

Parliamo di....ricerca

Il ruolo della ricerca spiegata ai pazienti

Gabriele Minuti, MD
UOSD Sperimentazioni Cliniche:
Fase 1 e Medicina di Precisione
Istituto Nazionale Tumori,
IRCCS, Regina Elena (IRE), Roma



Congresso Nazionale

CARCINOMA DEL POLMONE: QUALI NOVITÀ NEL 2024?

28 OTTOBRE 2024

VERONA
Hotel Leon D'Oro

SESSIONE (NON ECM)
PER PAZIENTI, ASSOCIAZIONI PAZIENTI E CITTADINI

Responsabile Scientifico
STEFANIA GORI



Disclosures

.Dr Minuti discloses the following conflicts of interest:

.Fees for membership of an advisory board or lectures or medical writer from:

- A. Astra-Zeneca
- B. Roche
- C. BMS
- D. Gilead
- E. Novartis
- F. Sanofi
- G. Amgen
- H. MSD
- I. Johnson & Johnson
- J. Daiichi Sankyo

LA RICERCA CLINICA IN ONCOLOGIA

spiegata ai pazienti



Edizione 2022

Con il Patrocinio di



In base agli obiettivi dei ricercatori o al tipo di esperimenti che vengono effettuati vengono distinte vari tipi di RICERCA:

- **Ricerca di base:** è guidata soprattutto dalla curiosità del ricercatore che vuole conoscere, per esempio, il meccanismo molecolare che sta alla base di un particolare fenomeno biologico.
- **Ricerca preclinica:** prima di valutare gli effetti di una nuova cura negli esseri umani, i ricercatori devono verificarne l'efficacia e soprattutto la sicurezza di tale farmaco in cellule di laboratorio e poi in animali di laboratorio.
- **Ricerca traslazionale:** “from bench to bedside” (“dal bancone del laboratorio al letto del paziente”). Si tratta, in altre parole, di costruire un ponte tra la scienza e la medicina, tra ricerca e pratica clinica, per poter utilizzare al meglio le scoperte dei ricercatori.
- **Ricerca clinica:** sperimentazioni cliniche (studi clinici o trial clinici) che coinvolgono pazienti oncologici per valutare l'efficacia di una nuova molecola o di un nuovo trattamento.
- **Ricerca epidemiologica:** Gli studi di tipo epidemiologico esaminano la distribuzione di una malattia nella popolazione, i fattori di rischio per la sua comparsa e la relazione con abitudini e stili di vita (NB: prevenzione e screening).

Perché sono importanti gli studi clinici?



La decisione di investire su un progetto di ricerca dipende da **numerosi fattori, scientifici ed economici**: la più importante è rappresentata dalla **necessità terapeutica** per una data forma neoplastica.

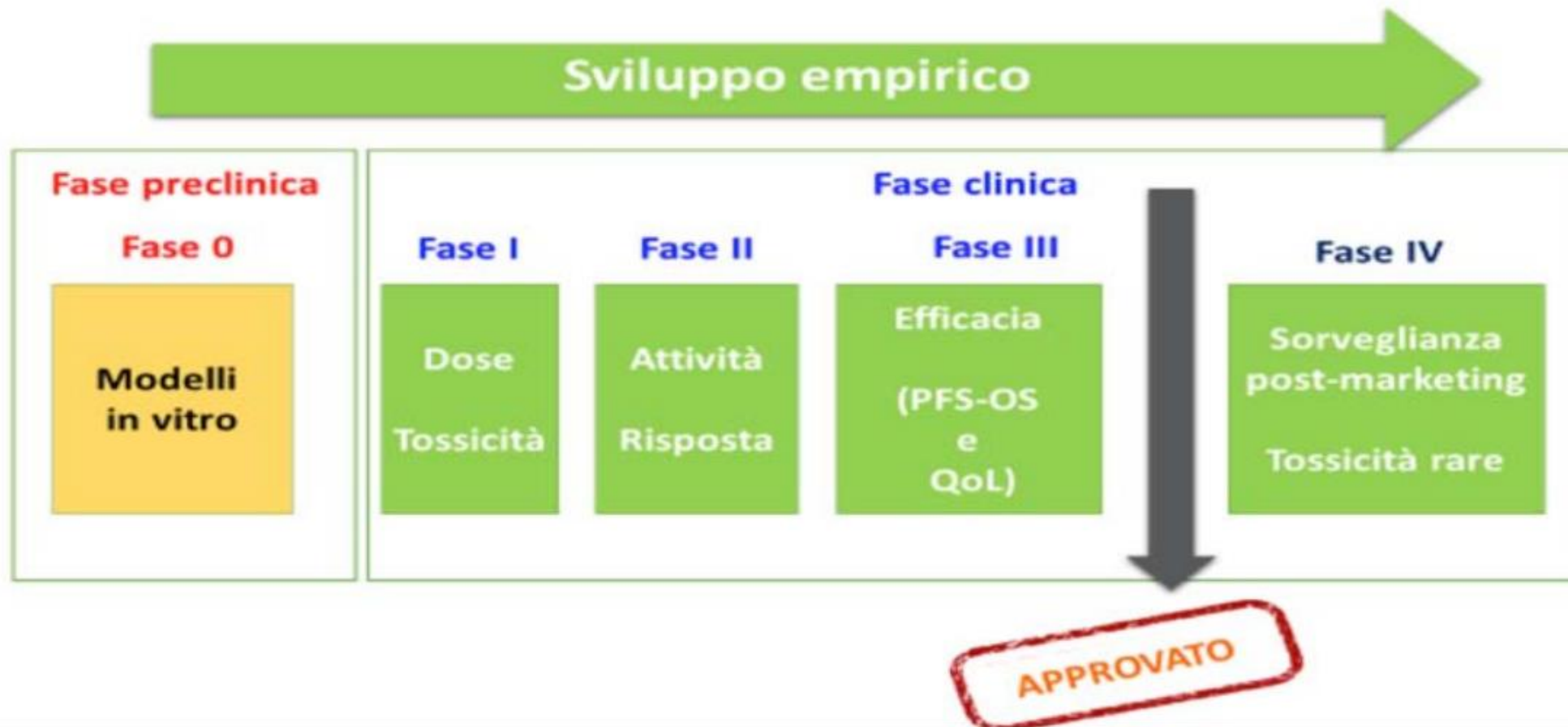
LE FASI DELLA RICERCA CLINICA

Il ruolo delle Autorità Regolatorie è molto importante, a tutela della salute dei pazienti. Tali autorità determinano il rispetto di una serie di regole necessarie all'immissione sul mercato di nuovi farmaci in ciascuno Stato:

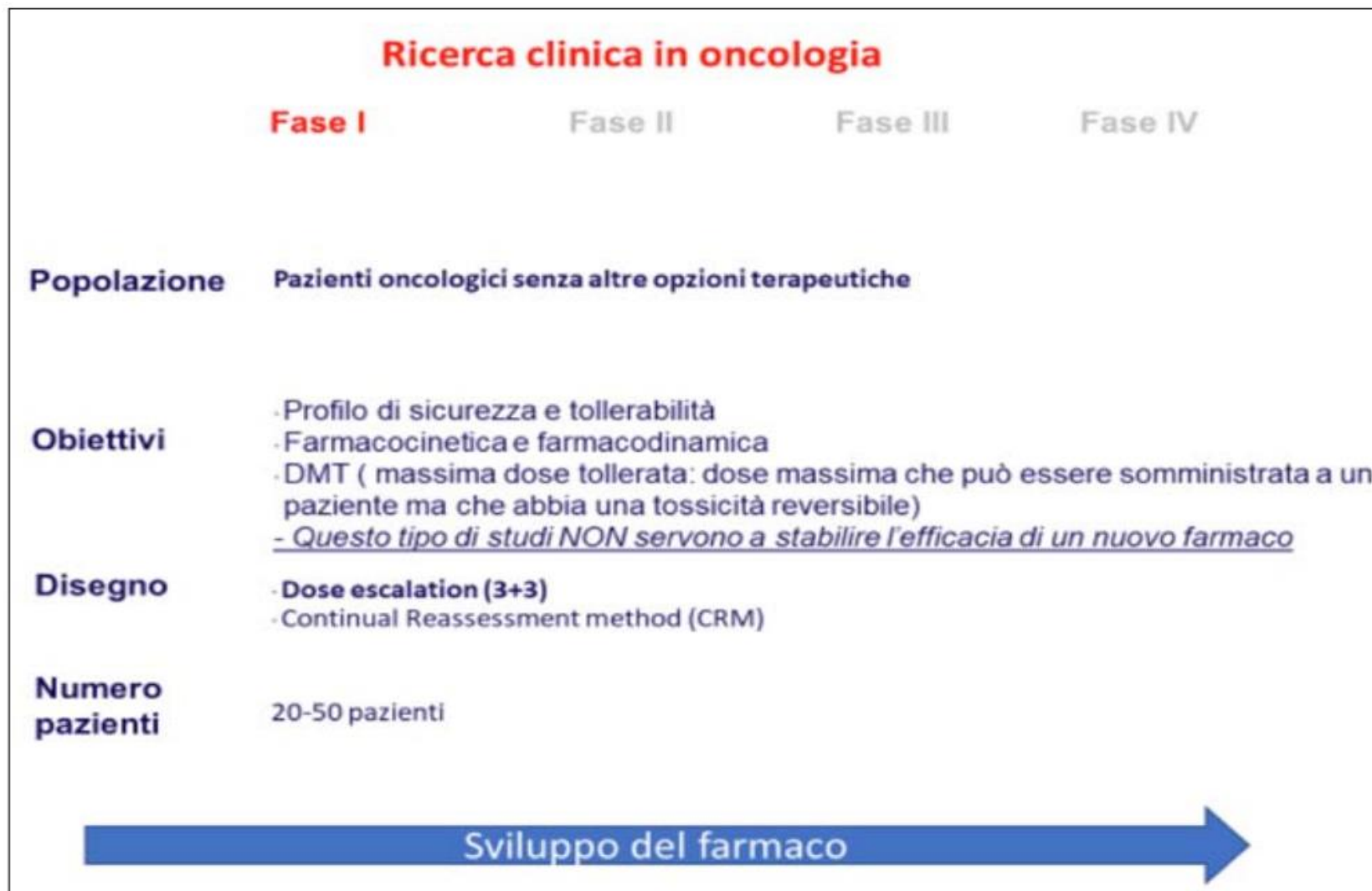
- 1) **FDA: Food & Drug Administration**, creata nel 1930 negli stati Uniti
- 2) **EMA: European Medicines Agency**, istituita nel 1960 in Europa
- 3) **AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco**, istituita nel 2003 in Italia

LE FASI DELLA RICERCA CLINICA

Sviluppo di un farmaco



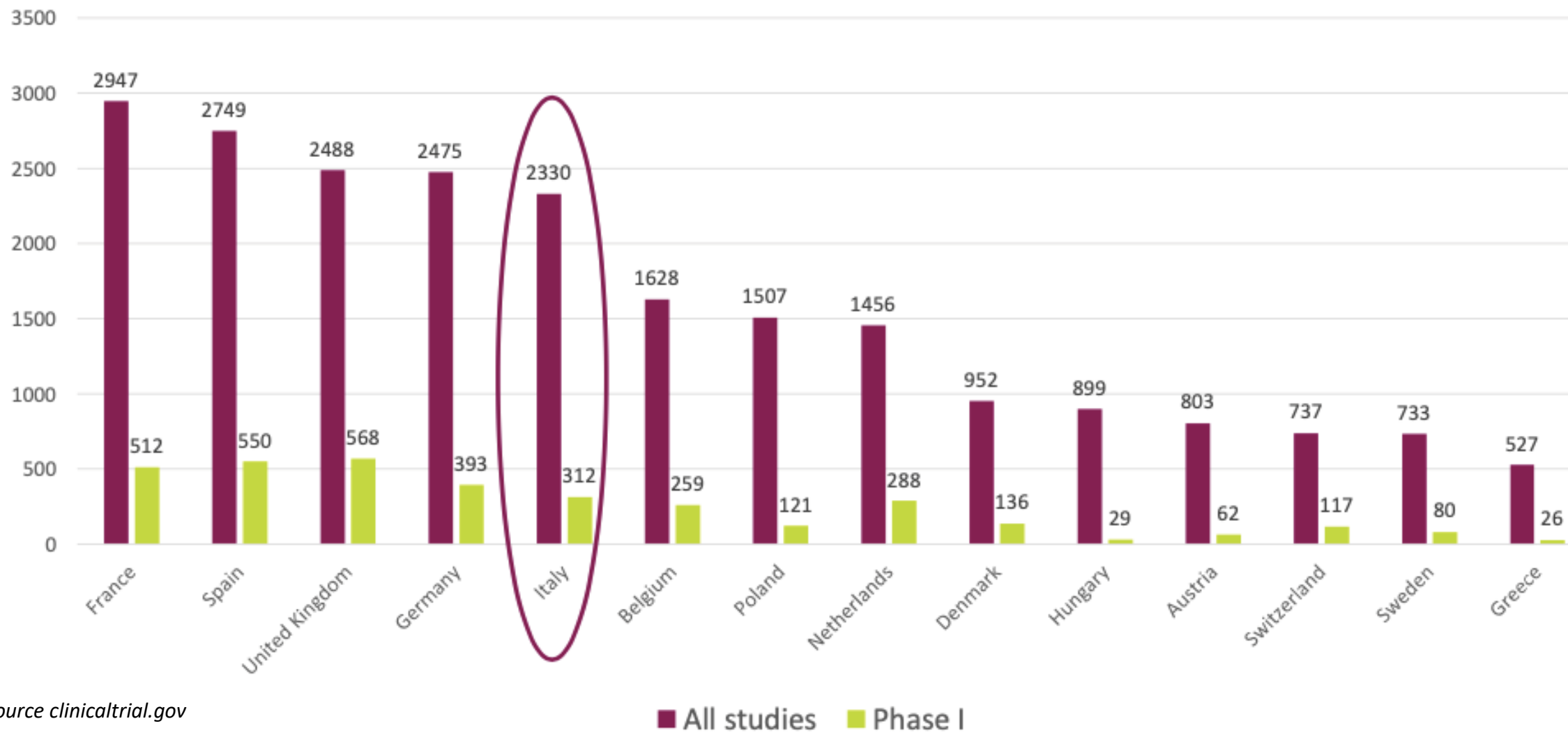
LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 1



Studi clinici di FASE 1: definizione

- Con lo studio di fase 1 **inizia** la sperimentazione del principio attivo sull'uomo
- Questi studi sono condotti in **pochi centri selezionati su un numero limitato di pazienti**
- L'obiettivo principale è la **valutazione dei potenziali effetti collaterali che possono essere attesi, della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo**
- I pazienti vengono divisi in più gruppi, ciascuno dei quali riceve **una diversa dose di farmaco**, per valutare gli eventuali effetti indesiderati della sostanza sperimentale in relazione alla quantità somministrata
- Se il farmaco dimostra di avere un **livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto** (il cosiddetto profilo beneficio/rischio), può passare alle successive fasi della sperimentazione.

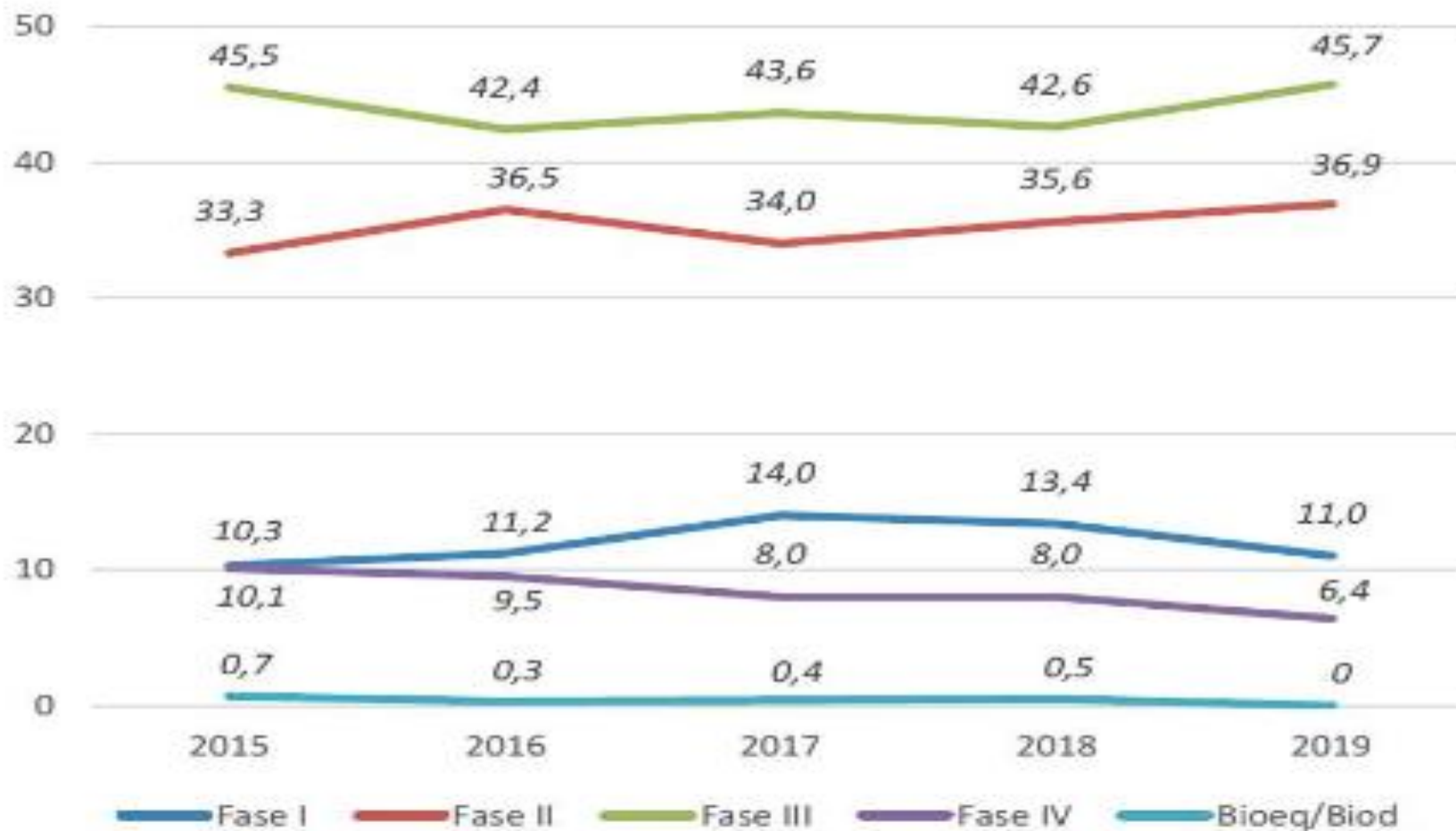
Sperimentazioni Cliniche in Europa



Source clinicaltrials.gov

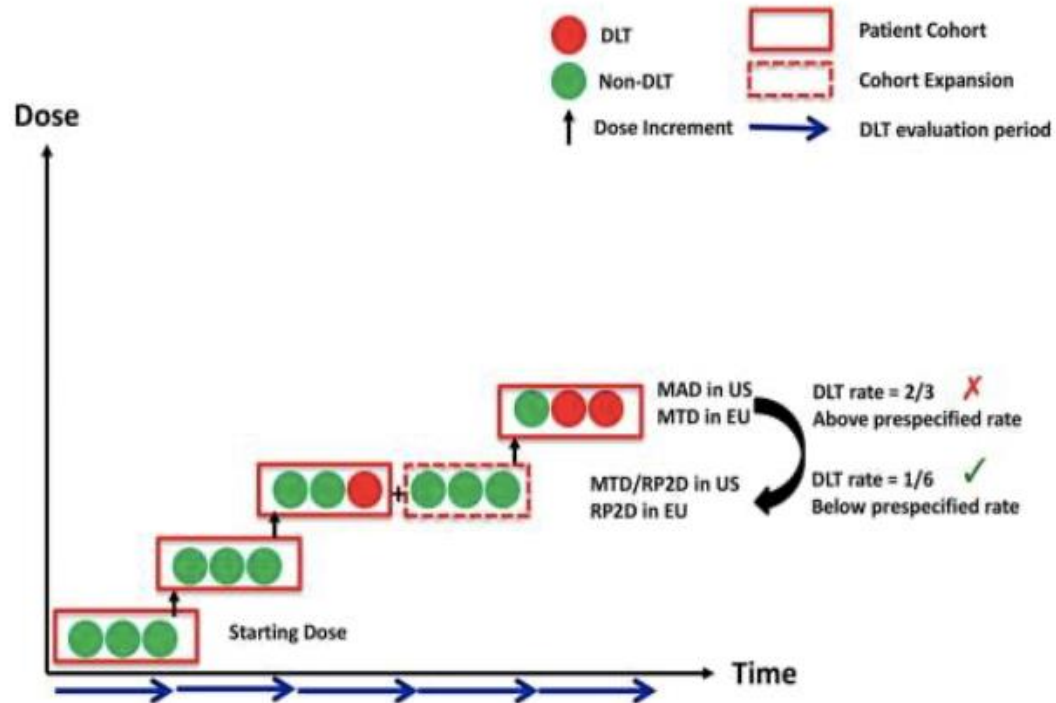
Andamento studi di Fase 1 in Italia: report AIFA 2020

Sperimentazioni per anno e fase (%)
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234



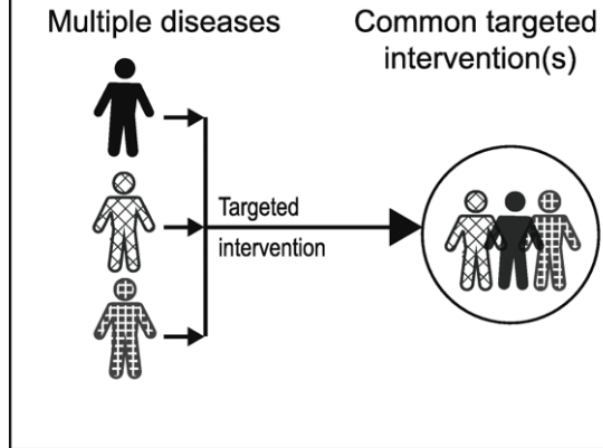
Sperimentazioni di Fase 1: come sta cambiando il disegno degli studi

Pazienti affetti da tumori solidi con specifiche caratteristiche molecolari



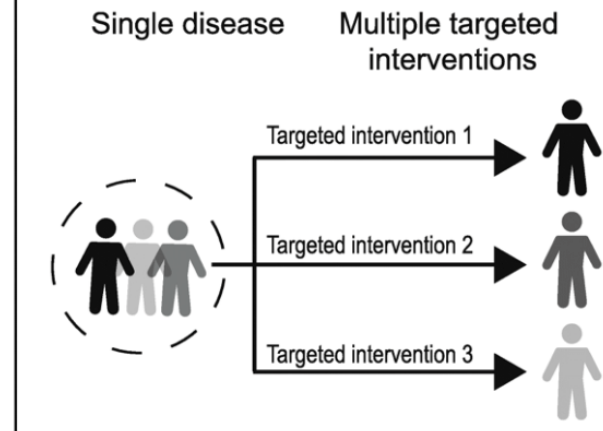
Pazienti affetti da tumori solidi
(stadio avanzato e fortemente pretrattati)

Basket trial



Pazienti con un tipo particolare di tumore

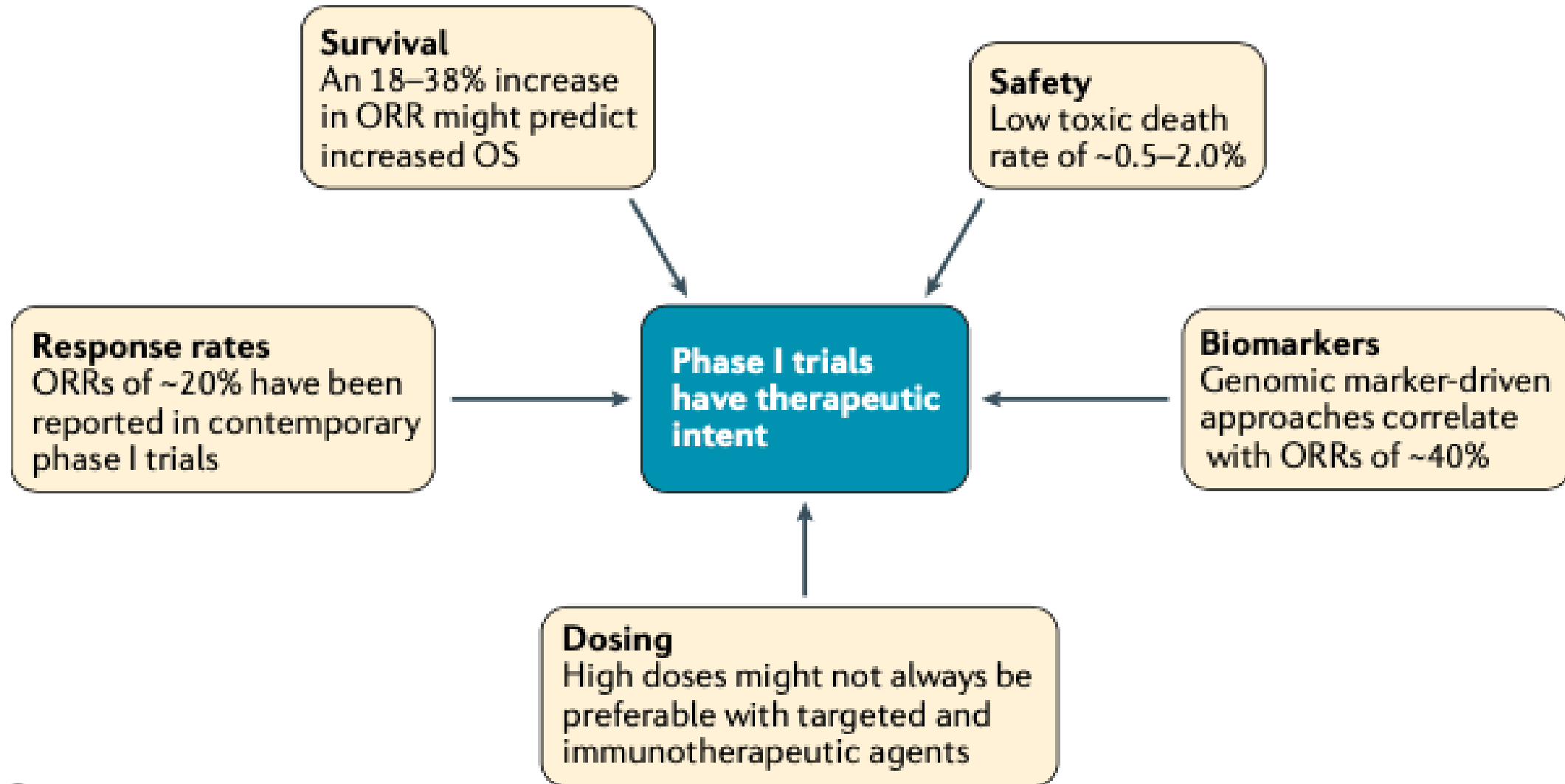
Umbrella trial



Evoluzione delle Sperimentazioni Cliniche di Fase 1

Series	Period covered	Trials included (n)	Patients (n)	Agents tested (n)	ORR	Grade 5 AEs at least possibly related to drug	Ref.
Estey et al. (1986)	1974–1982	187	NR	54	4.2%	NR	13
Decoster et al. (1990)	1972–1987	211	6,639	87	4.5%	0.5%	14
Horstmann et al. (2005)	1991–2002	460	11,935	NR	10.6%	0.49%;	15
Roberts et al. (2004)	1991–2002	213	6,474	149	3.8%	0.54%	16
Schwaederle et al. (2016)	2011–2013	Biomarker-driven trials of targeted agents: 57	Biomarker-driven trials: 2,655	NR	31.1% (42% in the case of genomic biomarkers)	1.9%	17
		Non-biomarker-driven trials of targeted agents: n = 177	Non-biomarker-driven trials: n = 10,548		5.1%	NR	
		Non-biomarker-driven trials of cytotoxic agents: n = 116			Non-biomarker-driven trials of cytotoxic agents: 4.7%	Non-biomarker-driven trials of cytotoxic agents: 2.2%	
Waligora et al. (2018)	2004–2015	170	4,604	NR	10.29%	2.09%	18
Chakiba et al. (2018)	2014–2015	224	NR	224	19.8%	NR	19

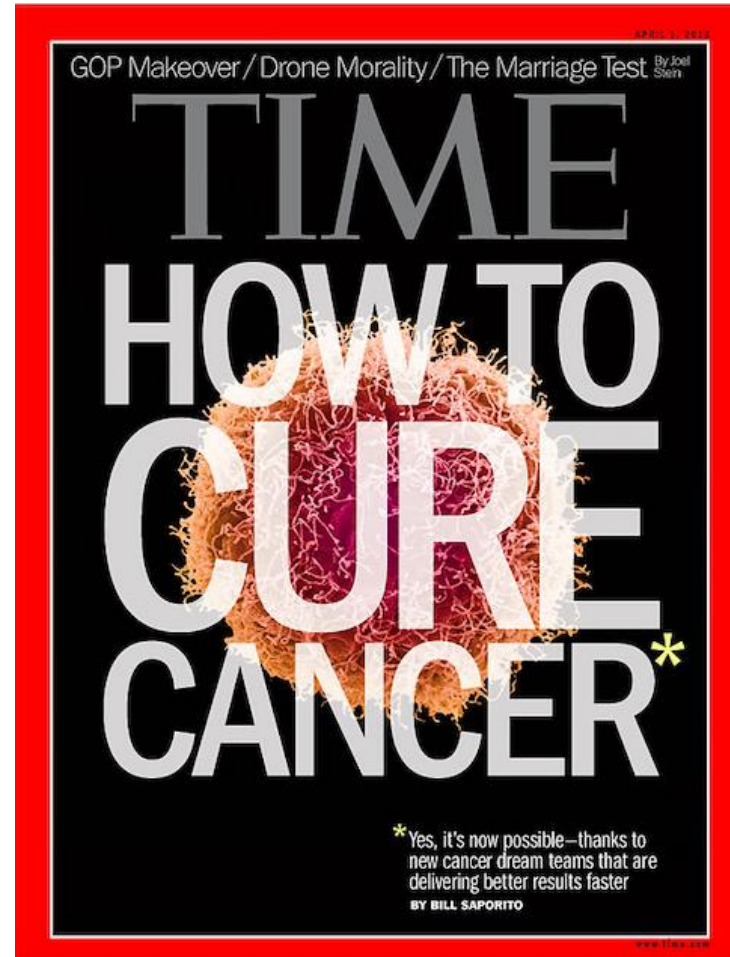
Sperimentazioni cliniche di fase 1: una concreta opzione terapeutica



Terapie a bersaglio molecolare, immunoterapia e impatto sulla Ricerca



2001

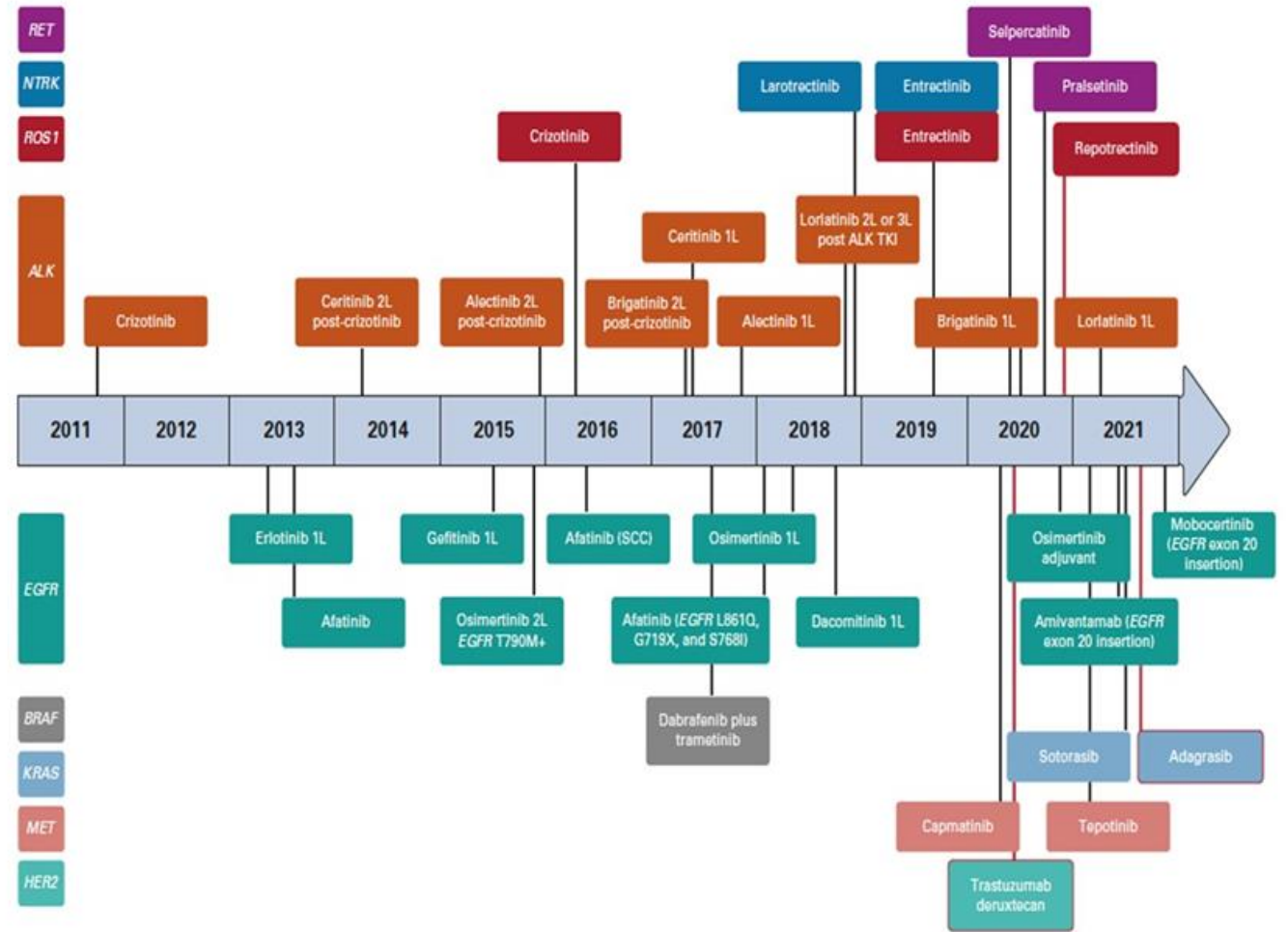
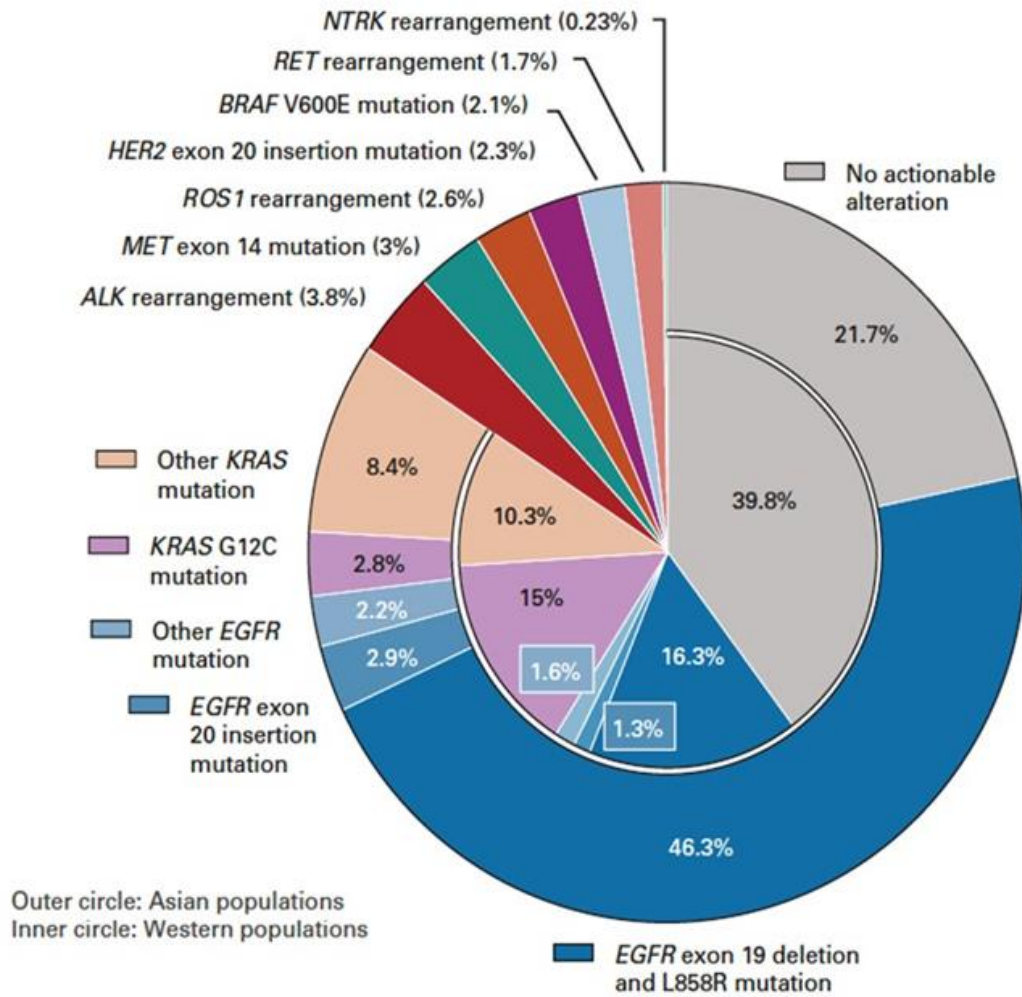


2013

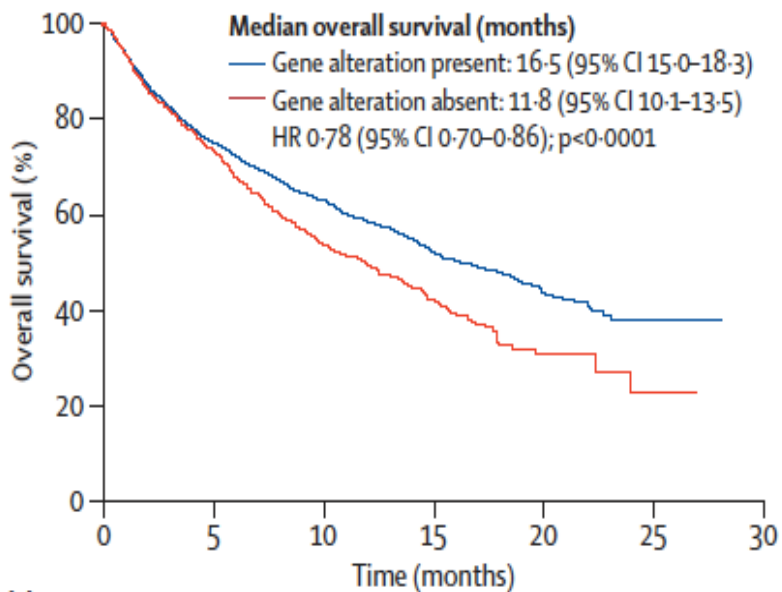


2016

Panorama di alterazioni molecolari nel NSCLC (adenocarcinoma polmonare)

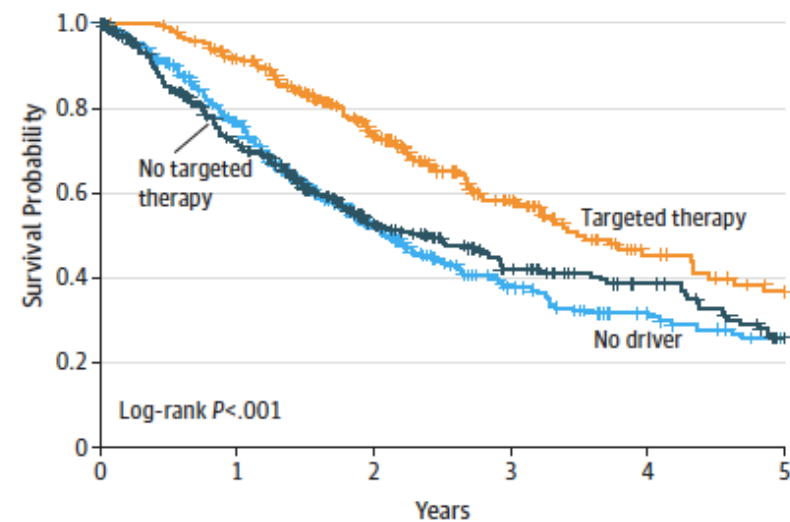


Impatto sulla sopravvivenza delle terapie a bersaglio molecolare nel NSCLC



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
Gene alteration present	3498	2141	1423	594	165	9	0
Gene alteration absent	1126	617	333	124	24	4	0

Barlesi F et al, Lancet 2016

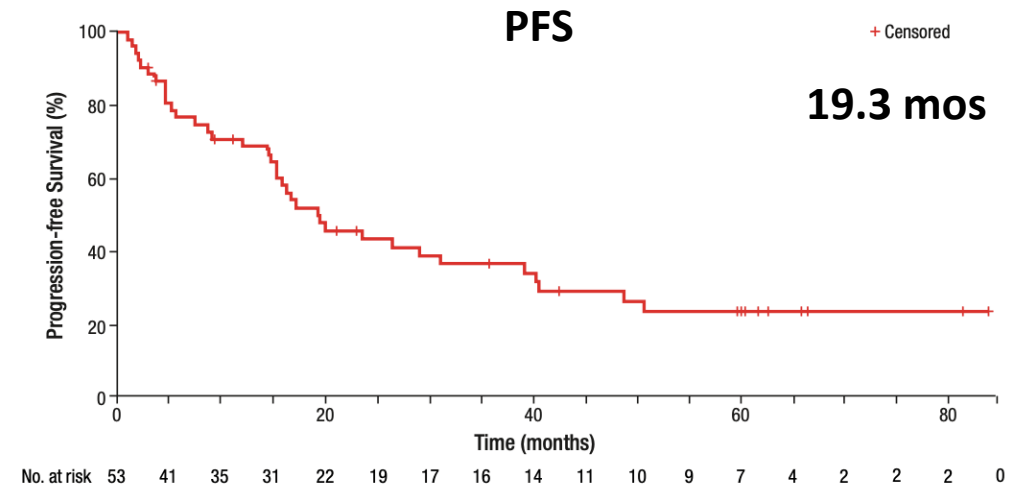
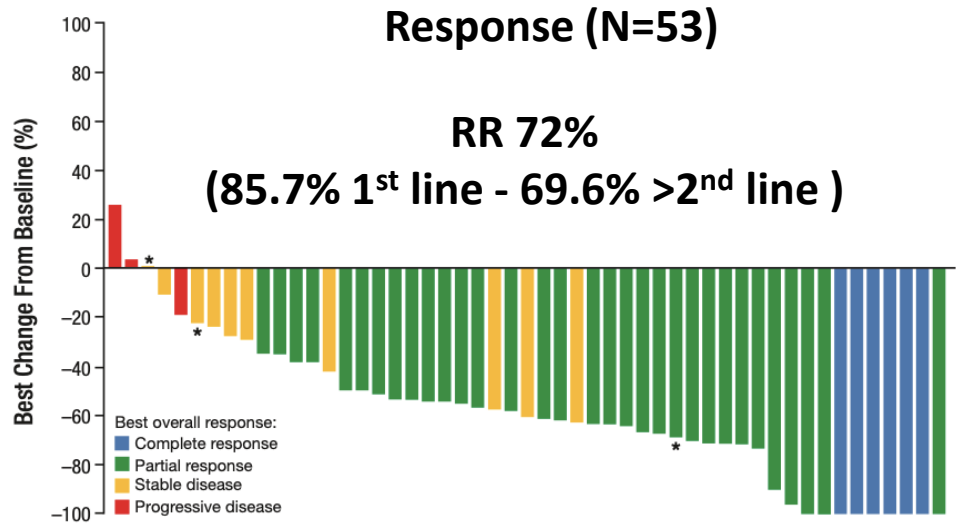


No. at risk	0	1	2	3	4	5
Patients with oncogenic driver						
No targeted therapy	318	205	110	64	43	20
Targeted therapy	260	225	143	72	36	23
Patients with no driver	360	250	122	59	36	23

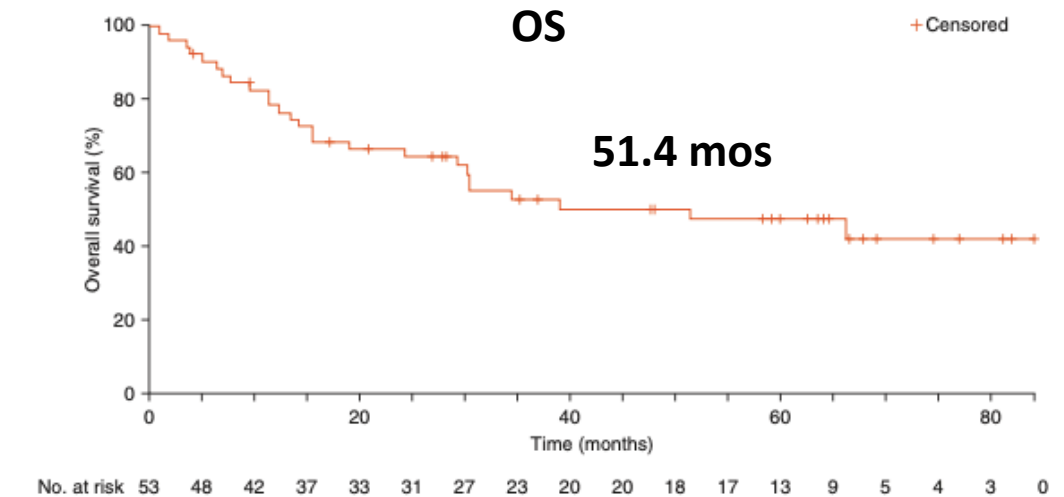
Kris M et al, JAMA 2014

L'impatto degli studi di fase 1 nella pratica clinica

L'esempio dello studio PROFILE 1001, tumore polmonare con riarrangiamento del gene ROS1



Median FUP	62.6 mos
DoR	24.7 mos
2 yr OS rate	67%
4 yr OS rate	51%
CNS activity	Not reported



Sperimentazioni di fase 1 in pratica

Assessment	Screening (-28 days)	Cycle 1 and 2				Cycle 3 onwards ¹	EOT ² (± 5 days)	Safety and Long Term Follow up ¹³	Progression follow-up ¹⁴
		Day 1 (± 1 day)	Day 8 (± 1 day)	Day 15 (± 1 day)	Day 22 (± 1 day)	Day 1 (± 3 days)			
Informed consent	x								
Demographics	x								
Relevant medical history/ current medical conditions ³	x								
Physical examination	x	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	X ⁴	
Vital Signs	x	x	x	X	x	X	x	x	
ECOG PS	x	x		X		X	x	x	
Laboratory assessment ⁵	x	x		X		X	x	x	
12-lead ECG	⁶								
Pregnancy Test ⁷	X	x							
Tumour assessment (radiological) ⁸	X ⁸					X ⁸		X ⁸	X
Tumour biopsy	X	X ⁹					x		
Liquid Biopsy (LB, blood)	X	X ¹⁰					x		
AE reporting	x -----x								X
Concomitant medications	x -----x								
Administration of alternative anti-cancer therapy								x	X
Survival Follow-up								x	X
Serial whole blood and plasma samples for PK analysis		x		x		X			
Serial whole blood and plasma samples for PD analysis		x				X	x		
Cetuximab infusion				X	x	x ¹¹			
Brigatinib dosing		x ¹²	x ¹² -----x ¹²						

Organizzazione Unita' di Fase 1: Determina n. 809/2015

1. Definisce i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I
2. Stabilisce le procedure di autocertificazione relative all'identificazione e descrizione dei requisiti

Obiettivi



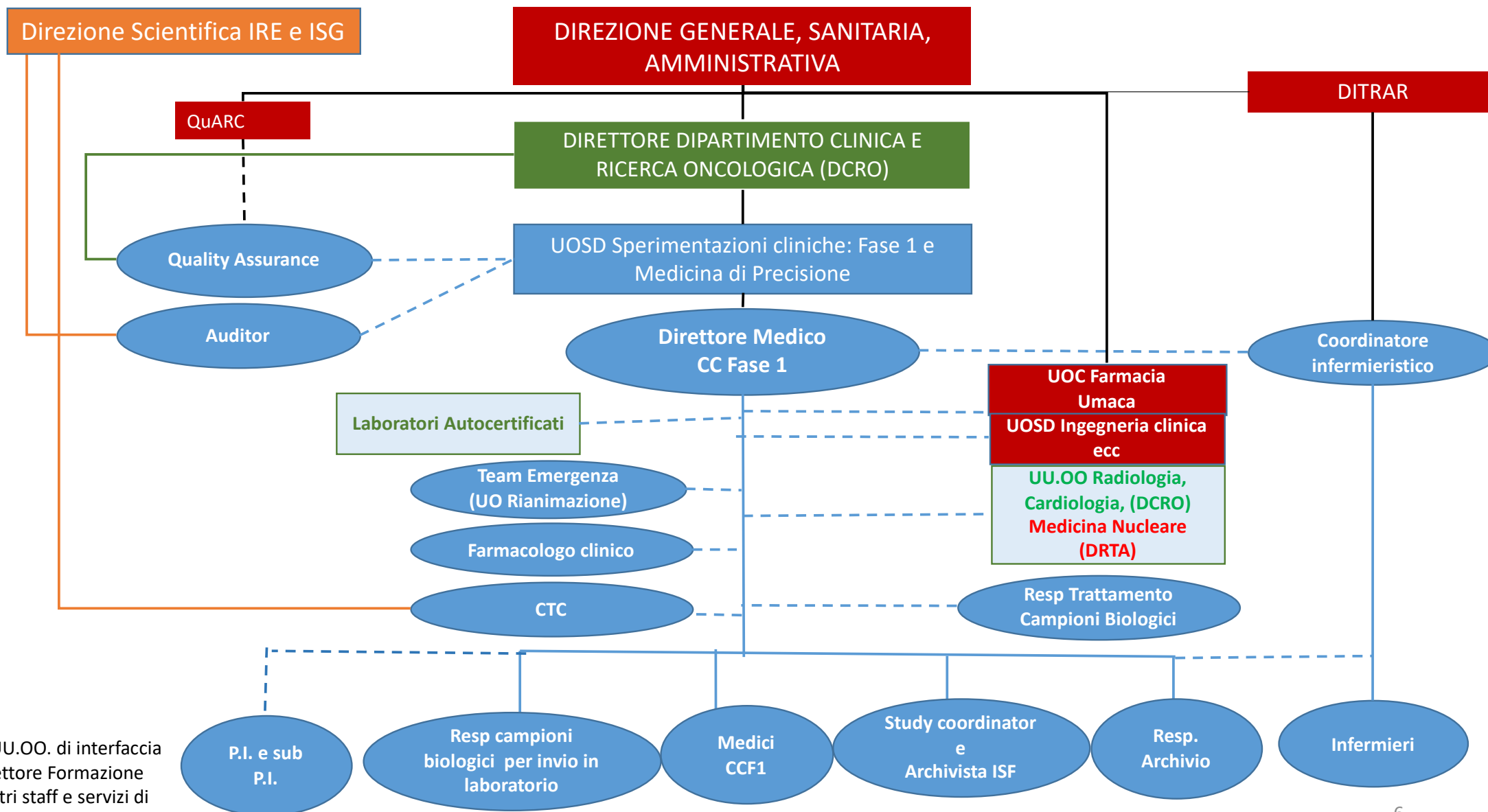
Garantire i diritti, la sicurezza, la salute e il benessere dei soggetti che partecipano studi di fase I

Garantire la corretta conduzione dello studio secondo gli standard di qualità di cui alle Good Clinical Practice/ International Conference on Harmonization (GCP/ICH).

Come:

1. organizzazione fisico/ambientale della struttura
2. competenza del personale sanitario
3. corretto ottenimento e registrazione dei dati clinici e di laboratorio

Organigramma Centro Clinico di Fase 1 IRE



Ispezioni AIFA: un'opportunità di crescita



Overview del processo ispettivo

Il processo ispettivo comprende:

1. Riunione di apertura
2. Visita ai locali del centro clinico di fase I
3. Revisione della documentazione ed intervista al personale coinvolto
 - Sistema di Qualità e POS
 - Gestione delle emergenze
 - Personale e formazione
4. Visita presso la farmacia ospedaliera
5. Visita presso il laboratorio (se autocertificato insieme al centro clinico)
6. Riunione di chiusura

Benefit correlati alle sperimentazioni di FASE 1

Pazienti


- Accesso precoce a farmaci innovativi
- Stretto monitoraggio dell'andamento della malattia e dello stato di salute
- Accurata valutazione della qualità di vita
- Costante aggiornamento sull'andamento della sperimentazione

Staff sperimentale

- Contributo allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali
- “Familiarità” nella gestione di terapie prima dell'arrivo in pratica clinica
- Miglioramento delle performance di gruppo
- Crescita professionale
- Miglioramento dei livelli assistenziali

LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 2

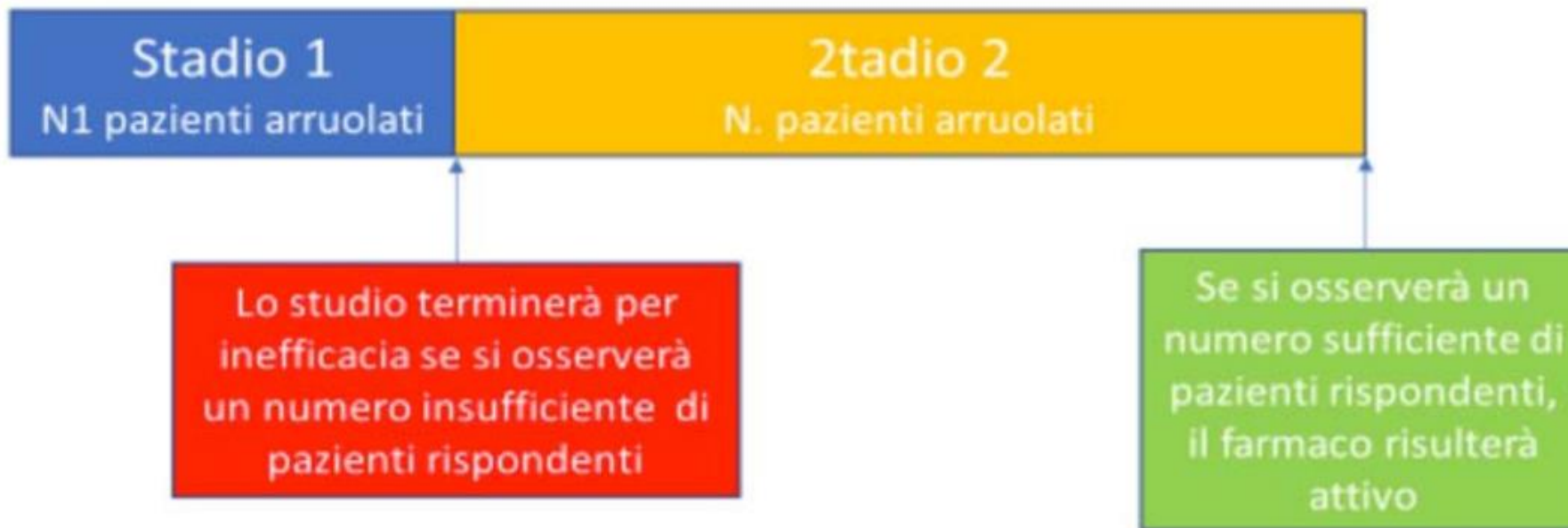
	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Popolazione		Pazienti con patologia di interesse		
Obiettivi		<ul style="list-style-type: none">- Stabilire l'attività del farmaco- Confrontare le dosi- Avere conferme sulla tollerabilità e sulla tossicità		
Disegno		<ul style="list-style-type: none">- Nella maggior parte, sono studi NON controllati ("Single arm"): → disegno a due stadi (Simon's design)- Più raramente sono Controllati (comparativi o non comparativi)		
Durata		-Hanno durata limitata		
Numero pazienti		20-100		

 Sviluppo del farmaco

LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 2

Studi fase II – braccio singolo disegni a due stadi

- Obiettivo: minimizzare il numero di pazienti trattati con un farmaco potenzialmente non attivo



LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 3



LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 3

Studi fase III – attività e efficacia

ATTIVITA'

Capacità di un trattamento di indurre quelle modificazioni attraverso le quali si presume di ottenere i benefici desiderati

EFFICACIA

Capacità di un trattamento di indurre i benefici clinici desiderati



ONCOLOGIA
Risposta obiettiva
(RECIST)

N.B.
ATTIVITÀ
Non implica
EFFICACIA

ONCOLOGIA
Sopravvivenza,
QoL

LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 3 «Randomizzazione»



LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 3

«Randomizzazione»

«Randomizzazione»

Attribuzione casuale del paziente ad uno dei trattamenti / procedure in studio



Consente, fra le varie cose, di ridurre / annullare le differenze fra le caratteristiche basali di due popolazioni, rendendole così confrontabili nell'ambito di una sperimentazione clinica

«Controllo»

Il trattamento / procedura in studio viene confrontato/a con uno o più trattamenti o procedure alternativi/e (es. trattamento standard o placebo)

«Mascheramento»

Studio
in **cieco**

- Singolo** → generalmente il paziente non conosce il trattamento, il medico sì, in alcuni casi avviene il contrario
- Doppio** → né il paziente né il medico conoscono il trattamento

LE FASI DELLA RICERCA CLINICA: FASE 4

	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Popolazione				- Pazienti trattati nella pratica clinica
Obiettivi				<ul style="list-style-type: none">✓ Studiare più accuratamente il profilo di tossicità (permette di evidenziare reazione avverse rare)✓ Valutare il rapporto beneficio/rischio del farmaco✓ Valutare gli effetti avversi a lungo termine (follow-up molto lunghi)✓ Verificare l'efficacia del farmaco nella pratica clinica su larga scala✓ Valutazioni di farmaco-economia
Disegno				- Studi osservazionali
Numero pazienti				- Oltre 1.000

 Sviluppo del farmaco

Etica della Ricerca: Il Protocollo di Ricerca

Il Protocollo di Ricerca

- Documento che descrive il razionale dello studio, l'obiettivo, il piano di studio, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio

Il protocollo è un manuale procedurale che accompagna lo studio in tutte le sue fasi, e deve quindi guidare in maniera il più possibile non ambigua tutte le persone coinvolte nella realizzazione della ricerca

- Schema
- Introduzione
- Obiettivi
- Popolazione in studio
- Assegnazione al trattamento
- Trattamento
- Esami di base e di follow up
- Criteri di valutazione
- Considerazioni statistiche
- Gestione dei dati
- Schede per la rilevazione
- Bibliografia

Etica della Ricerca: Il Protocollo di Ricerca

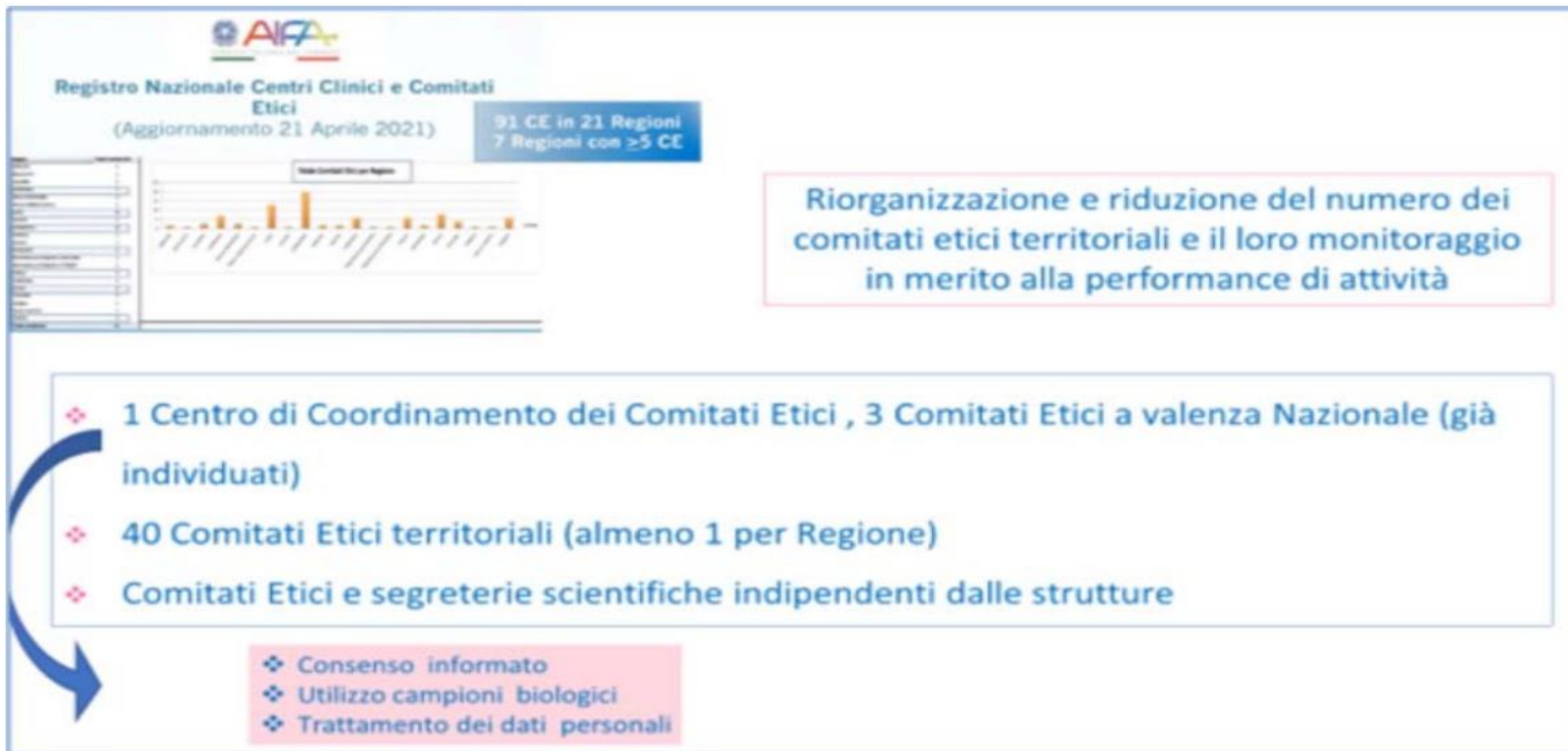
Il protocollo di ricerca è costituito da tre elementi fondamentali:

- 1) identificazione del problema terapeutico o diagnostico che vuole essere affrontato
- 2) definizione degli obiettivi della ricerca
- 3) indicazione della metodologia utilizzata

Etica della Ricerca: Comitato Etico e Consenso informato



Etica della Ricerca: Registro Nazionale AIFA



Etica della Ricerca: Regolamemento UE

“REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano”;



...finalizzato a semplificare e *armonizzare* le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione

- Abrogare la Direttiva 2001/20/EC
- Garantire coerenza nelle norme dei trial nell'UNIONE Europea
- **Eliminare inutili duplicazioni di studi**
- Creare un ambiente favorevole alla conduzione dei trial
- Garantire tempistiche certi e stringenti
- Aumentare la trasparenza nella conduzione dei trial

Etica della Ricerca: Regolamento UE



27.3.2014



Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 118/1

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 16 aprile 2014

sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

- Il Regolamento UE stabilisce alcuni principi che riguardano
 - La **standardizzazione e l'uniformità** nell'ambito della Comunità Europea del fascicolo autorizzativo
 - La **semplificazione amministrativa**, la **certezza dei tempi** di valutazione e approvazione
 - La **garanzia di qualità** e del monitoraggio degli studi clinici
 - La necessità di **partecipazione e informazione consapevole** dei pazienti e associazioni di pazienti

Registro Nazionale Studi Clinici in Italia (AIOM)

STUDI



CLINICI

[HOME](#) [STUDI FASE I](#) [TUTTI GLI STUDI](#) [CENTRI ADERENTI](#) [RICERCA STUDI](#) [EXPANDED ACCESS](#)

Mappa cliccabile degli Studi per Regione

mostra solo gli studi di Fase I



Numero degli Studi

0 100 200 300 400

GLI STUDI CLINICI IN ITALIA

L'IMPEGNO DI AIOM

Da qui nasce la nuova sezione di consultazione degli Studi Clinici in Italia, dedicata al pubblico e ai pazienti, oltre che ai professionisti di settore.

Una Piattaforma web utilizzabile sia dagli oncologi sia dai pazienti, per un rapido accesso alle informazioni su tutte le sperimentazioni profit e non profit in corso nei centri di riferimento più vicini.

Schede dettagliate su ogni Studio Clinico, complete di informazioni sui centri italiani partecipanti e caratteristiche dello studio.

UN MOTORE DI RICERCA PER PROFESSIONISTI E PAZIENTI

Il motore di ricerca avanzata consente di impostare sia criteri geografici (selezionando regioni e province dei centri aderenti) sia numerose caratteristiche dello studio come la sede del tumore e il farmaco. La consultazione degli Studi Clinici può avvenire attraverso un **elenco generale** o tramite i risultati della ricerca, che produce un elenco degli studi corrispondenti ai criteri selezionati e una mappa di Google dei centri aderenti, riferimento utile specialmente per i pazienti.

La Ricerca costa fatica e tempo

Tempi e Costi della Ricerca

Tasso di abbandono (drug attrition rate)		Quanto tempo dura la sperimentazione?	
Nuove molecole	8.000-10.000	Test preclinici	4 anni
Nuovi farmaci che entrano in sviluppo	12-18	Test clinici fase I	1 anno
Farmaci che entrano negli studi clinici	6-9	Test clinici fase II	2 anni
Farmaci che entrano in commercio	1	Test clinici fase III	3 anni
		Rev. delle autorità regolatorie	2 anni
		Tempo totale	12 anni