-Jun-11 | |

Realidad Histórica

5- Visita de evaluación pre-estudio

Aspectos a evaluar

- Investigador, análisis del protocolo y compromiso
 - Experiencia del Investigador y tiempo para supervisar
 - Comprensión del protocolo, de obligaciones regulatorias del PI y motivación a participar.
 - Procesos del protocolo: Revisión
 - Análisis de la población de fuente de pacientes para su reclutamiento y estudios competitivos
 - Confirmación del compromiso de pacientes a reclutar, velocidad estimada del reclutamiento
- Comité de ética
 - Constitución, frecuencia de reuniones, tiempos evaluatorios
 - Certificaciones

Aspectos a evaluar



- Infraestructura

- Servicios que estarán involucrados (imágenes, laboratorio, internación) y su equipamiento. Certificaciones en BPC
- Farmacia y almacenamiento de medicación (acceso, destrucción). Certificaciones en BPC



Aspectos a evaluar

- Documentación
 - Historia Clínica y otros documentos fuente (electrónicos?). Capacidad de cumplimiento con guardado posterior
 - Experiencia en eDC y tiempos de llenado de CRF
 - Monitoreo por sponsor: Conectividad, espacio, disponibilidad
 - Constitución, frecuencia de reuniones, tiempos evaluatorios
 - Certificaciones
- Inspecciones
- Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas

Oportunidades de los centros

- Bases de datos y estadísticas de las enfermedades
- Factibilidad basada en datos anteriores
- Métricas de tiempo de inicio (CE, contrato)
- Predictibilidad de requisitos (ICF y contrato).
Evaluación en paralelo
- Plan de enrolamiento y seguimiento periódico
- Redes de derivación que aumenten productividad de reclutamiento

- Evaluación unificada (CE Central)















Muchas Gracias





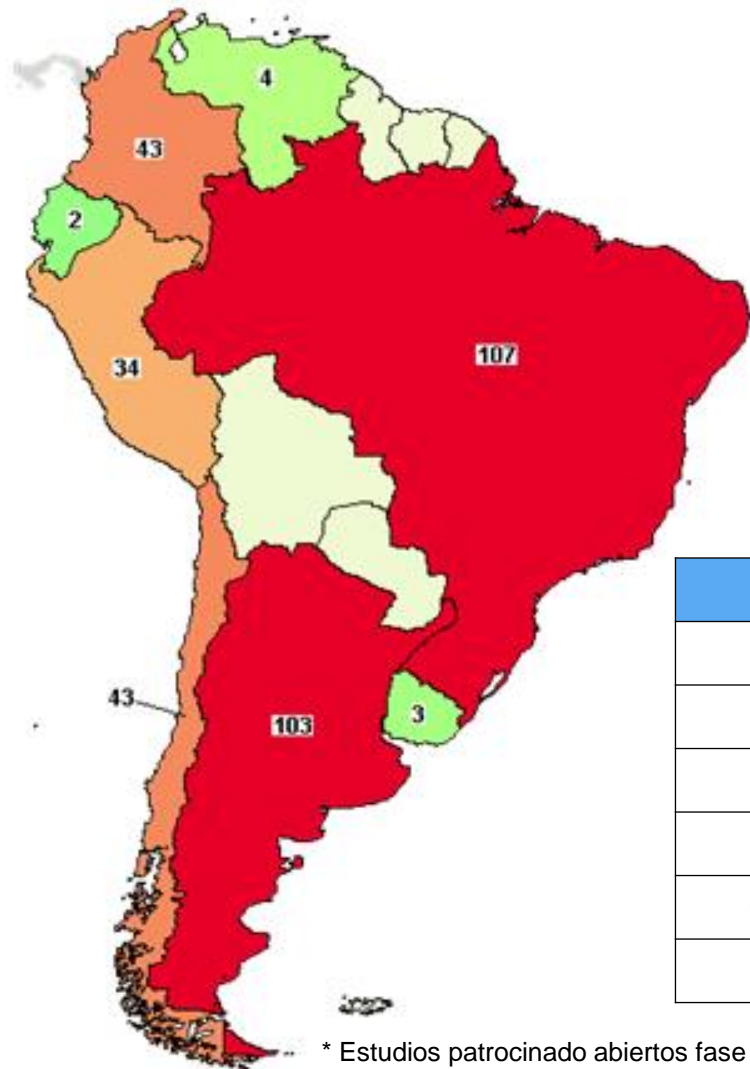
Back up

Sudamérica: Población relativa

| Nº | País (o territorio dependiente) | Proyección exponencial al 1/7/2013 ¹ | % del total | Cambio medio anual (%) ² | Cambio absoluto anual promedio | % del cambio medio abs. total anual | Años para eventual duplicación | Censo más reciente, última estimación oficial, proyección alternativa o reloj de población | Fecha (d/mm/aaaa) ³ | Tipo ⁴ | Enlace (usualmente oficial) de esta última cifra de población |
|----|--|---|---------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------|--|
| 1 |  Brasil | 195.632.000 | 49,00 | 0,87 | 1.701.000 | 38,54 | 80 | 193.946.886 | 1/07/2012 | E | www.ibge.gov.br |
| 2 |  Colombia | 47.130.000 | 11,81 | 1,17 | 551.000 | 12,48 | 60 | 47.101.000 | 17/06/2013 | R | www.dane.gov.co |
| 3 |  Argentina | 41.350.000 | 10,36 | 1,14 | 470.000 | 10,65 | 61 | 40.117.096 | 27/10/2010 | D | www.indec.gov.ar |
| 4 |  Perú | 30.476.000 | 7,63 | 1,13 | 343.000 | 7,77 | 62 | 30.475.144 | 30/06/2013 | A | www.inei.gov.pe |
| 5 |  Venezuela | 29.760.000 | 7,45 | 1,67 | 498.000 | 11,28 | 42 | 28.946.101 | 30/10/2011 | P | www.ine.gov.ve |
| 6 |  Chile | 16.841.000 | 4,22 | 1,01 | 170.000 | 3,85 | 69 | 16.634.603 | 9/04/2012 | D | www.censo.cl |
| 7 |  Ecuador | 15.779.000 | 3,95 | 1,66 | 263.000 | 5,96 | 42 | 15.509.000 | 17/06/2013 | R | www.inec.gob.ec |
| 8 |  Bolivia | 10.517.000 | 2,63 | 2,02 | 212.000 | 4,80 | 35 | 10.389.913 | 21/11/2012 | P | www.ine.gob.bo |
| 9 |  Paraguay | 6.849.000 | 1,72 | 2,64 | 181.000 | 4,10 | 27 | 6.672.631 | 2012 | E | www.dgeec.gov.py |
| 10 |  Uruguay | 3.297.000 | 0,83 | 0,19 | 6.000 | 0,14 | 362 | 3.286.314 | 30/09/2011 | D | www.ine.gub.uy |
| 11 |  Guyana | 798.000 | 0,20 | 0,56 | 5.000 | 0,11 | 123 | 784.894 | 2010 | A | www.statisticsguyana.gov.gy |
| 12 |  Surinam | 539.000 | 0,14 | 1,01 | 5.000 | 0,11 | 69 | 534.189 | 13/08/2012 | P | www.citypopulation.de |
| 13 |  Guayana Francesa | 259.000 | 0,06 | 3,54 | 9.000 | 0,20 | 20 | 229.040 | 1/01/2010 | E | www.insee.fr |
| 14 |  Islas Malvinas (RU) ⁵ | 3.000 | 0,00 | 0,61 | 0 | 0,00 | 113 | 2.563 | 15/04/2012 | C | www.falklands.gov.fk |
| | América del Sur | 399.230.000 | 100,00 | 1,10 | 4.414.000 | 100,00 | 63 | | | | |

http://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Pa%C3%ADses_de_Am%C3%A9rica_del_Sur_por_poblaci%C3%B3n

37 Densidad de ensayos clínicos



| Country | # Trials | Población | Densidad* |
|-----------|----------|-----------|-------------|
| Canadá | 1003 | 35,2 | 2,85 |
| Australia | 605 | 21,5 | 2,81 |
| España | 889 | 47,1 | 1,89 |
| EEUU | 4507 | 316,4 | 1,42 |
| Sudáfrica | 231 | 53,0 | 0,44 |
| México | 287 | 119,4 | 0,24 |

| Country | # Trials | % SUDAM | % WORLD | Densidad* |
|-----------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| WORLD | 4359 | | 100 | |
| Brasil | 107 | 53,2 | 2,5 | 0,20 |
| Argentina | 103 | 51,2 | 2,4 | 0,70 |
| Chile | | | | 0,74 |
| Colombia | 43 | 21,4 | 1,0 | 0,33 |
| Peru | 34 | 16,9 | 0,8 | 0,34 |

* Estudios patrocinado abiertos fase I-IV por cada 100.000 habitantes a Mar-2014

¿Por qué estos países

| COUNTRIES SELECTED FOR STUDY PARTICIPATION |
|--|
| AMERICAS |
| Canada |
| USA (US) |
| EUROPE |
| FMEA (France) |
| ASIA-PACIFIC |
| Australia |

| Best Country Metrics | PA to FPFV (Median/weeks) |
|----------------------|---------------------------|
| US | 19 |
| Australia | 21,50 |
| Francia | 22,10 |
| Canada | 23,70 |

| Sudamérica Hub | PA to FPFV (Median/weeks) |
|----------------|---------------------------|
| Colombia | 35 |
| Peru | 51 |

Source: BMS Internal Metrics