

Sperimentazioni di Fase 1 nei centri di Ematologia

L'esperienza dell'Istituto Tumori di Napoli






Ematologia Oncologica
Istituto Nazionale Tumori
Fondazione G. Pascale
G. Corazzelli

PHASE 1

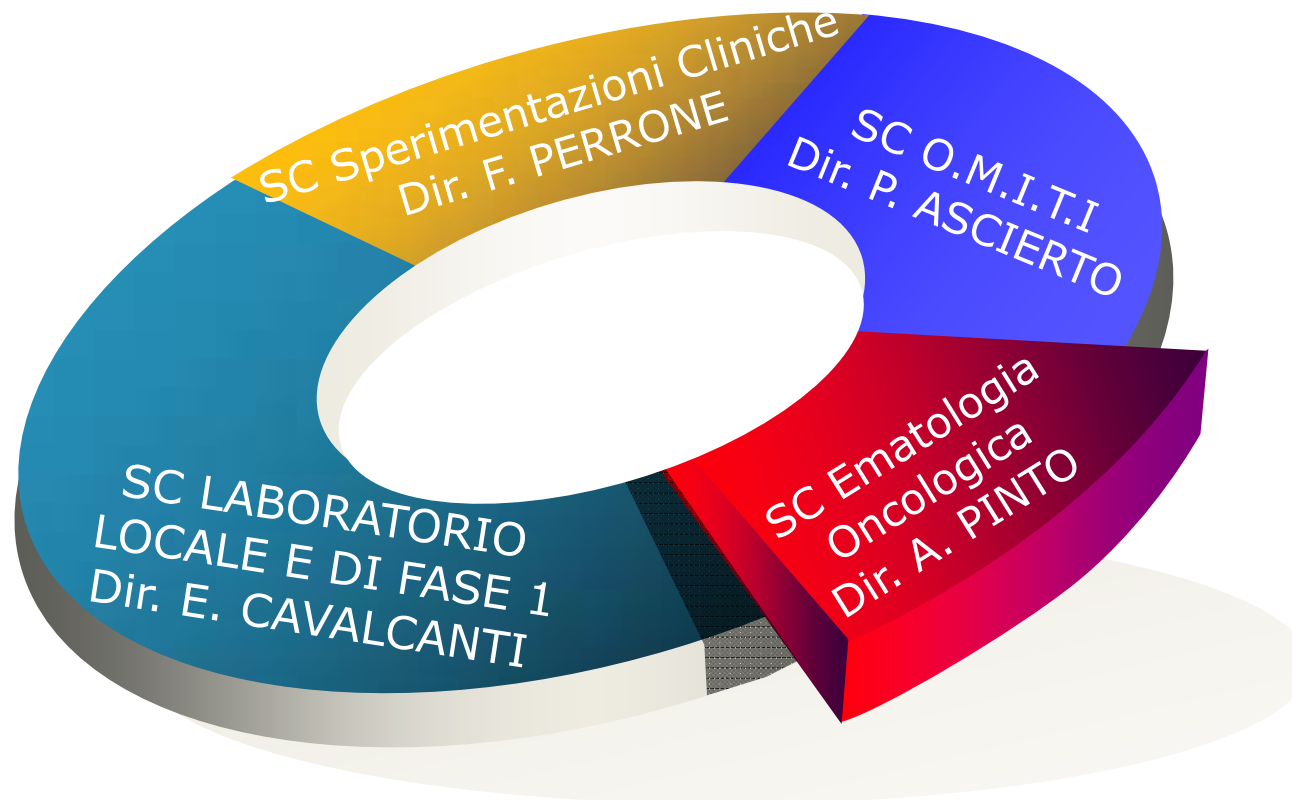
3 barriers to achieving goal



-  Requisiti Unità Cliniche (Det 809/15, App. 1)
-  Requisiti Laboratori (Det. 809/15 App 2)
-  Procedure operative standard SOP(App. 3)



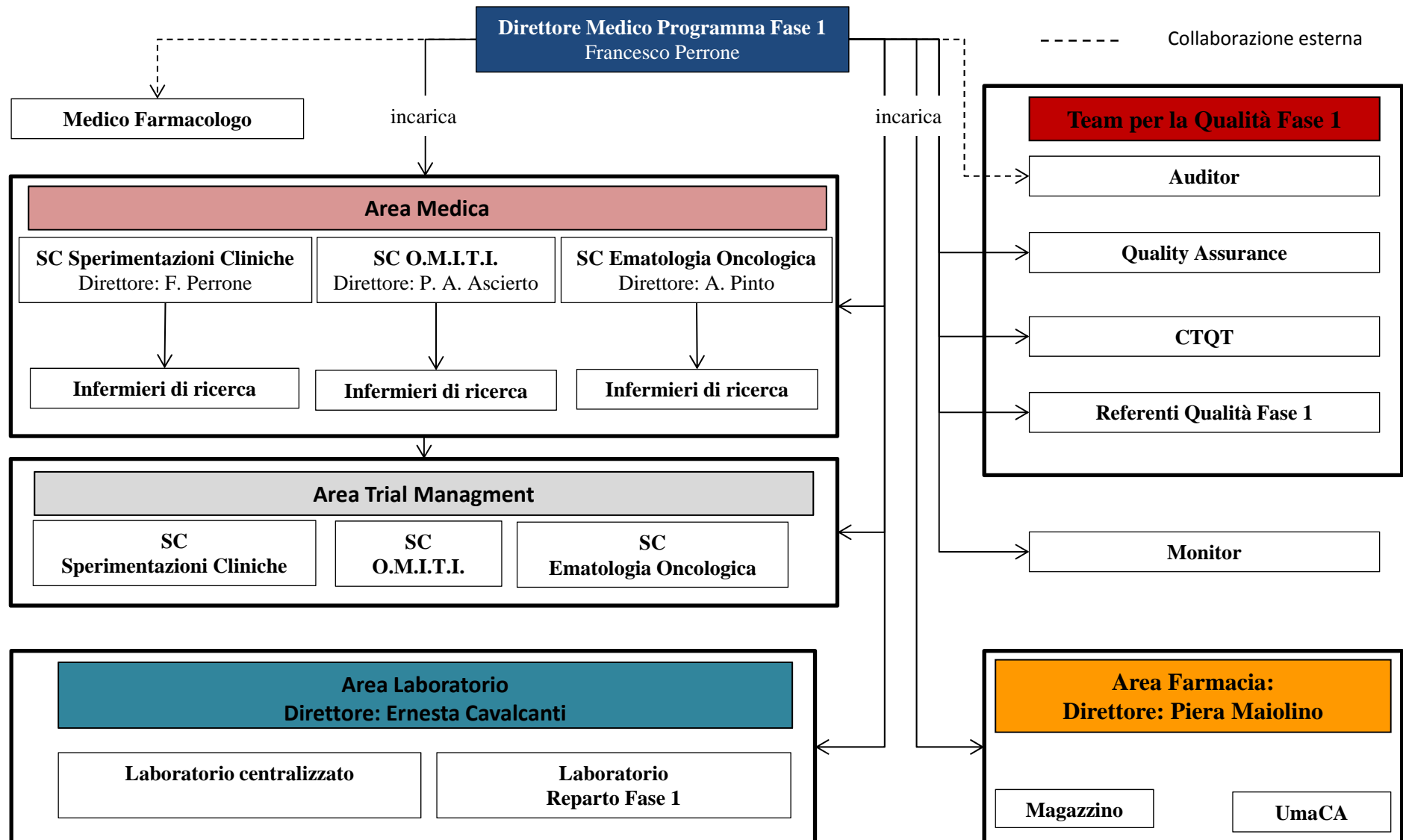
“Ci siamo inseriti come Unità Clinica in un contesto già in essere, verificato e in attività dal Novembre 2017...”



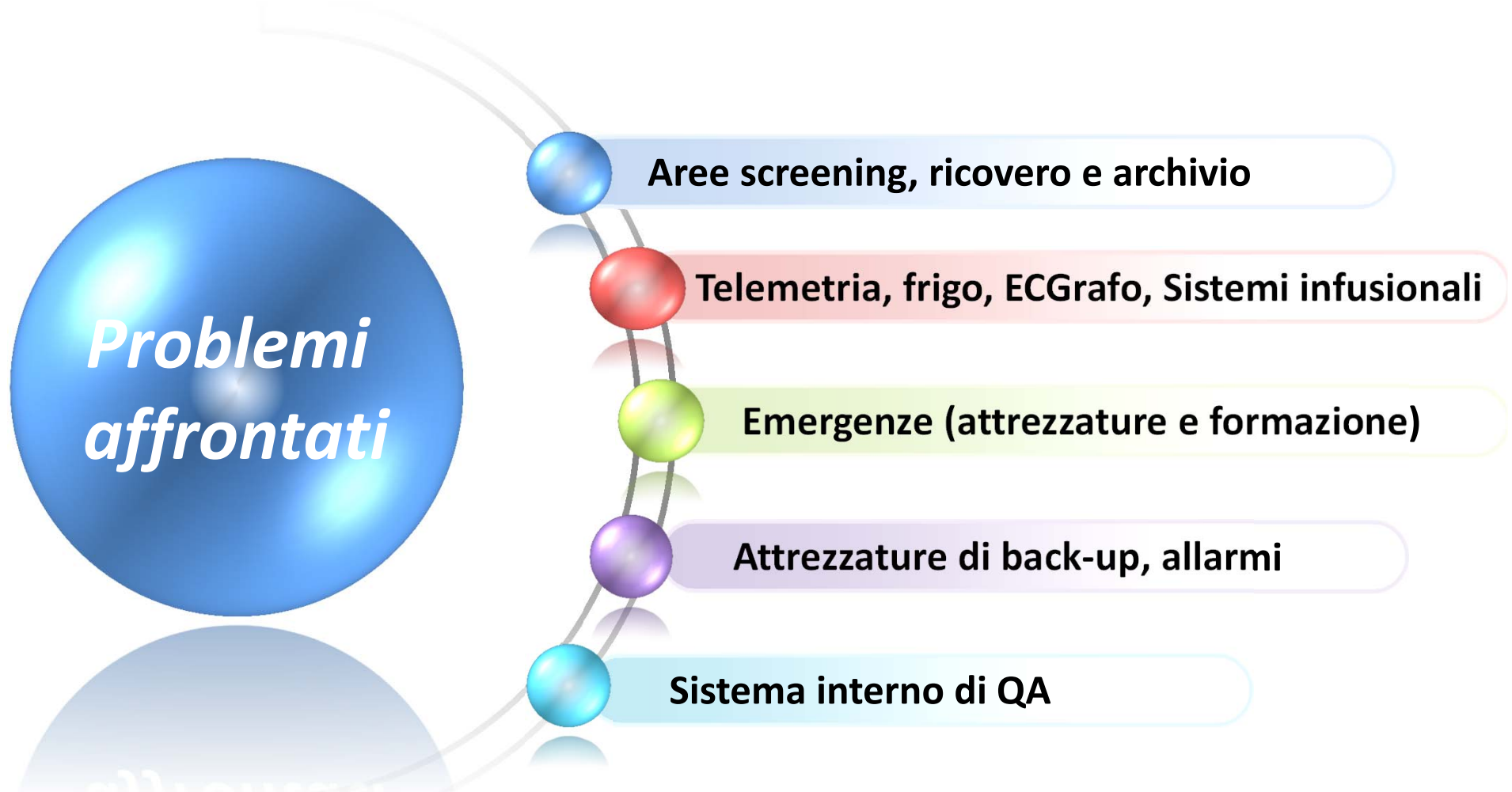
- ✓ Sistema di SOP già esistente e in continuo aggiornamento
- ✓ Laboratorio per il trattamento dei campioni biologici già certificato
- ✓ Struttura collocata all'interno di un ospedale con Rianimazione – Facilities radiologiche e diagnostiche complete - Reperibilità H24 del personale dedicato alle emergenze
- ✓ Accordo già in essere con Pronto soccorso dell'attiguo Osp. Cardarelli

Organigramma Funzionale Programma di FASE 1

Versione 1 del 10/4/2019



“Abbiamo dovuto preoccuparci precipuamente di ...”

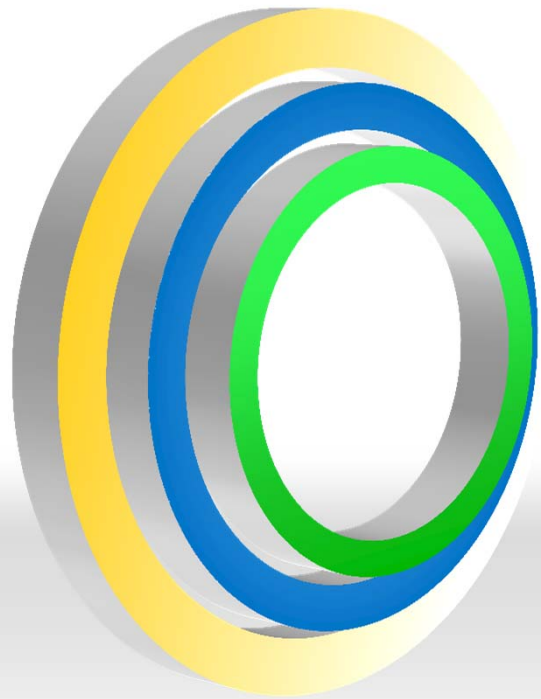


*“... abbiamo beneficiato anche della esperienza di **Accreditamento JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT) dal 2016...**”*

Ematologia Oncologica INT Napoli

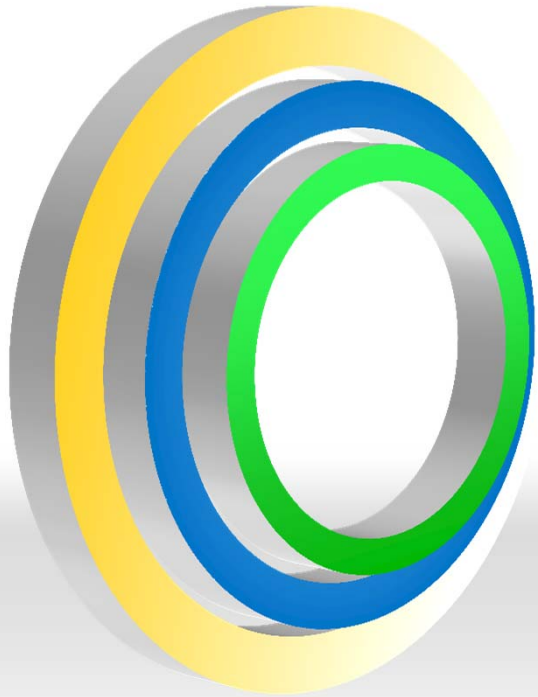


Le Fasi 1 in Ematologia



- 1** Quali differenze con l'Oncologia?
Quali indicazioni?
- 2** Quali problematiche?
- 3** Quali vantaggi?

Le Fasi 1 in Ematologia



1

Quali differenze con l'Oncologia?
Quali Indicazioni?

RECURRENCES IN MOST OF SOLID TUMORS

«No study? no party!»

Conventional Approach

- Few active drugs
- Chemoresistance
- Early progression

Phase 1

- Unlooked-for and valuable opportunity
- Run for symptoms control, at least



«Ulyxes in nobody's land», oil on canvas , 2003 - Leonardo Roperti

RECURRENCES IN MOST OF HEMATOLOGIC TUMORS

«No study? Party, somehow!»

Conventional Approach

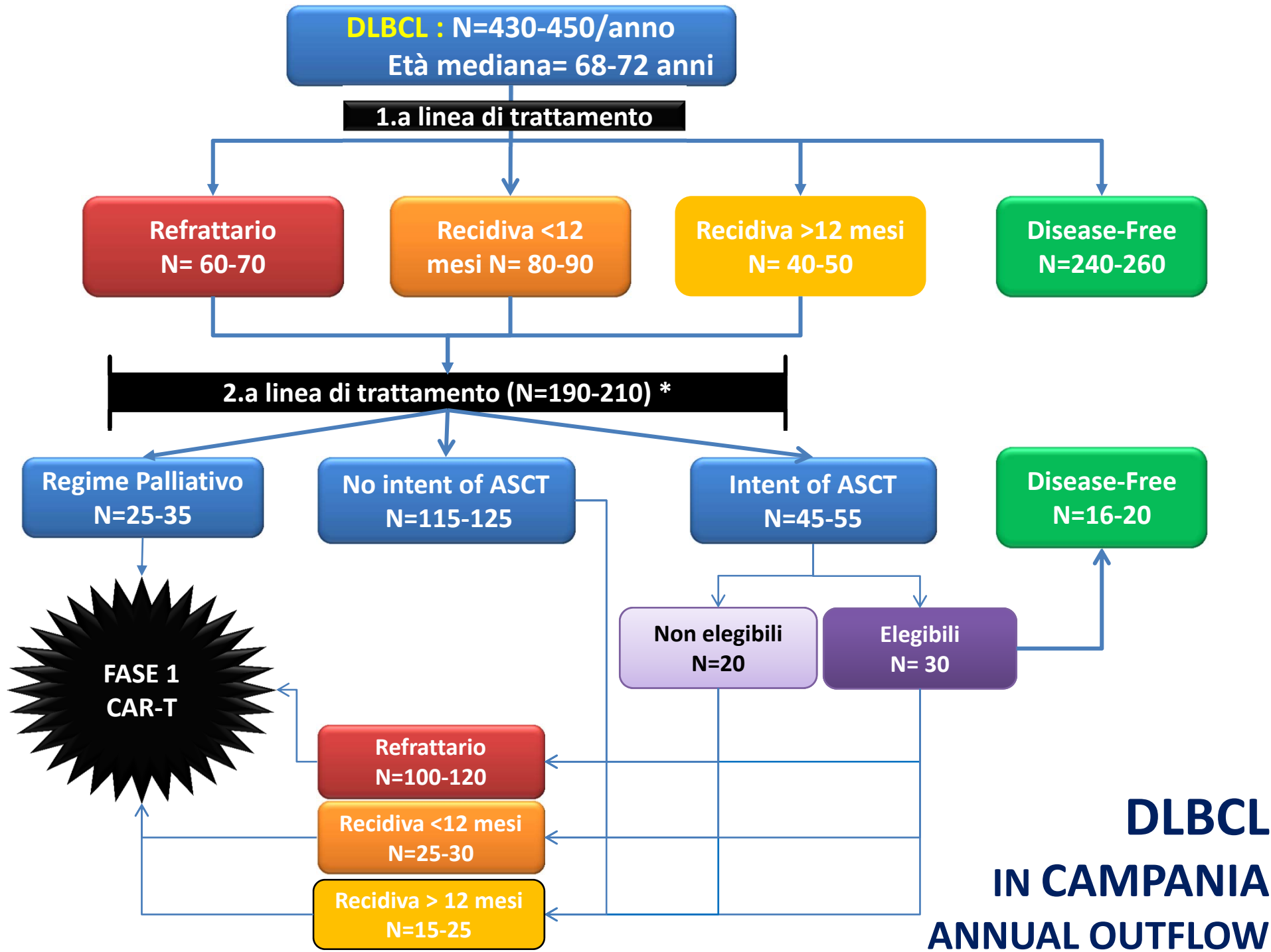
- Availability of several lines of treatments
- Residual chemiosensitivity even at late recurrency
- Metronomic therapies effective in curbing disease

Phase 1

- why run only for dose and safety?
- why run for an uncertain personal benefit?



«Nausicaa and her Maidens brought to Ulyxes food and wine», 1910 - W. Hethe Robinson 1910



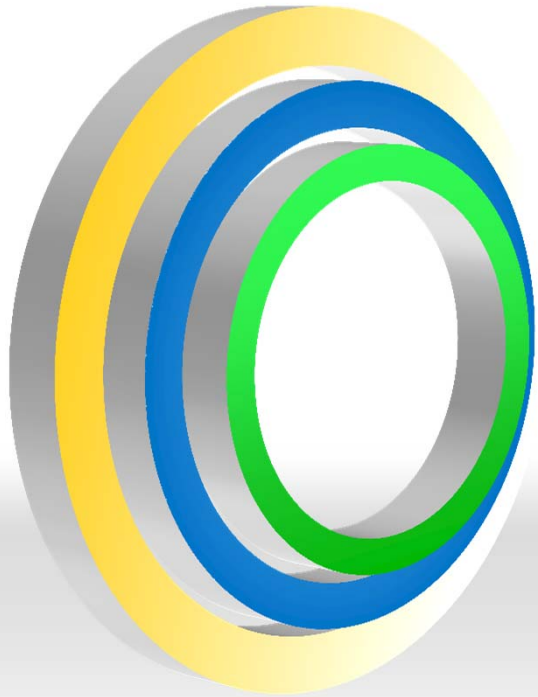
Grazie alla FASE 1 si facilita l'accesso a diverse categorie di farmaci

- Checkpoint therapies (single agent or in combination)
- Precision epigenetic therapy
- T-cell engaging bispecific antibodies
 - Anti CD20/CD3 RO7082859
- Immunotoxins
 - anti CD19 Longastuximab tesirine
 - anti CD25 Camidanlumab tesirine

**C'è spazio per la FASE 1 anche in prima linea
soprattutto in istotipi sfavorevoli**

- RO7082859 (Anti-CD20/CD3) + R-CHOP
- RO7082859 + Atezolizumab + obinutuzumab
- BETi + BCL-2i + antiCD20
- PI3Ki + Ublituximab+ pembrolizumab
- Obinotumumab + BCL-2i
- anti-CTLA-4 + anti PD1+ brentuximab

Le Fasi 1 in Ematologia



2 Quali problematiche?

Gli studi di Fase 1 in Ematologia: **perplexità?**

Generiche

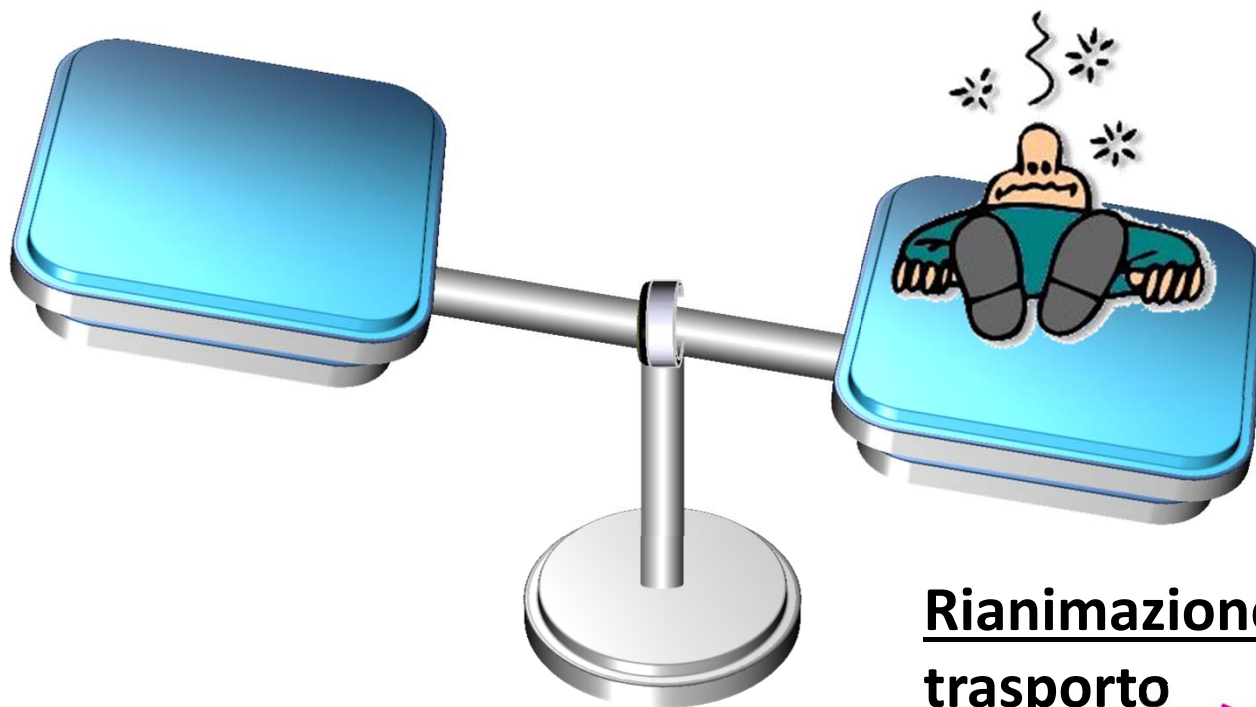
A fronte di un importante investimento in risorse umane ed economiche

- offrono una opportunità per un selezionato gruppo di malati
- Rapporto rischi/vantaggi poco definibile

Specifiche

- I rischi di AE per un paziente ematologico possono essere più alti rispetto a quelli oncologici per
 - immunodepressione umorale e cellulare
 - tossicità d'organo accumulate per plurime linee di trattamento
 - età avanzata (capping per l'età spesso assente in Fase 1)

*“... nel corso del processo di certificazione per la FASE 1
ci ha colpito la netta centralità in termini di requisiti e
procedure della **GESTIONE DELL’EMERGENZA AVANZATA**”*



Rianimazione e
trasporto



Sopravvivenza a 30 giorni dall'arresto cardiaco
Studio randomizzato su 8014 pazienti (Perkins, NEJM 2018)

ADRENALINA

PLACEBO

P= 0.02

ADRENALINA

PLACEBO

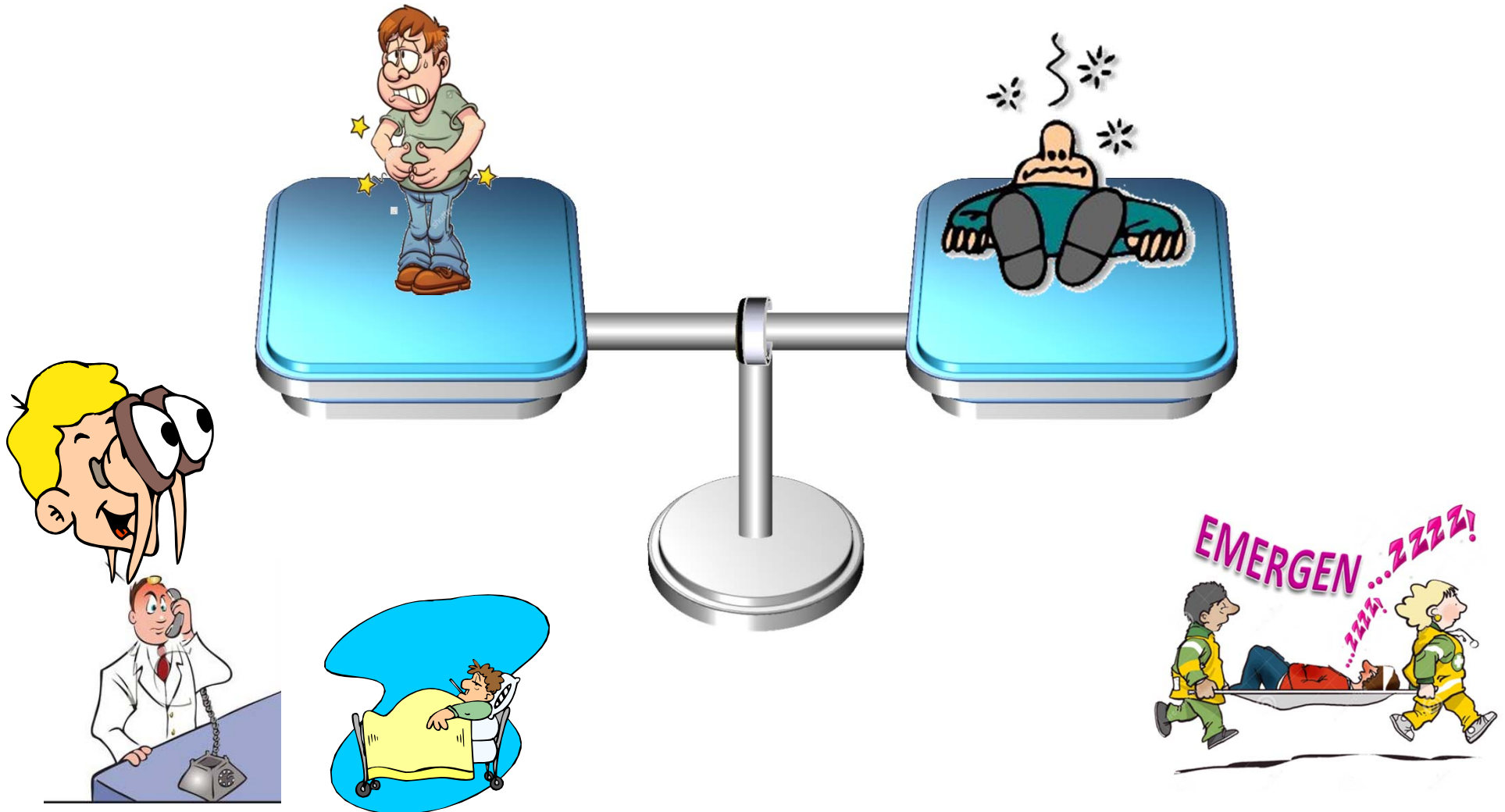
Vivi senza esiti neurologici: 2,2% (N=87)

Vivi senza esiti neurologici: : 1,9% (N=74)

P= NS

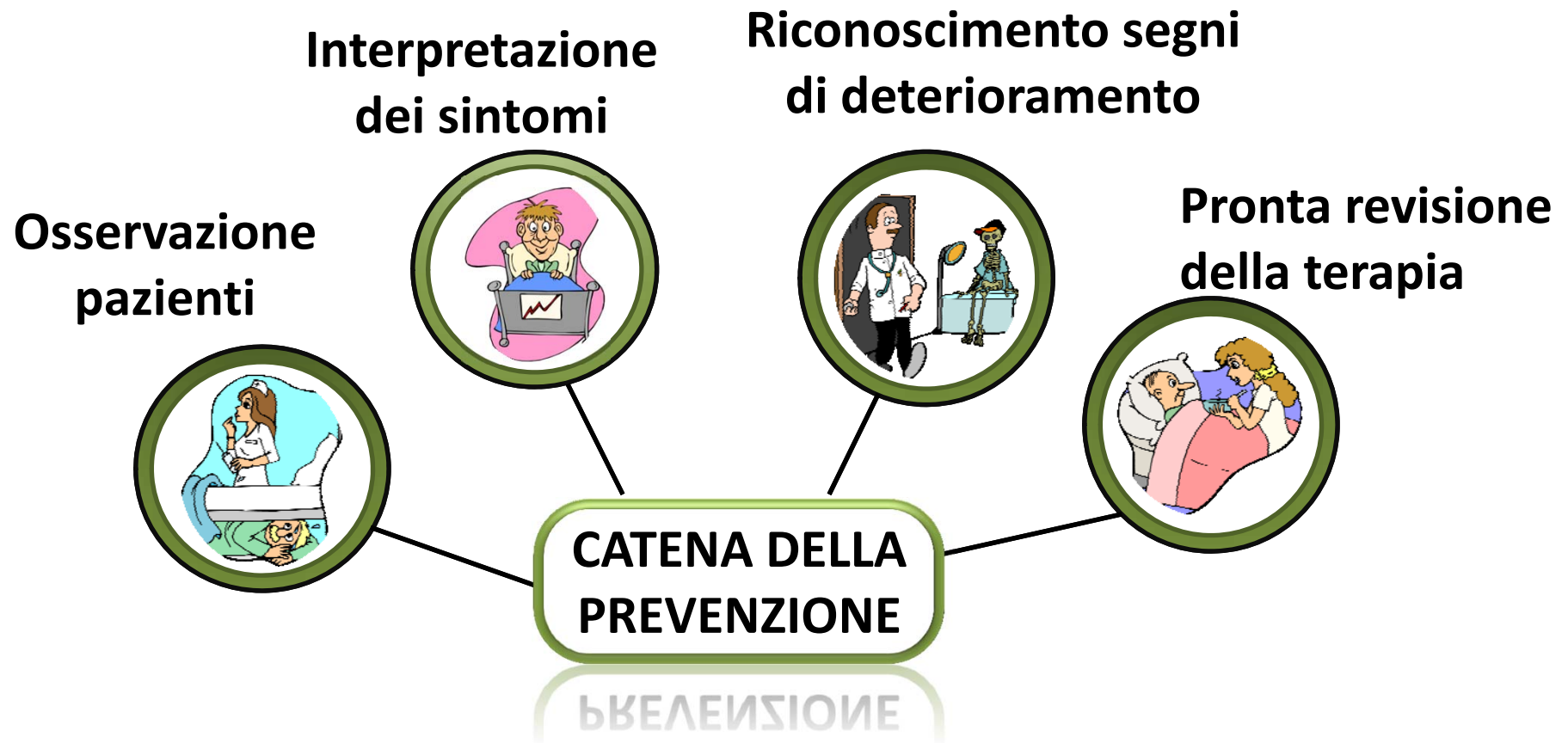
Catena Prevenzione dell'Evento Grave

Catena Gestione Emergenza Avanzata



Con sopravvivenze a 30 gg del 2-3% dopo arresto cardiaco, bisognerebbe curare e qualificare interventi per prevenire gli eventi avversi gravi attraverso una catena di prevenzione

“... in Ematologia è importante riuscire ad intercettare per tempo eventi avversi gravi perchè una volta in essere sono di difficile controllo soprattutto nelle Terapie Intensive...”



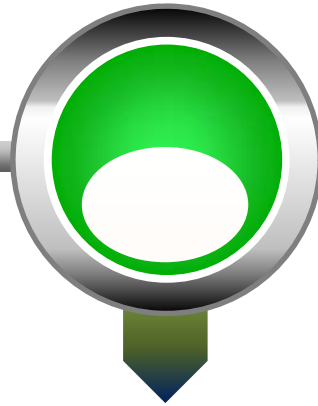
Allarme precoce – Tempestività e appropriatezza di intervento

Ipossia/ Tachipnea



- MEWS Scorecard
- ABCDE
- quick SOFA

Ipotensione/ Tachicardia



- MEWS Scorecard
- ABCDE per SIRS
- Quick SOFA

Interazione farmaci



- Interaction Checker
- BEERS Criteria
- FORTA list

Prescribing Review

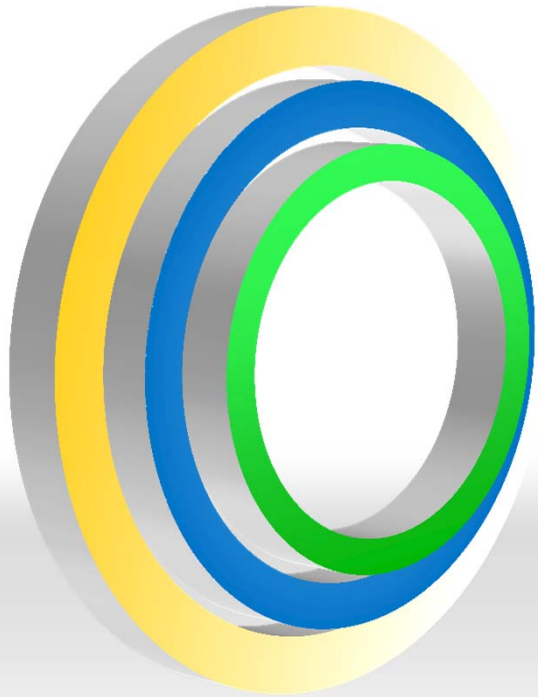


- START & STOPP
- ADR Risk Score
- ACB risk

ACB, Anticholinergic burden; ADR, Adverse drug reaction; FORTA, Fit fOR The Aged; START, Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment; STOPP, Screening Tool of Older Person's Prescriptions.

- ⊙ Applicare Score Clinici di rischio? check mandatorio per interazioni?
- 👉 Percorsi formativi (ad. es Farmacoterapia Geriatrica)?
- 👉 Riferimenti da Società Scientifiche?
- ❖ IntercheckWEB? (<https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb>)

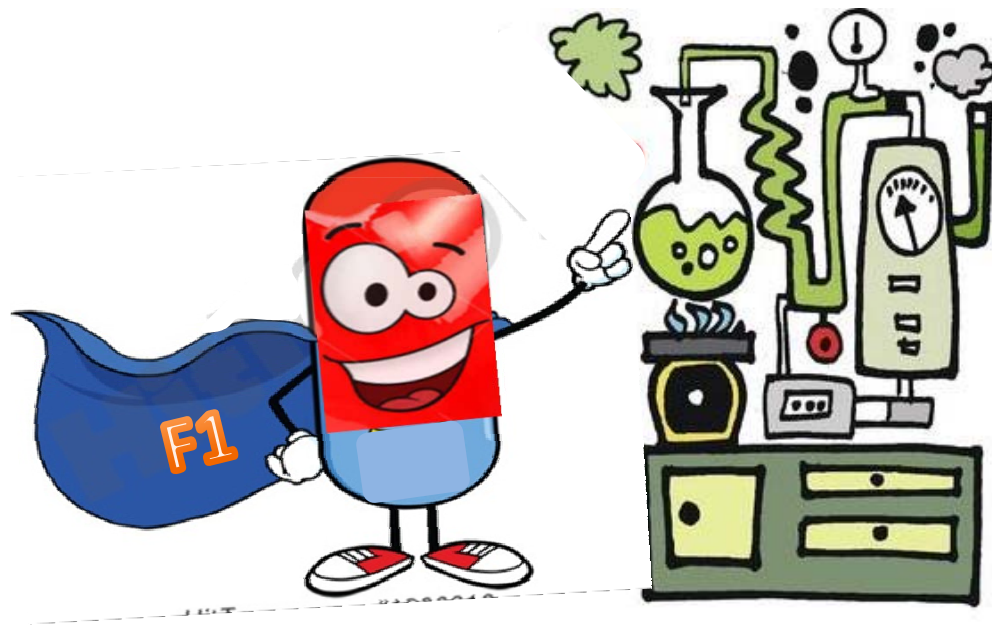
Le Fasi 1 in Ematologia



3

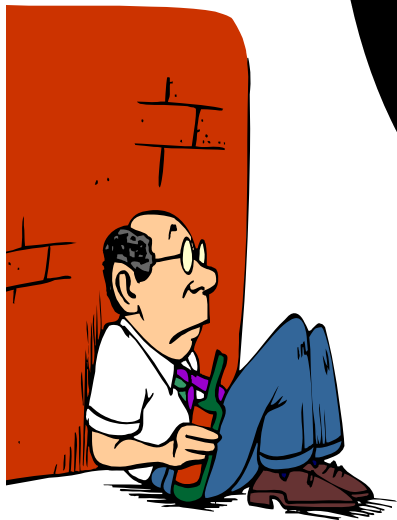
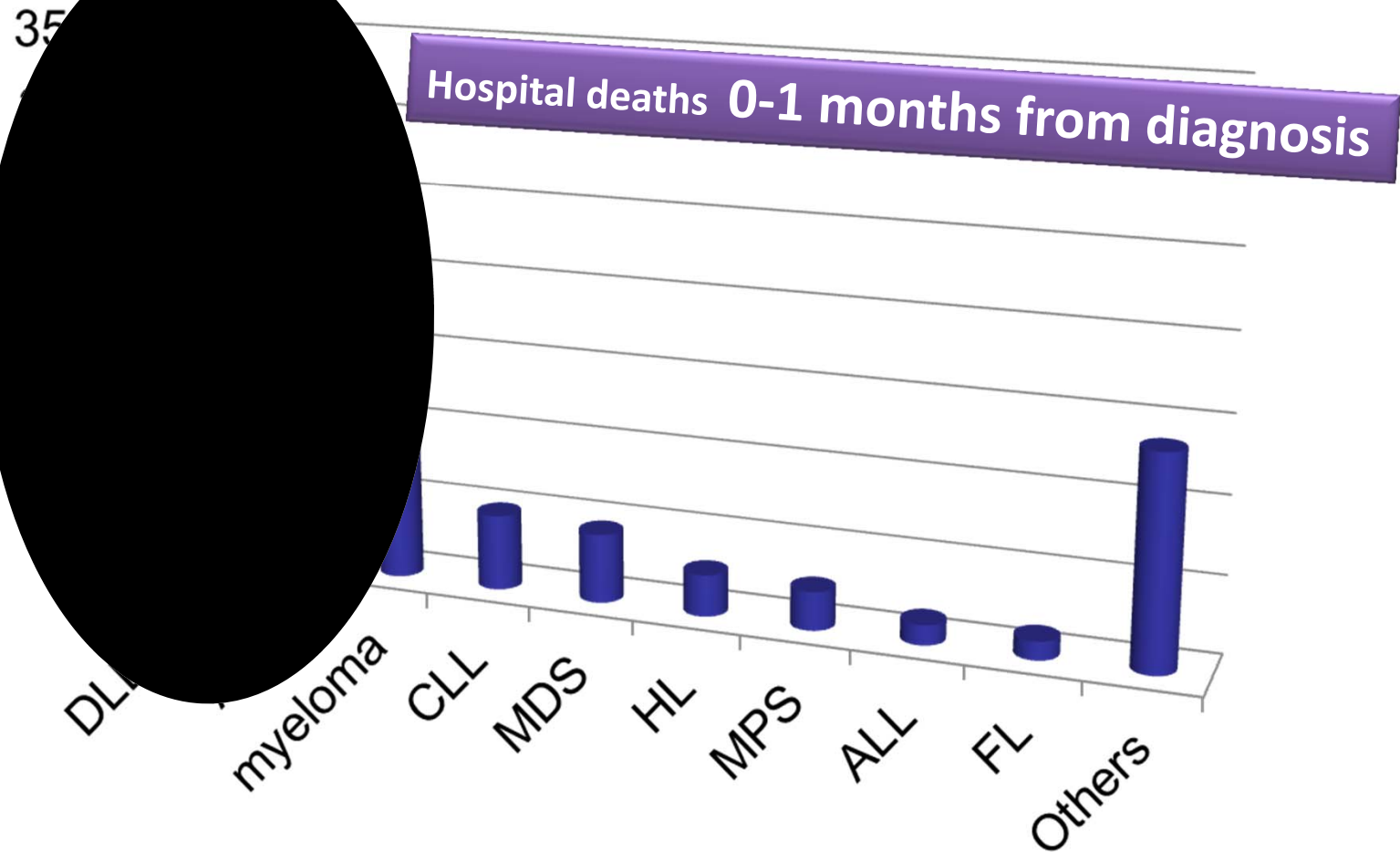
Quali vantaggi?

La **FASE 1** può essere un **Catalizzatore di crescita** in un Reparto di EMATOLOGIA dove l'intensità dei trattamenti espone a rischio per eventi 'life-threatening'



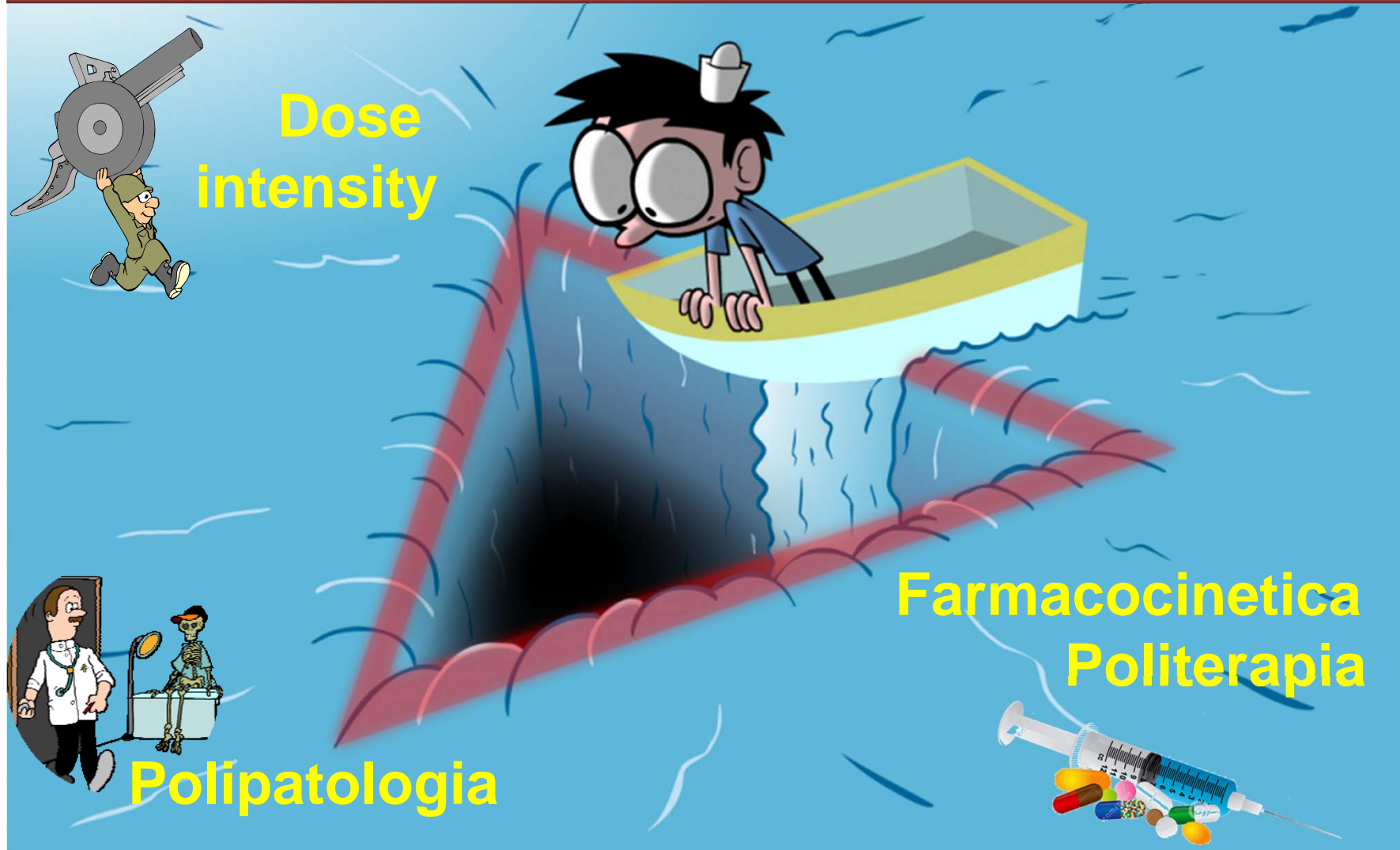
High-risk for EARLY DEATH

% by disease subtype



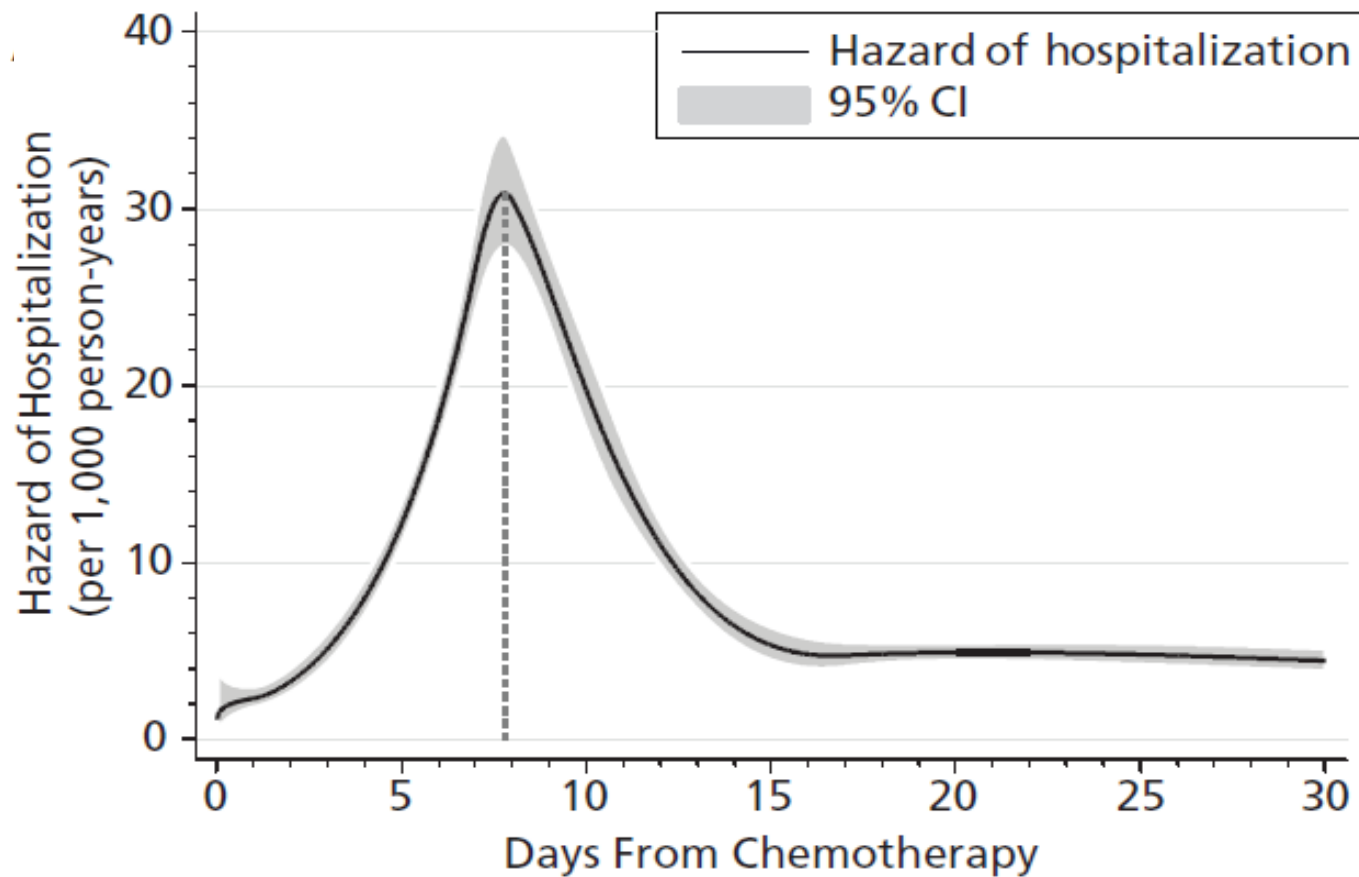
High-risk for EARLY DEATH

a BERMUDA TRIANGLE in lymphomas of the aged



Early Death in Older Patients With DLBCL

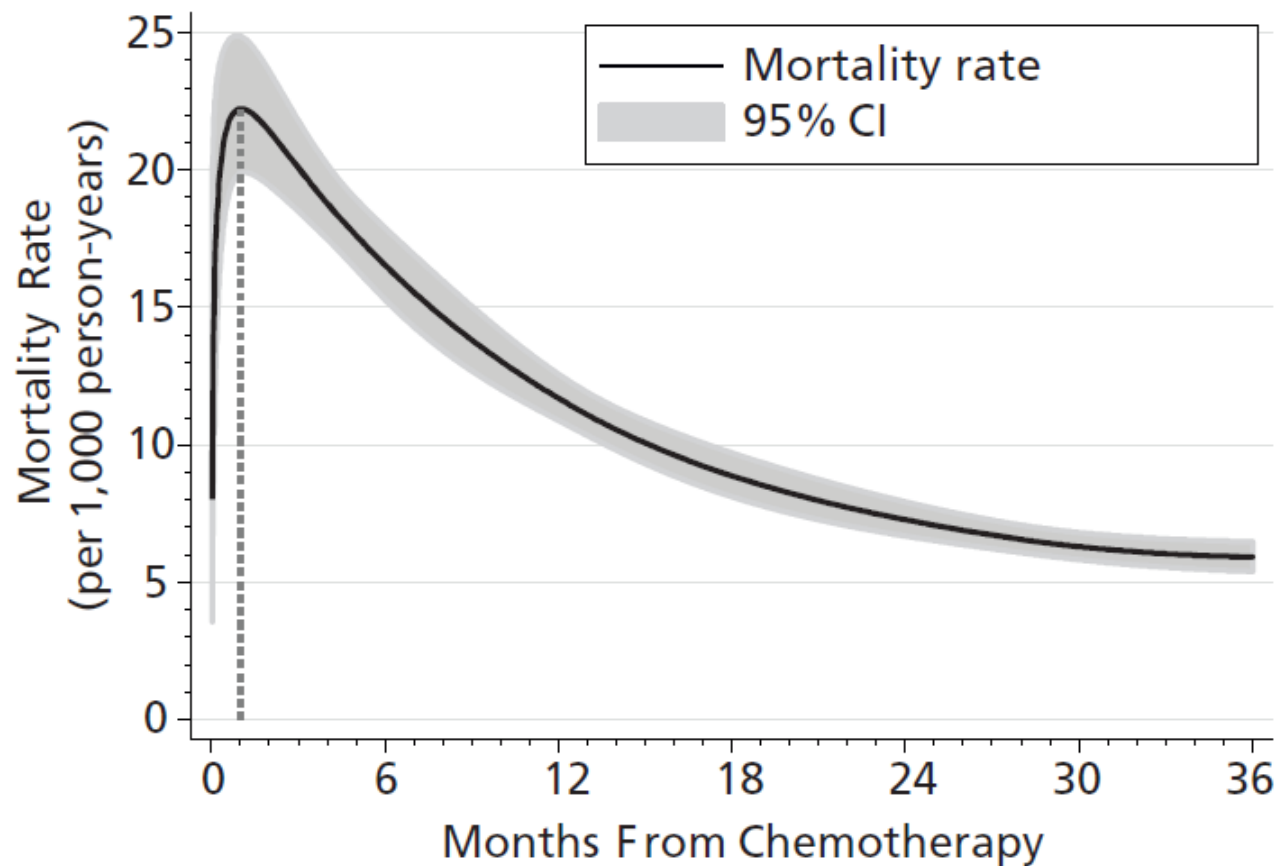
5530 pts (SEER-Medicare), median age 76 years



Olszewski AJ et al, JNCCN 2016, 14:1121-1129

Early Death in Older Patients With DLBCL

5530 pts (SEER-Medicare), median age 76 years



Olszewski AJ et al, JNCCN 2016, 14:1121-1129

Le attività che in una Divisione di Ematologia gravitano attorno ad una struttura di Fase 1

possono

- ridurre la forbice di intensità e qualità dei trattamenti tra pazienti in studi clinici e pazienti 'real life'
- combattere il fenomeno della 'early death'

attraverso

- un upgrade di conoscenze, procedure e apparecchiature nella attività di riconoscimento e monitoraggio dei segni di deterioramento clinico del paziente
- una pratica clinica di qualità in continuo aggiornamento e verifica
- un modello integrato di assistenza e cooperazione tra figure professionali diverse

La conseguente ricaduta positiva nella qualità complessiva delle attività di cura nella Divisione di Ematologia, può recuperare quell'investimento in risorse qualificate che si pensava eccessivo per il contenuto numero di pazienti arruolabili in Fase 1.