

I Centri di FASE I in Italia:
Il quadro attuale e i futuri scenari

**Sperimentazioni di FASE I nei centri di
oncologia: l'esperienza dell'Istituto Nazionale
Tumori- Milano**

Prof Filippo De Braud
Direttore . Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori , Milano
Ordinario Oncologia Medica Università di Milano

Disclosures

Relationship	Company/Organization
Consultant Advisory Board	BMS, Novartis, Pharm Research Associated, Daiichi Sankyo, Ignyta, Amgen, Pfizer, Octimet Oncology, Incyte, Teofarma, Pierre Fabre, Roche, EMD Serono
Speaker	BMS, Roche, Astra Zeneca, Fondazione Menarini, Novartis, Bayer, Noema S.r.l., MSD, ACCMED, Dephaforum S.r.l., Nadirex, Biotechspert Ltd, PriME Oncology, Healthcare Research & Pharmacoepidemiology.



PHASE I STUDY IN ITALY

From July-11-2016

Determina AIFA n. 809/2015
June-19-2015



minimum requirements for PHASE I Unit



high levels of quality



the PHASE I units has already been verified by AIFA
with positive result

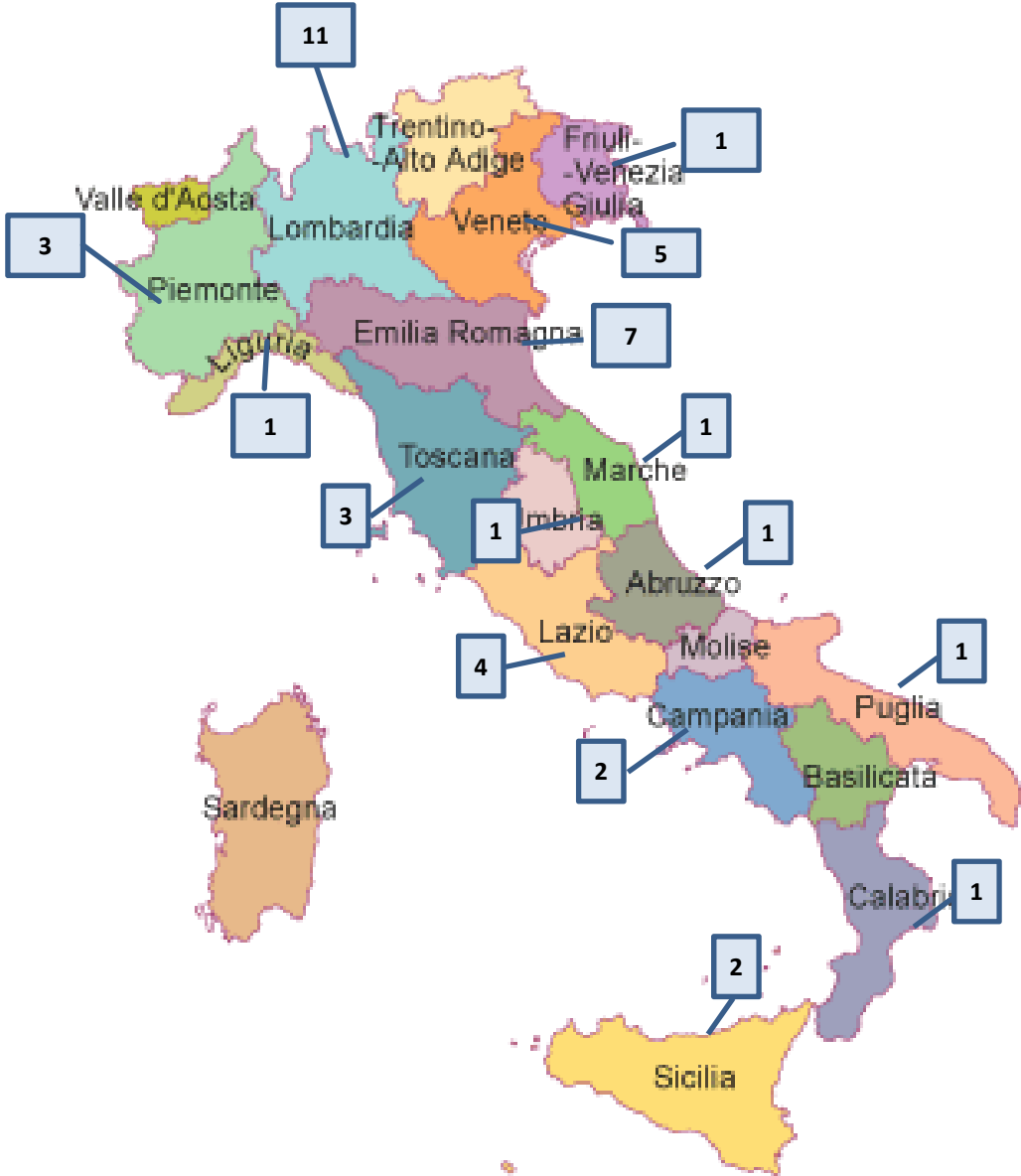
Centri Clinici di FASE I dove poter condurre studi Oncologici

TOT :44 *

Nord: 28

Centro: 9

Sud: 7



* 16 IRCCS

17° Rapporto Nazionale 2018_AIFA

2017: 564 sperimentazioni presentate (e autorizzate)



238 in Oncologia



79 di FASE I

(rientrano in questa classificazione trials di Fase I-II o I-III.)

La determina AIFA nei Centri di Oncologia

- Organizzati per curare
- Spesso già organizzati per fare ricerca
- Ci confrontiamo già su controlli su cui viene poi valutata la nostra attività (Audit /Ispezioni)



Attenta analisi dei requisiti della determina



- Adattare la determina alla propria struttura e organizzazione interna
- Definire i percorsi e le responsabilità con SOPs (Standard operating procedures) che vanno “cucite” sulla propria organizzazione



SGQ per il mantenimento dei requisiti





Established in 1928, the Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori” is a **Comprehensive Cancer Center** whose activities range from epidemiology to cancer diagnosis, treatment, rehabilitation and palliative care through innovative therapies and prevention strategies. The Fondazione is a public Health Institute with Experimental and Clinical Units located in the same or nearby buildings favouring the continuous interactions, with **Centralized Services**.



Fondazione IRCCS
“Istituto Nazionale dei Tumori”

Una Possibilità di crescita:

- Revisione dei processi e delle criticità
- Coinvolgimento di tutto il personale delle Strutture
- Maggiore consapevolezza dei ruoli e competenze
- Effetto di crescita sulla Struttura



- Come migliorare la qualità della ricerca senza aumentare la burocrazia
- Analisi della realtà delle Strutture sanitarie e della loro organizzazione per comprendere cosa realmente serve per raggiungere l'obiettivo

In Oncologia grazie ai risultati positivi della ricerca farmacologica per la cura dei tumori i Pazienti percepiscono come un “ diritto alla cura “ quello di poter partecipare a studi clinici anche con molecole in fasi precoci (Fase I) di sviluppo.

Esiste una possibile differenza tra le caratteristiche delle popolazioni di pazienti trattati negli studi clinici registrativi e quella dei pazienti che li riceveranno come terapia “standard”.

Nelle fasi precoci di sviluppo (“dose escalation “ della FASE I) è ragionevole che siano selezionati accuratamente i Pazienti in relazione alle loro condizioni cliniche, perché l’importanza di questa fase è quella di non avere inferenze nelle individuazione delle possibili tossicità e della farmacocinetica e farmacodinamica.

Nelle fasi I NON devono invece essere discriminate classi di pazienti come quelli ***pediatrici o anziani*** che siano in condizioni cliniche adeguate per lo studio.

Sono gli studi di Fase II e III che dovrebbero avere criteri di inclusione meno restrittivi e più allineati alla pratica clinica

Da capire come gestire le “corti di espansione” degli studi di Fase I che nella realtà sono delle Fasi II ma per ragioni “pratiche” inserite nel protocollo di fase I

NB : Gli studi clinici sono concordati con EMA e FDA quindi si deve essere coordinati con loro per non trovarsi “esclusi dalla sperimentazione”

DIRETTORE MEDICO

Filippo de Braud

STRUTTURE CLINICHE

TUMORI SOLIDI

(S.C. Oncologia Medica 1)
Direttore Dr. Filippo de Braud

TESTA COLLO

(S.C. Oncologia Medica 3
Tumori testa-collo)
Direttore Dr. Lisa Licitra

dell'adulto)
Direttore Dr. Paolo Casali

EMATOLOGIA

(S.C. Ematologia)
Direttore Dr. Paolo Corradini

Epato-gastro-pancreatico e Trapianto di Fegato

(S.C. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1
- Epato-gastro-pancreatico e trapianto di Fegato)
Direttore Dr. Vincenzo Mazzaferro

PEDIATRIA

(S.C. Pediatria Oncologica)
Direttore Dr. Maura Massimo

(S.S terapia medica ginecologica _Dip Chirurgia)
Direttore D. Domenica Lorusso

LABORATORI

S.C. Medicina di Laboratorio
(Analisi Chimico - Cliniche).
Direttore Dr. Daniele Morelli

S. C. Immunoematologia e
Medicina trasfusionale
Direttore Dr. Fernando Ravagnani

S.C. Anatomia Patologica 1/2
Direttore Dr. Giancarlo Pruneri

Coordinamento trasversale con SOP condivise

FARMACIA STUDI CLINICI E SPERIMENTALI

(Responsabile S.S. Farmacia studi clinici e sperimentali)

TEAM PER LA QUALITA'

S. S qualità, formazione e Privacy : Responsabile Dr.ssa Anna Roli
QA -GCP
AUDITOR-GCP

ALTRE FIGURE A SUPPORTO

Medico Farmacologo
MONITOR per studi no-profit

L'esperienza dell'Istituto Nazionale Tumori- Milano

- Revisione dei processi -> integrazione SOP già presenti + 15 nuove SOP , stesura delle JOB description
- Formazione -> GCP per nuovo personale, BLS, ALS, aggiornamento annuale periodico relativo al programma FASE I
- Adeguamento Strutturale -> archivio dedicato agli studi clinici secondo i requisiti richiesti dalla determina AIFA
- Strumentazione -> Sistemi di monitoraggio centralizzato in continuo dei parametri vitali
- Personale -> medico farmacologo, QA- GCP, AUDITOR-GCP (per audit annuale sistema/studio)
- Regolamento e Istituzione del CTQT (Clinical Trial Quality Team) per studi no-profit
- Revisione del processo di gestione delle emergenze -> piano per casi imprevisti, che includere la disponibilità di specifici antidoti o trattamenti di emergenza basati sulla legge (art. 17) e il decreto ministeriale (D.M. 11/10/2007) (tutto regolamentato da una SOP)



Emergenza e requisiti per interventi di emergenza avanzata

Sperimentazioni di Fase I con farmaci ad alto rischio

In conformità del combinato disposto dell'art.2,commi 1 e 2, del DPR 439/2001 e dell'art3,commi1 e 2 del dlgs 200/2007



- IRCCS Monotematico -> non è presente un PS

- ✓ Ospedale con reparto di rianimazione
- ✓ Personale per l'emergenza h 24
- ✓ Letti per le urgenze



Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



WORKSHOP
Roma, 12.09.2019

Alcune considerazioni dopo tre anni ...

-Grazie al “processo di auto-certificazione” si è diffusa una **cultura per la qualità**, una maggiore propensione a lavorare secondo procedure stabilite.

- Attenzione però ad ottimizzare le risorse (fisiche ed economiche) su quello che realmente serve al miglioramento del processo -> restano ancora punti discutibili : formazione ALS ? medico Farmacologo o con documentata esperienza nel settore?

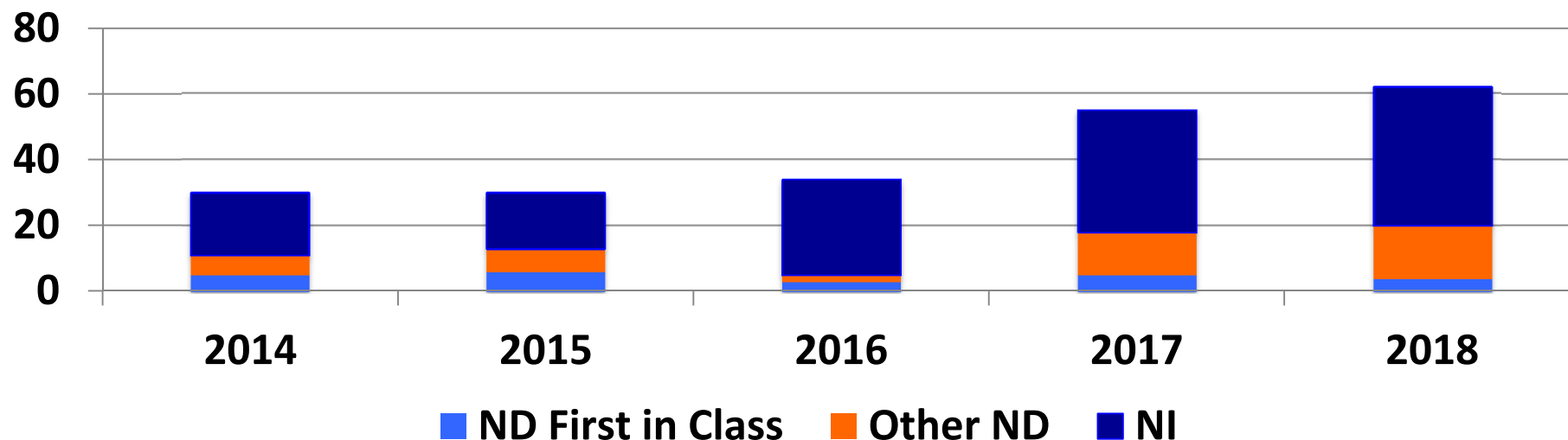
-Sebbene il processo di autocertificazione sia piuttosto oneroso, **il numero delle Strutture autocertificate è notevole e in continuo aumento** -> realmente tutti posso fare studi di FASE I?

-La componente multicentrica implica che ciascun centro ha una disponibilità limitata di arruolamento pazienti -> È sempre più difficile per un singolo investigatore farsi un'esperienza sull'uso e la gestione di un nuovo farmaco e sullo spettro di tossicità possibili.

-D. L 14/05/2019. Art. 6.lo sperimentatore, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica,dichiara preventivamente alla struttura presso la quale si svolge lo studio clinico, l'assenza, rispetto allo studio proposto, d'interessi finanziari propri,del coniuge o del convivente o di parenti entro il secondo grado,nel capitale dell'azienda farmaceutica, nonchè l'assenza di rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione , a qualsiasi titolo, con il promotore.

Esiste un reale conflitto di interessi per un PI di studi di FASE I?

Total ND and NI in oncology, approvals in the last 5 years

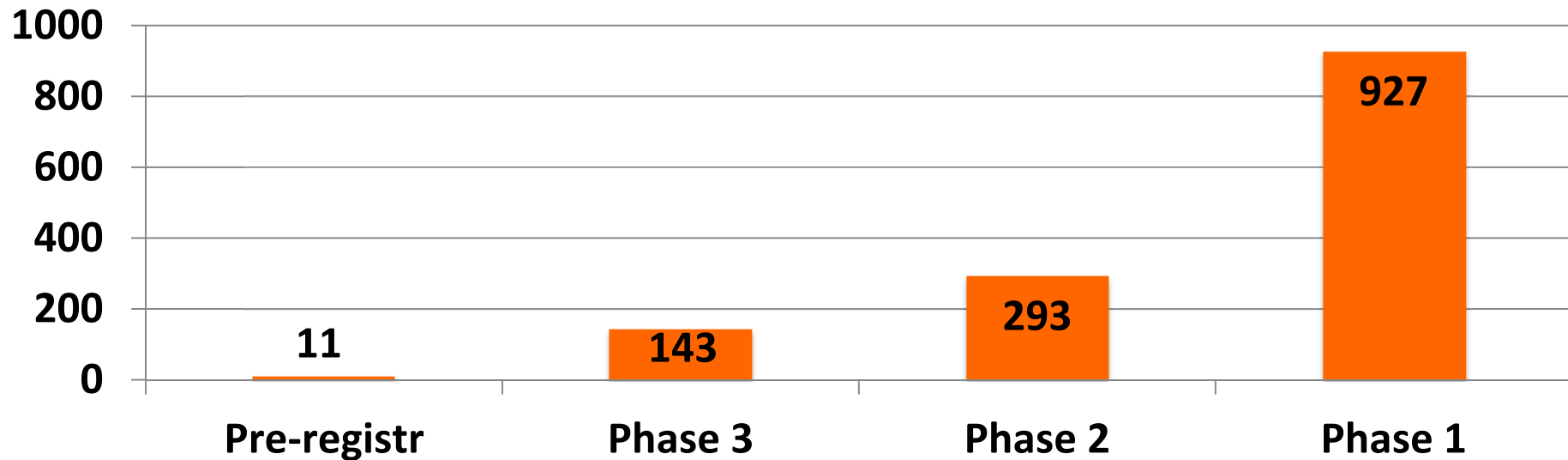


211 new approvals : 67 ND 114 NI

- Approved US 184; filed 2 (end 2018)
- Approved EU 143; filed 15 (end 2018)
- Approved JP 79; filed 9 (end 2018)

ONCOLOGY

New Drugs in development at the end
of 2018 (**1374** vs **1174** in 2017)



La ricerca ha sempre dei costi e necessità di personale dedicato

sia se sponsorizzata da privati a scopo di “Profit” → vera ricerca o buon “servizio” ?
sia se sponsorizzata da Istituzioni Accademiche

Quindi c'è sempre “qualcuno” che sostiene economicamente la ricerca
Molti “grants” accademici prevedono co-finanziamenti anche da privati

I punti cruciali sono quelli relativi alla proprietà intellettuale dei dati e alla trasparenza dei budget

In alcuni Paesi la “defiscalizzazione” degli investimenti in ricerca è un forte stimolo che consente migliori finanziamenti anche della ricerca accademica

Auspiciabilmente il Legislatore dovrebbe contribuire a

- Promuovere investimenti in ricerca con modalità competitive rispetto agli altri paesi Europei
- Proteggere la proprietà intellettuale dei risultati e del loro utilizzo da parte dell'accademia se la ricerca è “No profit”
- Valorizzare il potenziale di grande qualità della nostra ricerca clinica con adeguate strutture organizzative

La ricerca clinica promuove una migliore organizzazione e qualità dell'assistenza

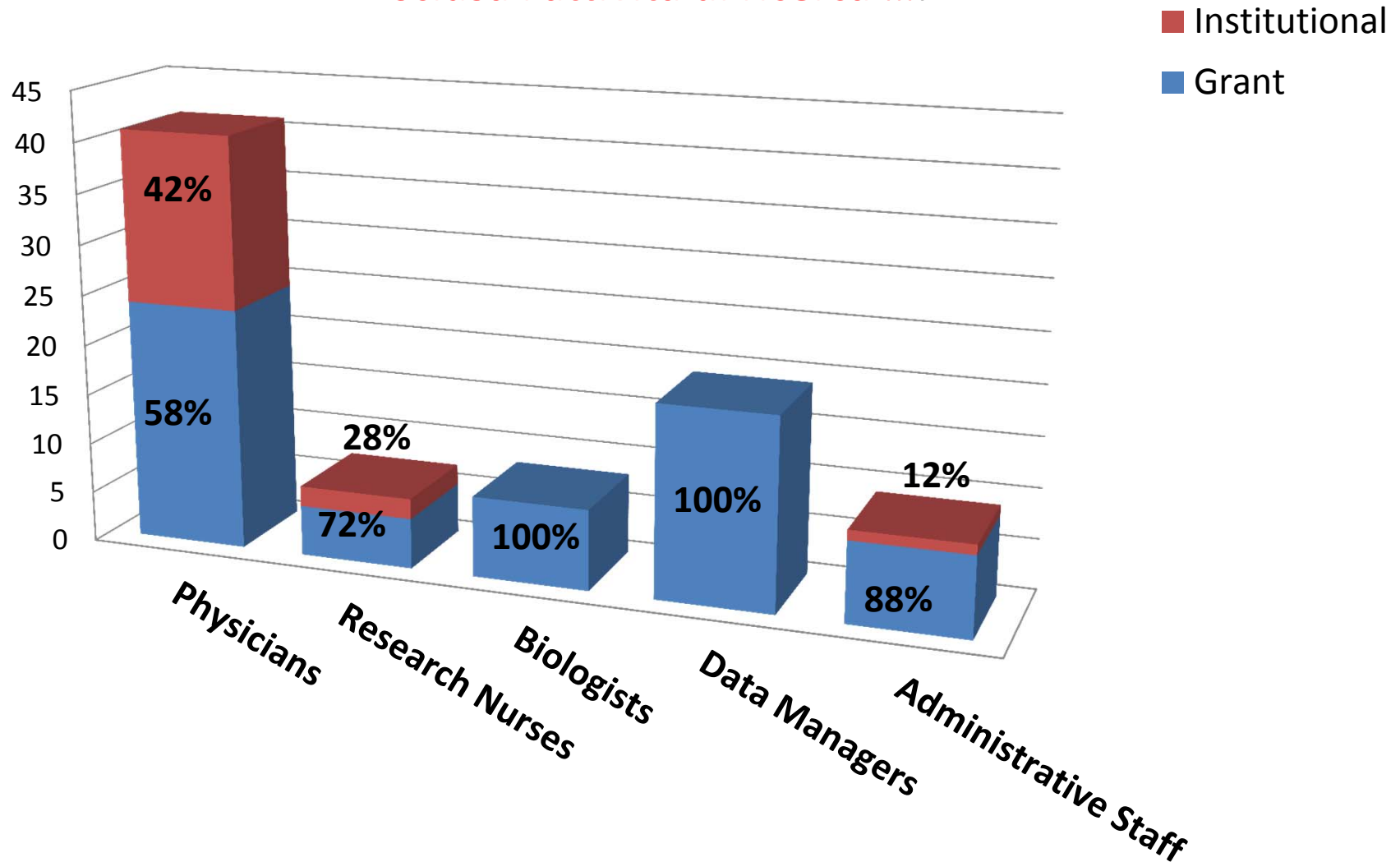
Medical Oncology Unit 1 Staff

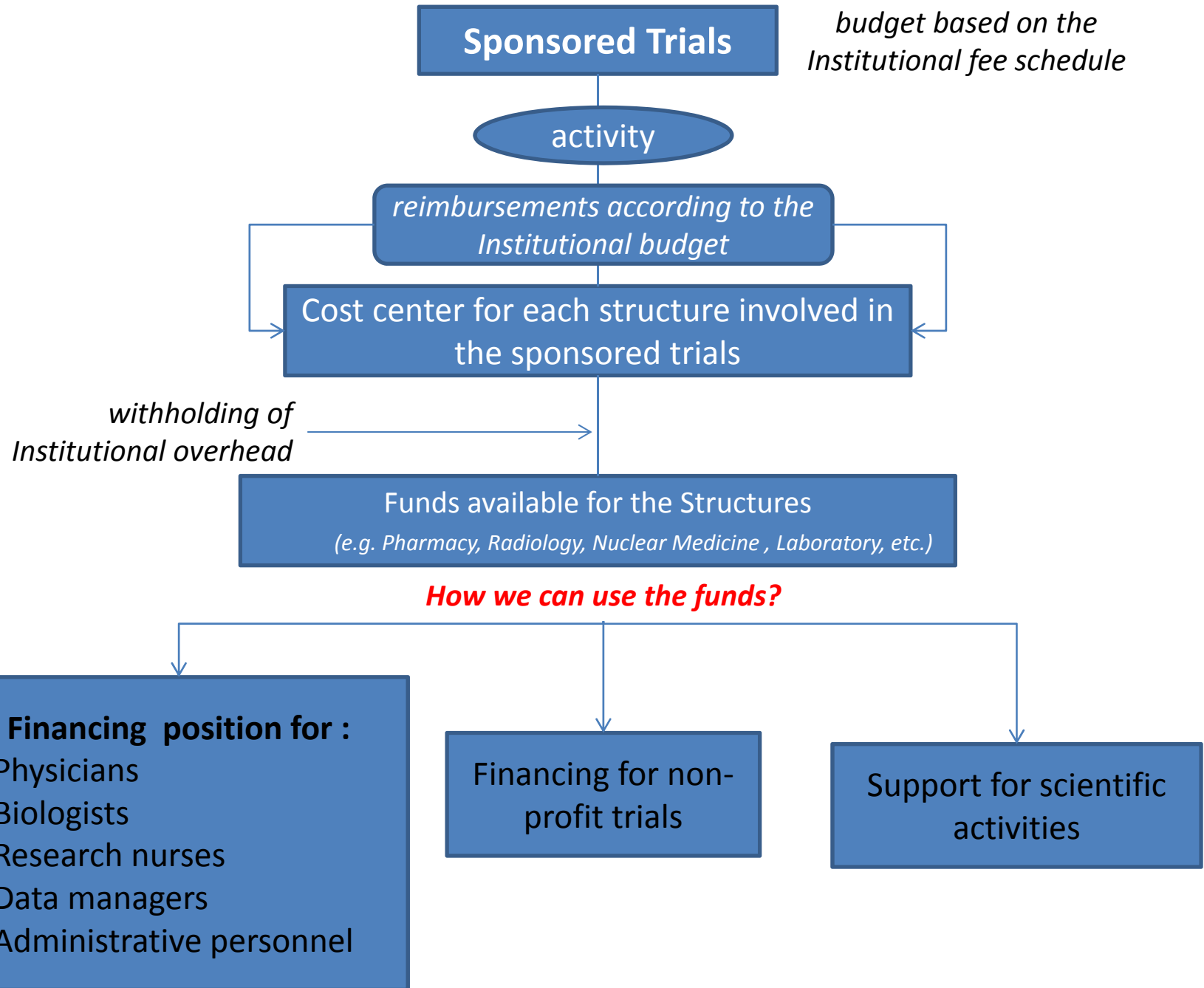
2018 : 1200 ricoveri

12200 terapie DH o analoghi

41500 visite ambulatoriali

Esclusa l'attività di ricerca





standard di qualità sempre più elevati

❖ Organizzativi

❖ Personale

- inserimento delle figure professionali mancati e vincoli della PA
- Formazione
- Continuità operativa

❖ Strutturale



▪ La FASE I è un'opportunità per il Paese e per una ristretta percentuale di malati

▪ Richiede un investimento di risorse qualificate per un limitato numero di pazienti arruolati

▪ Le regole di "ingaggio" nel reclutamento, dettate dallo Sponsor, sono già rigide



Grazie