

# AIFA Workshop “I Centri di fase I in Italia: il quadro attuale e i futuri scenari”



“Sperimentazioni di Fase I nei centri di pediatria: l’esperienza del centro trial dell’Ospedale Bambino Gesù”

Susanna Livadiotti, M.D.

Centro Trial  
Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero  
IRCCS- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

# STUDIARE ADEGUATAMENTE I FARMACI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA E' IMPERATIVO

**Popolazione vulnerabile**

**Specificità etico-regolatorie**

**Necessità di specifiche formulazioni**

**Trials per le diverse fasi dello sviluppo**

**Trials più difficili, richiedono più tempo  
e costano di più**



# Ricerca Clinica in OPBG

Bambino Gesù  
OSPEDALE PEDIATRICO



CLINICAL  
TRIAL CENTER

Il nostro è uno dei principali Ospedali Pediatrici di ricerca in Italia ove operano:

- Un **Comitato Etico** indipendente
- Un **centro trials** multidisciplinare dedicato alle sperimentazioni
- Un servizio di **Farmacia Sperimentale** dedicata esclusivamente alle sperimentazioni

**Il centro trials nasce nel 2010** come Unità del Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero - DPUO

**offrendo** competenze e strutture adeguate alla complessità delle sperimentazioni cliniche

**promuovendo** l'eccellenza in pediatria

**fornendo** gli strumenti necessari per la conduzione di una ricerca di qualità

# Organizzazione della ricerca clinica – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù :

Unità di Funzione  
Centro Trials +  
Unità fase I  
(DPUO)

Principal Investigator  
UO di appartenenza  
+  
staff Centro Trial

Terapie Sperimentali  
Oncoematologiche +  
Unità fase I  
(DOETCG)

Principal Investigator +  
staff studi clinici DOETCG

Unità Operativa di  
appartenenza per  
pazienti richiedenti  
assistenza specifica

Principal Investigator  
+ Staff specifico UO  
appartenenza

# Modalità di accesso in OPBG per i pazienti che partecipano a Trial clinici, in base alla concomitanza con il percorso di cura per patologia di base

	<b>NO</b> - ACCESSI DEDICATI SOLO ALLO STUDIO <i>oneri 'Centro Trials'</i>	<b>SI</b> - ACCESSI CHE COINCIDONO CON PERCORSO CURA PATOLOGIA DI BASE <i>oneri SSN</i>
<b>Ambulatorio</b>	In CT o in altra U.O. (competenza specifica) Registrazione amministrativa <i>oneri 'centro Trials'</i> richiesta con modulo specifico (Allegato 1- 2) <b>Le procedure non previste dallo studio, vanno effettuate con impegnativa ricettario regionale.</b>	<b>Doppio accesso ambulatoriale</b> Ambulatorio U.O. di appartenenza ( <i>oneri SSN</i> ) + Ambulatorio CT ( <i>oneri CT</i> ) :
<b>Covero (urno/ordinario)</b>	In U.O. di riferimento registrazione da parte degli sportelli amministrativi <i>oneri 'centro Trials'</i>  <i>Gestione a carico del CT se prevista</i>	In U.O. di riferimento <b>Costi specifici dello studio non a carico del SSN da prevedere in fase di stipula del contratto con lo sponsor.</b> <i>Consulenza CT se prevista</i>



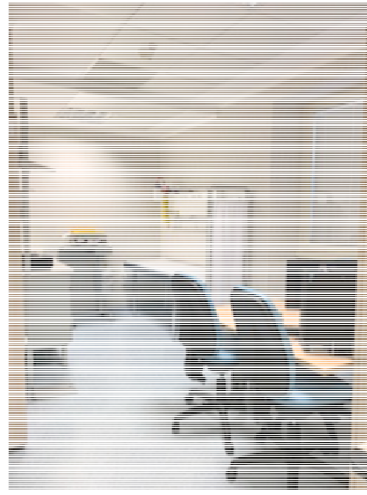
*Il Clinical Trial Center si avvale  
di personale dedicato :*

- *medici pediatri*
- *infermieri di ricerca*
- *metodologi*
- *farmacologi*
- *study coordinators*
- *QA Manager*
- *GCP Auditor*



## FACILITIES

- 1 stanza visite
- 1 stanza infusione con 2 posti letto
- Stanza monitoraggi
- Studio medici
- Medicheria - sala prelievi
- Sala riunioni per audit /ispezioni /SIV
- Farmacia sperimentale centralizzata ( ambiente controllata dedicati alla preparazione e conservazione del farmaco sperimentale)
- Stanza processamento campioni con centrifughe, freezer allarmati e con T log controllata (+4 ° C, -70 ° C e -20 ° C)
- Archivio
- Server centralizzato con dati pazienti protetti

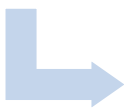




Lo Sponsor contatta il PI e  
sottomette sinossi del protocollo e  
questionario di **FEASIBILITY**



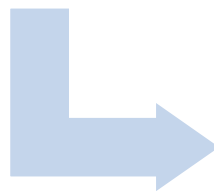
Lo Sponsor seleziona il  
Centro e sottomette lo studio  
al Comitato Etico completo  
della scheda di **FATTIBILITÀ**  
OPBG



Dopo la **VISITA DI INIZIO STUDIO**  
(raccolta documenti,  
certificazione apparecchi) si può  
iniziare attività clinica



## Investigator Meeting



Programmazione visite e procedure dello studio  
Verifica criteri di inclusione/esclusione soggetti  
Randomizzazione al trattamento  
Trasferimento dei campioni  
Contabilità del farmaco  
Segnalazione SAE  
Supporto Visite di Monitoraggio  
Data Entry  
Gestione Documentale





## FUNZIONE DEL CENTRO TRIALS

perimentatore può avvalersi del Centro Trials per :

nduzione dello studio clinico

- Supporto **logistico** (apparecchiature medicali)
- Supporto **organizzativo** (programmazione)
- Supporto **clinico** (medici CT Sub-I)

mpilazione CRF (controllo qualità dei dati , risoluzione  
eries)

stione procedure di randomizzazione

pporto nella formazione doppio staff in cieco

cesso a tutte le facilities dell'ospedale

nsulenza metodologica per stesura protocolli

erimentali no profit

- Collaborazione con farmacia sperimentale
- Supporto etico, regolatorio e di fattibilità
- Formazione personale medico , infermieristico e di study coordinator
- Gestione dei campioni biologici e spedizione centralizzata
- Supporto alle visite di monitoraggio, SIV e COV
- Sistema di gestione qualità interno (QA Manager) e Audit interni
- Farmacovigilanza ( AE e segnalazione SAE)
- Comunicazioni al LEC (report annuale di avanzamento studio, notifica SAE, PDs etc...)





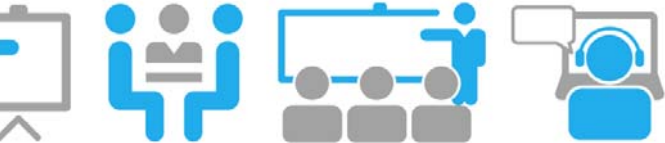
## QUALIFICAZIONI e CERTIFICAZIONI ATTIVE

- ❖ **2012** Certificazione JCI
- ❖ **2016** Certificazione ISO UNI EN ISO 9001:2015
- ❖ **2016** Autocertificazione Phase I

## AUDIT e ISPEZIONI

- ❖ **Dal 2012** Ispezioni biennali JCI
- ❖ **2014 e 2019** Ispezione AIFA
- ❖ **2016** Ispezione FDA +EMA
- ❖ **Dal 2016** Ispezioni annuali ISO
- ❖ **Dal 2017** 2 Audit annuali: 1 di Sistema del CT + 1 di uno Studio di Fase 1 in accordo alla Determina 809/2015
- ❖ Audit annuali da parte di Sponsor
- ❖ Audit interni bimensili per il Sistema gestione qualità





## ATTIVITA' DI FORMAZIONE

- ❖ **Training GCP** : ogni due anni per personale OBG
- ❖ **Training specifici richiesti dal protocollo di studio:** CRF, IWRS, Safety, Processamento e spedizione centralizzata campioni biologici, Acquisizione immagini ed invio centralizzato ect..
- ❖ **Training periodici di sicurezza** (PALS /PBLs, Emergenza e Sicurezza aziendale, Antincendio)
- ❖ **Formazione dello staff di Fase 1** in accordo alla determina 809/2015

## ALTRE ATTIVITA'

- ❖ **Questionario soddisfazione PI** : overall 4,7/5
- ❖ Creazione ed aggiornamento continuo di un **Database studi & pazienti CT**
- ❖ **Adesione Network Europei** : INCIPIT
- ❖ **Archiviazione e gestione della documentazione di studio** dalla SIV alla COV
- ❖ **Gestione della strumentazione di studio**
- ❖ **Revisione e aggiornamento annuale degli indici di qualità interni del CT**
- ❖ Stesura e Revisione di **Procedure e Protocollo dedicati (SOPs)** integrati con le procedure OBG

 **INCIPIT** Italian Network for Paediatric Clinical Trials



# CT ha seguito oltre 170 studi clinici in diverse aree terapeutiche specialistiche:

Allergologia

Cardiologia

Dermatologia

Endocrinologia

Endoscopia digestiva

Fibrosi Cistica

Gastroenterologia e

epatologia

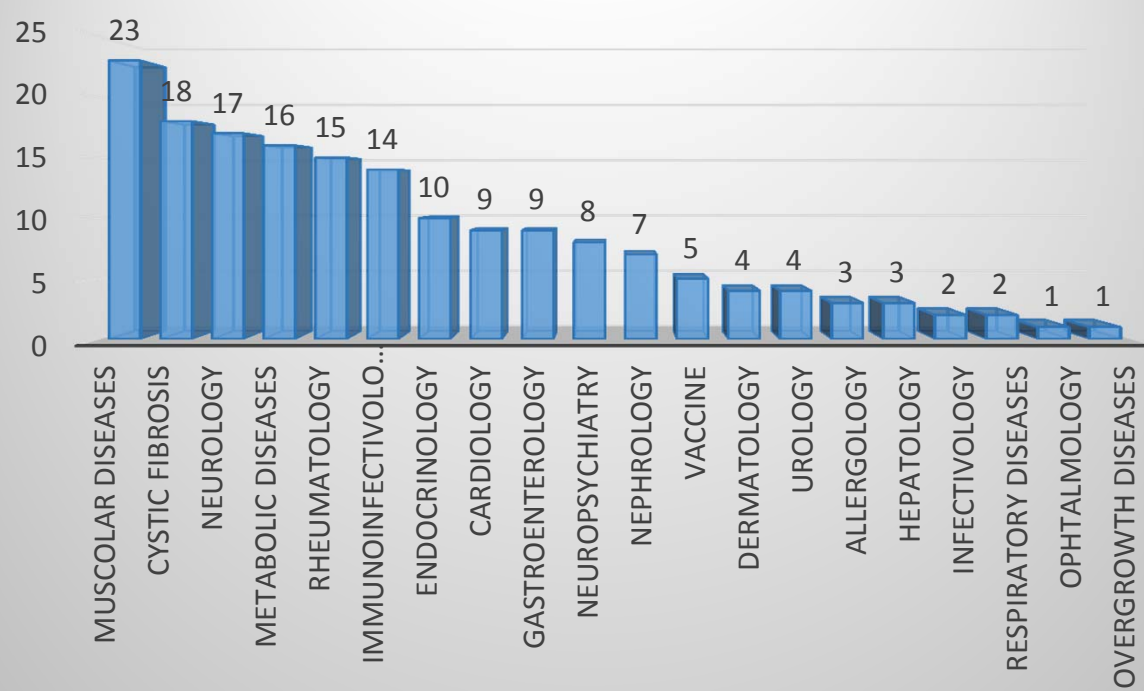
Immunoinfettivologia

Malattie Rare

Deficit Metabolismo

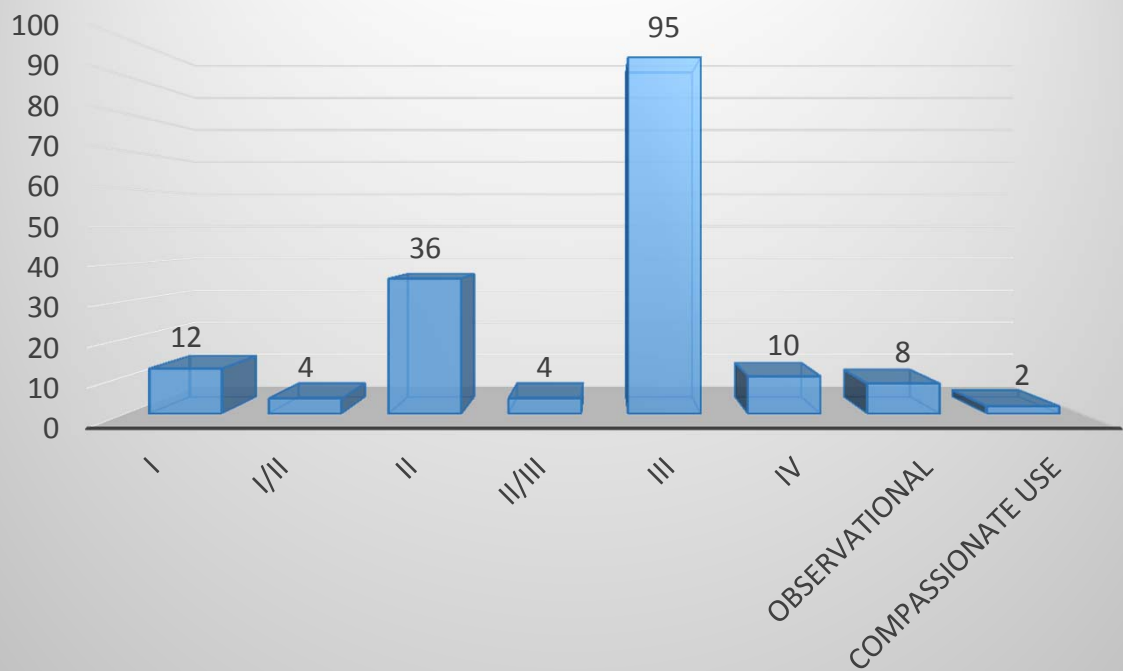
- Malattie Muscolari
- Neonatologia
- Nefrologia
- Neurologia
- Neuropsichiatria
- Malattie rare
- Pneumologia
- Reumatologia
- Urologia
- Vaccini

### Numero di studi per area terapeutica

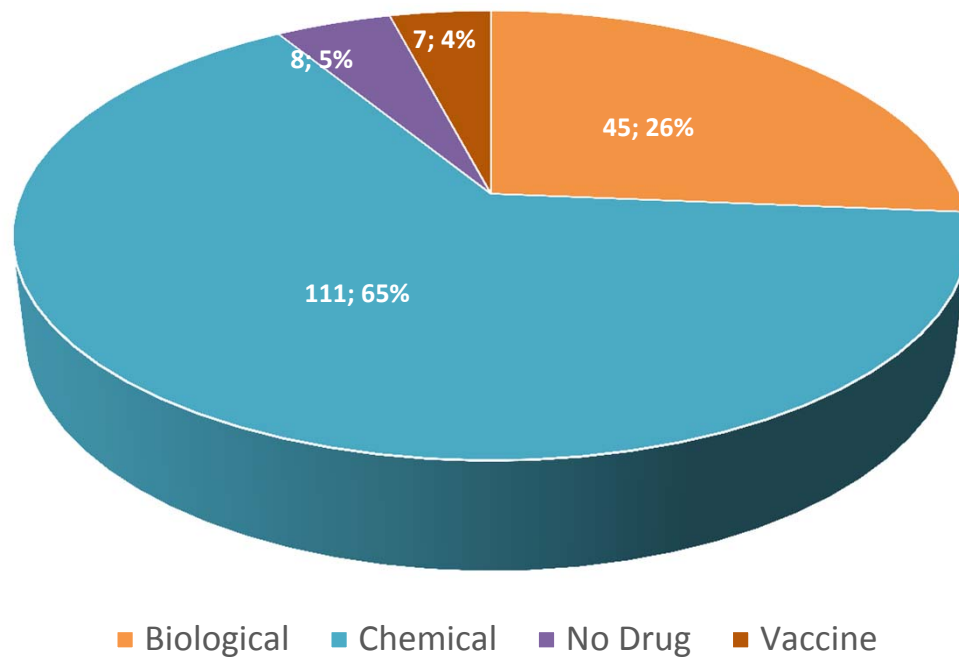




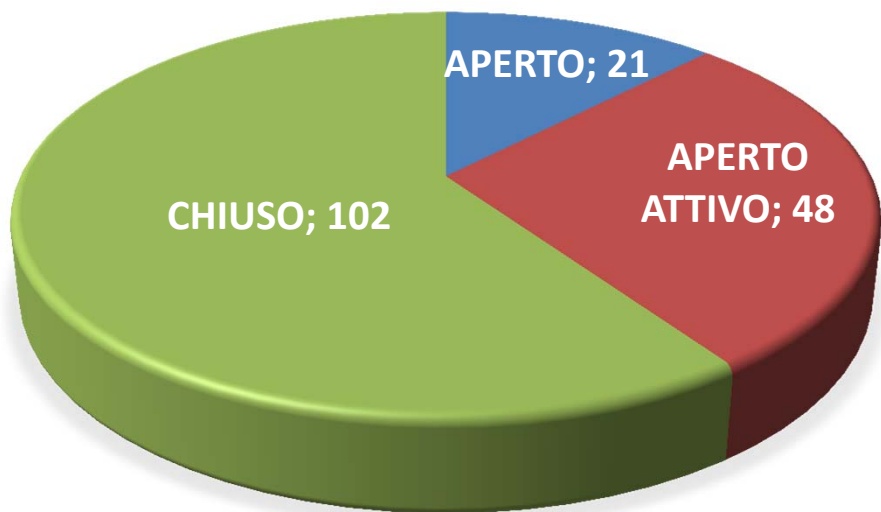
### Numero studi per fase



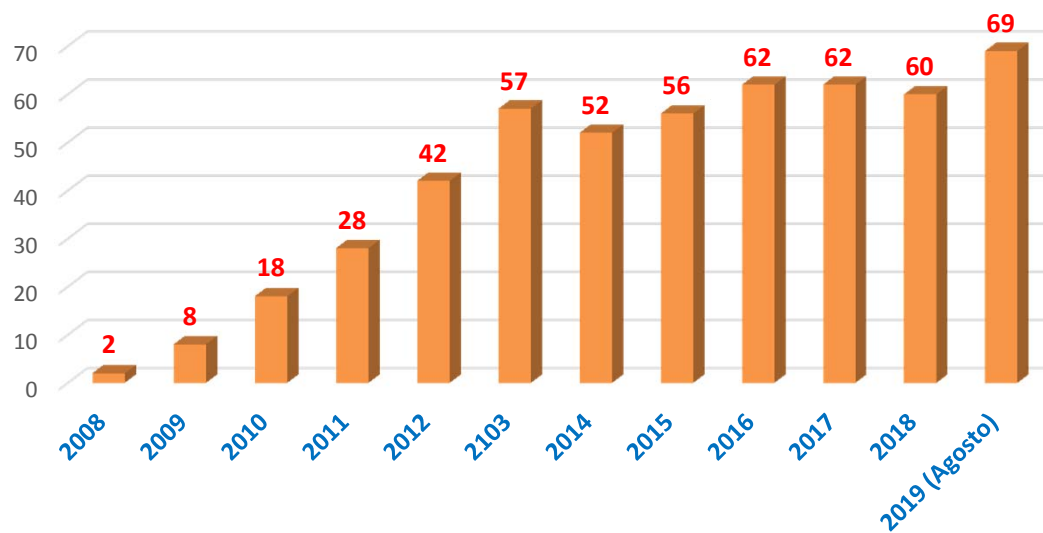
### studi per tipo di farmaco



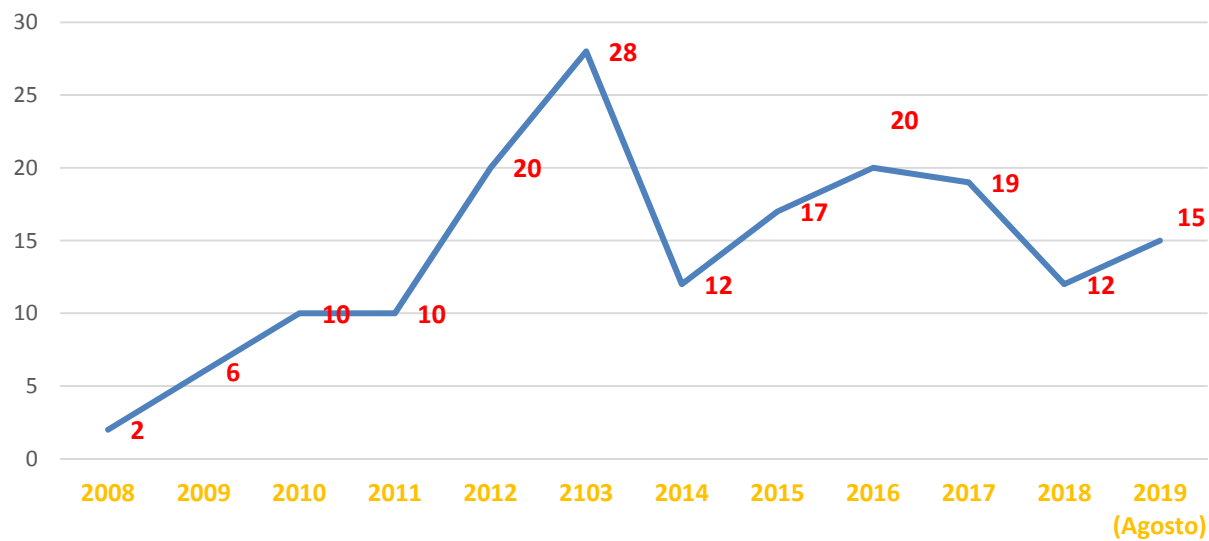
## Studi per stato di attivazione (totale 171)



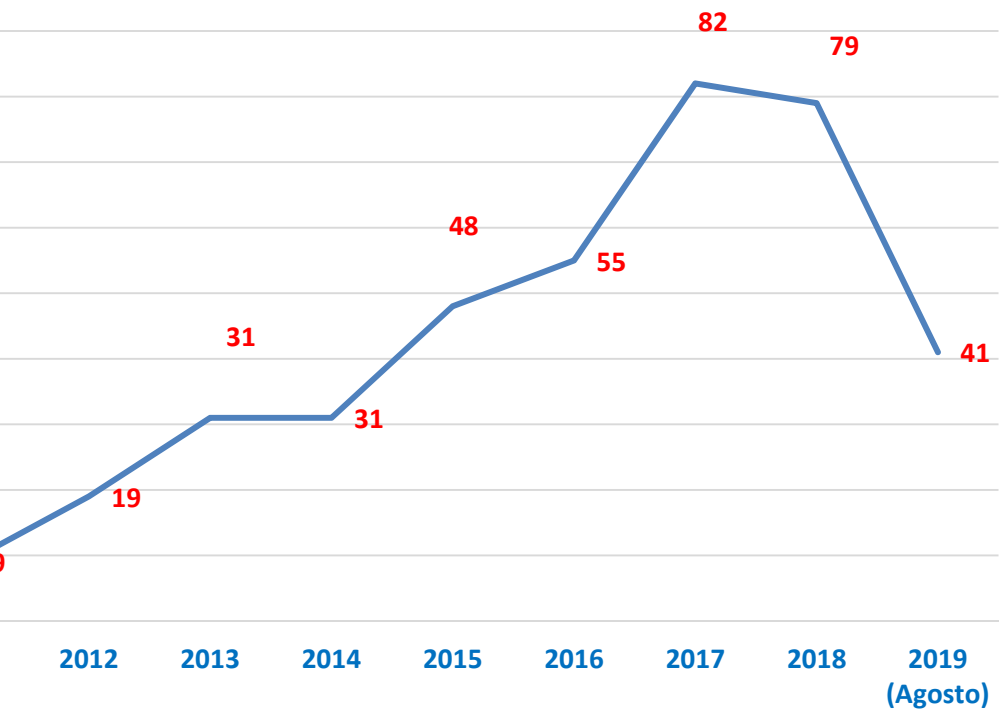
## Studi seguiti per anno



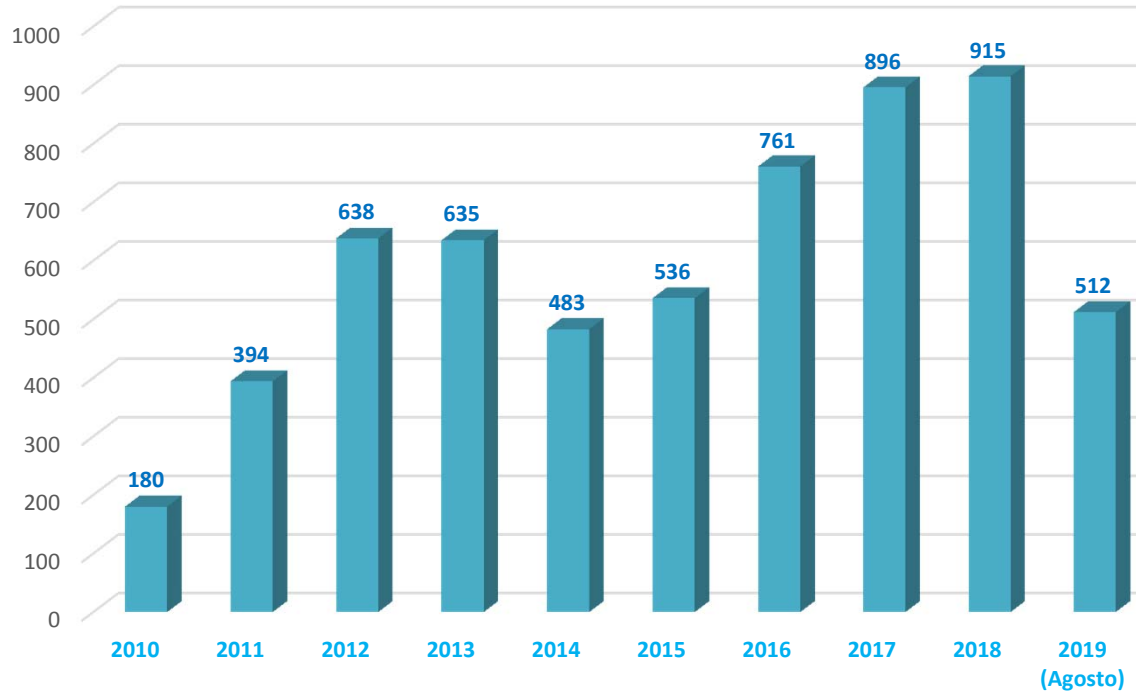
## Nuovi studi aperti per anno



# Pazienti arruolati per anno



# Numero di accessi per anno



FARMACI APPROVATI	Tipo di farmaco	Indicazione Adulti	Pediatria	PIP
Tocilizumab	Biological	Artrite idiopatica giovanile	Si	Si concluso
Kuvan	Chemical	iperfenilalaninemia (HPA) e fenilchetonuria (PKU)	Si	Si concluso
Ataluren	Chemical	Distrofia Muscolare di Duchenne	Si in > 5 aa	Si ongoing (studi ongoing per pz < 5 aa)
Degludec	Biological	Diabete mellito di Tipo I	Si in > 1 aa	Si concluso
Canakinumab	Biological	Febbri familiari ricorrenti	si	Si concluso
Cisteamina	Chemical	Cistinosi	si	no
Lumacaftor/Ivacaftor	Chemical	Fibrosi Cistica	Si	Ongoing (Marzo 2020)
Asfotase	Biological	Iposfosfatasia ad esordio pediatrico	si	Si ongoing (2019)
Nusinersen	Biological	Atrofia Muscolare Spinale	si	Si ongoing
Biomarin	Chemical	Lipidosi cerebrale	si	Si ongoing



## Studi Clinici FASE 1

	Promotore	Farmaco	AREA TERAPEUTICA	INDICAZIONE	Fase	Anno
PEDVAC Therapeutic Paediatric HIV Vaccine	OPBG	Vaccine	Immunoinfectivology	HIV	I	201
Uno studio sperimentale prospettico, multicentrico, in aperto, parzialmente randomizzato, per valutare la sicurezza di un ciclo con Promethera HepaStem in pazienti pediatrici affetti da disturbi del ciclo dell'urea (UCD) e da sindrome di Crigler-Najjar (CN)' PROTOCOLLO HEP001	PROMETHERA BIOSCIENCES SA	Biological	Hepatology	Urea cycle deficit	I	201
A PHASE Ib, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF TOCILIZUMAB FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION TO PATIENTS WITH POLYARTICULAR-COURSE JUVENILE IDIOPATHICARTHRITIS	Roche	Biological	Rheumatology	JIA	I	201
A PHASE Ib, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF TOCILIZUMAB FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION TO PATIENTS WITH SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS	Roche	Biological	Rheumatology	SJIA	I	201
A Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Odanacatib in Adolescents and Young Adults Treated With Glucocorticoids	Merck Sharp & Dohme Corp.	Biological	Rheumatology	Osteoporosis	I	201
Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Polyarticular-Course and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis	Roche	Biological	Rheumatology	JIA	I	201
A Phase 1/2 Open-Label Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients with Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2) Disease	BioMarin Pharmaceutical	Biological	Neurology	Ceroidolipofuscinosis Type2	I	201
An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy	Novartis	Chemical	Muscular Diseases	SMA 1	I/II	201
Studio multicentrico di Fase 1, randomizzato, in aperto, a disegno parallelo per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la farmacodinamica di capsule di dexlansoprazolo a rilascio ritardato in neonati di età compresa tra 1 e 11 mesi con patologie acido-correlate	Takeda	Chemical	Gastroenterology	patologie acido-correlate	I	201
A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease	BioMarin Pharmaceutical	Biological	Neurology	Ceroidolipofuscinosis Type2	I/II	201
AN OPEN-LABEL EXPLORATORY STUDY OF UCB5857 IN SUBJECTS WITH ACTIVATED PHOSPHOINOSITIDE 3 KINASE (PI3K) DELTA SYNDROME (APDS)	UCB Celltech	Chemical	Immunoinfectivology	APDS	I	201
A PHASE 1, OPEN-LABEL, SINGLE-DOSE, NON RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF EDOXABAN IN PEDIATRIC PATIENTS	DAIICHI SANKYO, INC.	Chemical	Cardiology	Thromboembolism	I	201
A Phase 1/2 Study of ARQ 092 in Patients with Overgrowth Diseases and Vascular Anomalies with Genetic Alterations of the PI3K/AKT Pathway	ArQule, Inc.	Chemical	Overgrowth diseases	Overgrowth diseases	I/II	201
An Open-Label Extension of Study HGT-MLD-070 Evaluating Long Term Safety and Efficacy of Intrathecal Administration of HGT-1110 in Patients with Metachromatic Leukodystrophy	Shire	Biological	Metabolic Diseases	Metachromatic Leukodystroph	I/II	201
A study to evaluate safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' RSV investigational vaccine based on viral proteins encoded by chimpanzee-derived adenovector (ChAd155-RSV) (GSK3389245A) in infants	GSK	Vaccine	Vaccine	RSV	I	201

## CERTIFICAZIONE FASE 1

- Rappresentante Direzione Sanitaria
- Responsabile certificazione ISO
- Esperto esterno Quality Assurance e Auditor GCP
- Clinical Trials Manager del **DOETCG**
- Responsabile CT

- adeguamento dei documenti del sistema qualità di OPBG alla Determina 809
- armonizzazione con quanto necessario per il **DOETCG** (studi oncematologia e terapie cellulari)

## CERTIFICAZIONE FASE 1

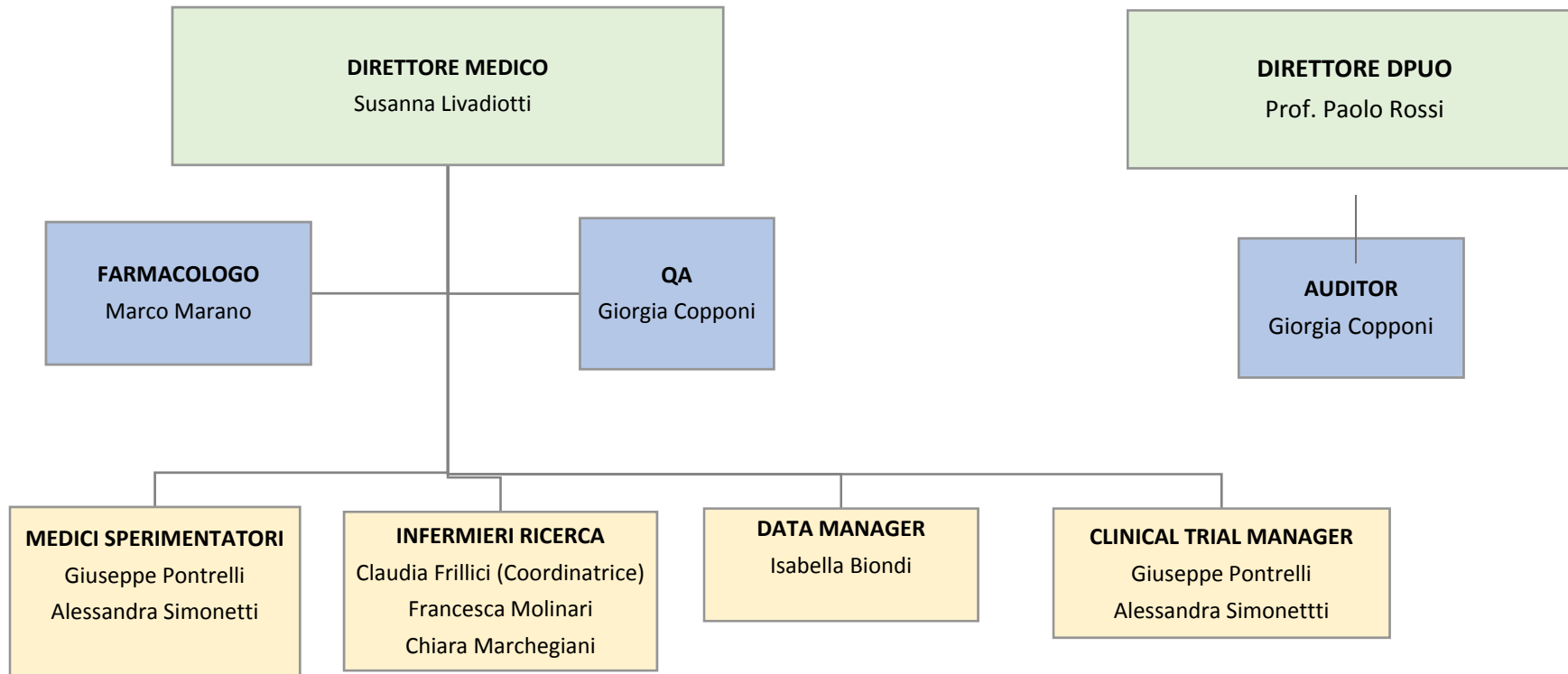
Revisione dei regolamenti/  
procedure/  
protocolli esistenti

Creazione di una check-list di verifica e corrispondenza  
Determina 809 vs sistema qualità  
OPBG

Pubblicazione su intranet OPBG delle versioni aggiornate di  
**regolamenti/  
procedure/  
protocolli**  
integrate con SQ

# ORGANIGRAMMA CENTRO TRIALS - UNITA' FASE I

Settembre 2019



NOTA: ALL'INTERNO DELL'UOC DELLA FARMACIA SPERIMENTALE OSPEDALIERA E' PRESENTE IL SERVIZIO DI FARMACIA SPERIMENTALE A CUI FA RIFERIMENTO L'UNITA' DI FASE 1.

DIRETTORE: TIZIANA CORSETTI

FARMACISTE: MADDALENA MOZZILLO – FEDERICA TANGARI



## DOCUMENTAZIONE DELLO STUDIO

secondo indicazioni SPONSOR , integrata con  
modulistica specifica di OPBG per Fase 1 :  
Piano specifico per emergenze dello studio  
Check-list staff + formazione fase 1  
Trasferimento interno dei campioni biologici



Archiviata secondo le procedure OPBG

## DOCUMENTAZIONE DELLO STAFF

CV, JD e attestati di formazione per ogni  
figura prevista dall'organigramma



Archiviati nel folder UNITA' Fase 1

**CHECK LIST PER STUDI DI FASE I\***

**CHECK LIST STUDI DI FASE 1**

- Preparata durante la Visita di inizio studio (SIV)
- Identificazione del Protocollo di studio/ IMP/ Sponsor e Sperimentatore Principale
- Formazione del team sperimentale sulla conduzione di studi FASE I in accordo alla determina 809/2015
- Attribuzione dei ruoli del team sperimentale
- Preparazione del piano di emergenza



**PROTOCOLLO:** .....

.....

**SPONSOR** .....

**PRINCIPAL INVESTIGATOR**.....

**DATA SIV** .....

**IN OCCASIONE DELLA SIV IL PI/TEAM SPERIMENTALE SONO STATI INFORMATI IN MERITO ALLE RICHIESTE DELLA DETERMINA AIFA PER STUDI FASE 1 (Detr. 809/2015)**

**RUOLI ATTRIBUITI AL TEAM SPERIMENTALE:**

**CLINICAL TRIALS MANAGER** .....

**MEDICI SPERIMENTATORI** .....

.....

**PREDISPOSIZIONE E DIFFUSIONE PIANO DI EMERGENZA** SI  NO

**PRODOTTO IN STUDIO**.....

**FIRMA E DATA** .....|.....|.....

**PRINCIPAL INVESTIGATOR** .....

**DIRETTORE UNITA' FASE I** .....

**FARMACOLOGO /MEDICO CON DOCUMENTATA ESPERIENZA**.....

**RESPONSABILE FARMACIA** .....

## NO DI EMERGENZA OBG PER STUDI DI FASE 1

preparato dal Farmacologo e dal Direttore  
Medico dell'Unità di Fase 1, sempre a  
posizione nella cartella clinica del  
paziente  
Disponibilità di uno specifico antidoto e/o  
trattamento di emergenza sulla base dell'IB  
della farmacologia dell'IMP  
garantire la conoscenza del piano a tutto il  
team sperimentale  
divisione del documento con il  
dipartimento di Emergenza e la Terapia  
Intensiva



Allegato 2

### MODULO "PIANO DI EMERGENZA PER STUDI DI FASE I"

**PROTOCOLLO:** .....

**PRODOTTO IN STUDIO:**.....

**SPONSOR:**.....

**MEDICAL MONITOR:** ..... *Contatti*.....

**PRINCIPAL INVESTIGATOR** ..... *Tel:*.....

*Delegato*..... *Tel*.....

*Delegato*..... *Tel*.....

**TERAPIA INTENSIVA DI RIFERIMENTO :** ..... *N° Breve*.....

**E' PRESENTE UN ANTIDOTO?** *SI*  *NO*

**NOME DEL PRINCIPIO ATTIVO**.....

**DOSE DA UTILIZZARE**.....

**E' PRESENTE UN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E/O DISPOSITIVI MEDICI DA  
UTILIZZARE IN CASO DI EMERGENZA?** *SI*  *NO*

**NOME DEL PRINCIPIO ATTIVO**.....

**DOSE DA UTILIZZARE**.....

**NOTE sulla farmacologia dell'IMP**.....

#### FIRMA E DATA

**PRINCIPAL INVESTIGATOR** .....

**RESPONSABILE TERAPIA INTENSIVA DI RIFERIMENTO**.....

**RESPONSABILE UNITA' FASE 1**.....

**FARMACISTA** .....

**FARMACOLOGO** .....

# Take home message....

La Determina 809/2015 ha favorito

1. Maggiore attenzione alle GCP
2. Necessità di nuove figure da integrare nella struttura esistente
3. Grande attenzione alla safety e alla prevenzione dei rischi
4. Adeguamento del sistema di qualità dell'ospedale

Ma pone dei limiti di chiarezza sulla :

Gestione del paziente (overnight e/o somministrazione del farmaco sperimentale) in reparti non dedicati alla fase 1 ... che per il periodo della sperimentazione siano in possesso dei requisiti di cui al comma 1 (art 2 ,comma 2, lettera b)