



Fundusze Europejskie
dla Nowoczesnej Gospodarki



Rzeczpospolita
Polska

Dofinansowane przez
Unię Europejską



Załącznik nr 2

Szczegółowy opis przedmiotu zamówienia

Przedmiotem zamówienia będzie: kompleksowa usługa CRO obejmująca przeprowadzenie badania klinicznego fazy I/II w celu oceny bezpieczeństwa stosowania ARB NGB (anti-Antibiotic- Resistant Bacteria New-Generation Biotherapeutic).

Human Biome Institute (HBI) jest biotechnologicznym start-upem, którego celem jest dostarczanie personalizowanych rozwiązań terapeutycznych w oparciu o mikrobiotę jelitową zdrowych, rygorystycznie wyselekcjonowanych dawców. Opracowujemy nową formę leków nazywanych Bioterapeutykami Nowej Generacji. Terapia NGB będzie trwała około 14 dni i polegała na sekwencyjnie podawanych w/w składników leku po sobie (szczegółowy protokół stosowania leku zostanie dostarczony przed rozpoczęciem prac nad badaniem klinicznym).

Przedmiotem zamówienia jest badanie kliniczne typu first-in-human z przejściem do fazy II (faza I/II) bioterapeutyku ukierunkowanego na dekolonizację/profilaktykę kolonizacji bakteriami o mechanizmie oporności ESBL, VRE i CPE oraz działanie przeciwinfekcyjne (anti-antibiotic-resistant bacteria/antiinfective New Generation Biotherapeutic; ARB NGB).

Założenia merytoryczne dotyczące planowanego badania klinicznego fazy I/II:

Pacjent zrekrutowany do badania zostanie poddany przedleczeniu, czyli przygotowaniu antybiotykami (HBI prześle protokół – max. 5-dniowa antybiotykoterapia mająca na celu zubożenie mikrobioty pacjenta) i środkami osmotycznie czynnymi (redukcja mikrobiomu pacjenta dla ułatwienia wszczęcia leku badanego – jeden dzień).

Następnie pacjentom zostanie podany bioterapeutyk ARB NGB w ciągu zakładanych 14 dni w postaci kapsułek dojelitowych lub zawiesiny. Uważamy, że w związku z brakiem alternatywy dla pacjentów skolonizowanych bakteriami antybiotykoopornymi etycznym będzie przeprowadzenie pierwszego badania nie na zdrowych ochotnikach a od razu na chorych (skolonizowanych), dlatego zaplanowaliśmy jedno badanie kliniczne składające się z fazy I (zapewne Ib) oraz II (I/II). Planujemy preferencyjnie rekrutować pacjentów onkologicznych, np. hematologicznych (homogenna grupa, np. chorych na szpiczaka plazmocytozy, ew. przewlekłą białaczkę limfocytową) i/lub pacjentów u których zaplanowane są duże operacje chirurgiczne i ortopedyczne, ednocześnie skolonizowanych bakteriami antybiotykoopornymi. Planowane badanie fazy I/II, zostanie przeprowadzone u pacjentów w sugerowanych etapach.

Realizacja zamówienia będzie przebiegać w następujących etapach:

1. Safety (10 pacjentów) – dawka niska Dose escalation – dawka pośrednia 10 pacjentów oraz dawka duża 10 pacjentów
2. Interim analysis

3. Ocena skuteczności ARB NGB pod postacią badania z randomizacją, w którym grupa badana otrzymuje bioterapeutyk (w dawce maksymalnie tolerowanej lub optymalnej) a grupa kontrolna podlega obserwacji (standard of care), łącznie 126 pacjentów.

Założenia dot. badania stanowiącego przedmiot zamówienia:

- Czas trwania badania – faza I - faza aktywnej rekrutacji, max 6 miesięcy (czas trwania leczenia i obserwacji dla jednego pacjenta to 3 miesiące) oraz faza II - faza aktywnej rekrutacji max 12 miesięcy (czas trwania leczenia i obserwacji dla jednego pacjenta to 6 miesięcy). Ramy czasowe badania 01.01.2028 - 30.12.2029 (w tym 6 m-cy na prace przygotowawcze i 18 m-cy na aktywną rekrutację, obserwację i wykonanie elementów, raportów końcowych).
- Populacja – pacjenci skolonizowani bakteriami opornymi na ESBL, VRE i CPE, preferencyjnie chorzy na chorobę nowotworową (homogenna grupa, np. ze szpiczakiem plazmocytowym, przewlekłą białaczką limfocytową) lub pacjenci z planowaną dużą operacją chirurgiczną i/lub ortopedyczną. Do badania planujemy włączyć 30 pacjentów w etapie safety i dose escalation oraz 126 w etapie randomizowanym (63 pacjentów otrzyma bioterapeutyk i 63 pacjentów podlegać będzie jedynie obserwacji, bez leczenia dodatkowego – dane wyliczone w oparciu o szacowanie wielkości próby, przy $\alpha=0.05$ i $P=0.8$ przy zakładanej 40% redukcji kolonizacji po okresie obserwacji).
- Kryteria włączenia:
 - ✓ Wiek powyżej 18 lat
 - ✓ Płeć: kobiety i mężczyźni
 - ✓ Kolonizacja jelit bakteriami o mechanizmie oporności ESBL, VRE i/lub CPE (pacjenci skolonizowani)
 - ✓ ECOG max 2
 - ✓ Pacjenci zdolni do przyjmowania leków doustnie (bioterapeutyku)
 - ✓ Brak aktywnych chorób układu pokarmowego (w szczególności krwawienia, perforacji, aktywnych chorób zapalnych),
 - ✓ Pacjenci bez zaburzeń odporności poza chorobą podstawową i otrzymywaniem (immuno)chemioterapii (w przypadku chorych nowotworowych)

Kryteria wyłączenia (spójne niezależnie od grupy)

- ✓ Choroba Leśniewskiego-Crohna, WZJG
- ✓ Choroby autoimmunologiczne przewodu pokarmowego
- ✓ Ciężka niewydolność nerek ($eGFR < 30$)
- ✓ Stosowanie antybiotyków planowane w okresie screeningu i uczestnictwa w badaniu i/lub brak możliwości ich odstawienia
- ✓ Aktywna infekcja w momencie screeningu i włączenia do badania
- ✓ Niedrożność przewodu pokarmowego lub inne stany wskazujące na brak ciągłości przewodu pokarmowego

DAWKOWANIE: Chorzy skolonizowani (eskalacja dawki)

- ✓ bioterapeutyk ARB NGB podawany w autorskim schemacie (zostanie podany przed rozpoczęciem badania) trwającym 14 dni, z eskalacją dawki do maksymalnie tolerowanej

(docelowo z uzyskaniem ilości przyjętych bakterii w mianie co najmniej 10^{12} optymalnie 10^{14}).

I. Badania (obie grupy)

Badanie	Częstotliwość
Metabolity leku w moczu (lub analogicznie dla wymagań z lekami mikrobiotopochodnymi - LBP)	Co 8 godzin przez 48 godziny i okresy półtrwania (PK i PD)
Metabolity leku we krwi - (lub analogicznie dla wymagań z lekami mikrobiotopochodnymi - LBP)	Co 8 godzin przez 48 godziny i okresy półtrwania (PK i PD)
Metagenomiczne zmiany mikrobioty (usługę wykona HBI) – kał	Kał pobierany przed terapią (przed przedleczeniem i bezpośrednio przed podaniem NGB) i w punktach czasowych po podaniu NGB – doba 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90, 180 (w przypadku II fazy).
Krew i surowica do biobanku	Punkty czasowe jak wyżej
Badania w ramach screeningu	Standardowe (morfologia, kreatynina, CRP, prokalcytonina, jony, ALT, AST, GGTP)
Wymazy z odbytu w kierunku bakterii antybiotykoopornych	Minimum dwa przed włączeniem do badania i w odpowiednich punktach czasowych (doba 30, 60, 90, 180) do łącznie dwóch ujemnych wymazów w przypadku dekolonizacji

Zakres prac dla CRO:

1. Opracowanie dokumentacji badania, Medical writing (protokół badania, wzór świadomej zgody, broszura badacza, CRF, ICF, plan analizy statystyczne, Raporty z badania w tym roczne i końcowy oraz pozostałe niezbędne dokumenty w tym składane do właściwej Komisji Bioetycznej).
2. Dokumentacja rejestracyjna badania wraz z usługą rejestracji, złożenie dokumentacji rejestracyjnej do właściwej Komisji Bioetycznej.
3. Pozyskanie ośrodków realizujących badanie,
4. Uzyskanie zgody Komisji Bioetycznych, Rejestracja i uruchomienie badania,
5. Rekrutacja pacjentów i prowadzenie pacjentów w badaniu klinicznym (monitoring),
6. Zarządzanie danymi (Data Management) wraz ze statystyką – usługa dotyczy także zapewniania elektronicznej karty obserwacji pacjenta (eCRF) i zarządzania nim (udostępnienie, hosting i obsługa eCRF), szkolenie zespołu badawczego z obsługi systemu, centralny monitoring postępów badania online, query management, przygotowanie i walidacja bazy danych
7. Ocena bezpieczeństwa leków w trakcie badania (Drug Safety) – usługa dotyczy także Medical Monitoringu
8. Zarządzanie logistyką (w tym transport do ośrodków) oraz rozchód leku badanego – dotyczy także wydruku etykiet, przepakowania i zwolnienia oraz archiwizacji leku badanego

9. Prowadzenie Regulatory Process w trakcie trwania badania, czyli zgłaszanie istotnych poprawek do protokołu, zaktualizowanej broszury badacza oraz komunikację z Komisjami Etycznymi oraz odnośnymi władzami w krajach, w których prowadzone jest badanie
10. Organizacja spotkania badaczy
11. Prowadzenie komunikacji z badaczami i zespołami badawczymi z upoważnienia i na prośbę Sponsora
12. Przygotowanie raportu i prezentacji z danych bezpieczeństwa i skuteczności leczenia na każde spotkanie DSMB
13. Przygotowanie raportów i CSR po fazie I i po fazie II, zgodnych z wymogami regulacyjnymi
14. Zakończenie badania
15. Opracowanie dokumentacji końcowej.

Podkreślamy, że jest to badanie rejestracyjne (rejestracja w FDA i EMA) i musi spełniać wszelkie standardy w/w badania, w szczególności profesjonalizm przeprowadzenia oraz przygotowania CSR.