

# GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ con il Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia



Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

Aula Magna "C. Golgi"  
& WEBINAR

11 ottobre 2023

*Marco Zecca*

**Le sperimentazioni pediatriche ed il  
percorso per la creazione di una unità  
clinica di fase I pediatrica**

# Le sperimentazioni pediatriche: la dimensione del problema



Si stima che ogni anno in Europa più di **6.000** bambini e adolescenti muoiano di tumore (**400 in Italia**).

Nonostante i notevoli progressi degli ultimi decenni, il cancro in età pediatrica e adolescenziale rappresenta ancora oggi una malattia grave e potenzialmente fatale.

Uno degli ostacoli più importanti da superare per migliorare la probabilità di guarigione è costituito dalla **difficoltà di accesso a farmaci innovativi** per i bambini.



# MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare (< 5 persone ogni 10.000 abitanti).

I farmaci orfani nell'Unione Europea devono rispondere ai seguenti criteri:

1. devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
2. devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
3. non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

<https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani>



# MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI

Dal 2000 al 2016, **1.731** molecole hanno ricevuto la designazione di farmaci orfani.

Di queste, **657** (38%) riguardavano l'oncologia.

Solo **15** (2% del totale) riguardavano l'oncologia pediatrica.

Solo **2** (0,1% del totale) hanno ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione.



# IL PIANO DI INDAGINE PEDIATRICA (PIP)

Dal 2007 la normativa europea prevede il piano di indagine pediatrica (PIP)

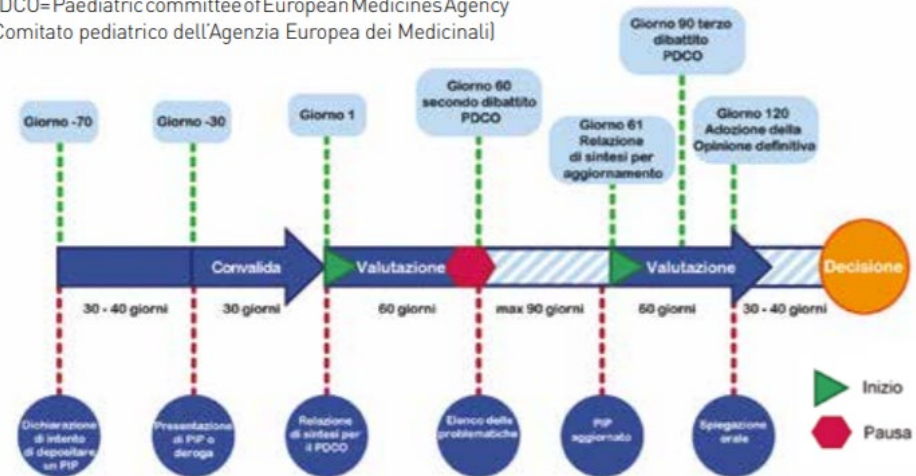
Le aziende farmaceutiche, ogni volta che sottopongono una molecola destinata alla cura di una malattia dell'adulto, devono valutarlo anche nel bambino mediante il PIP.

A oltre 10 anni dall'entrata in vigore, **meno del 10% dei bambini** con cancro in fase avanzata ha avuto accesso a nuovi farmaci sperimentali.

## Procedura di valutazione dei piani di indagine pediatrica

PIP=Piano di indagine pediatrica

PDCO=Paediatric committee of European Medicines Agency  
(Comitato pediatrico dell'Agenzia Europea dei Medicinali)



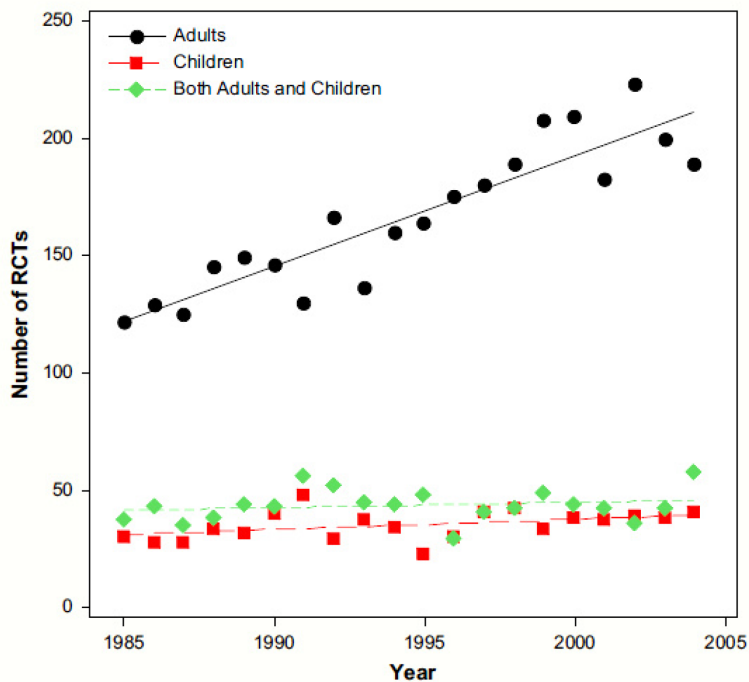


Fig.4. Il grafico mostra il numero di pubblicazioni di studi clinici randomizzati (RCT), divisi per età, nelle cinque principali riviste scientifiche internazionali di ambito medico, nel periodo 1985-2004 (Fonte: Cohen E, 2007).

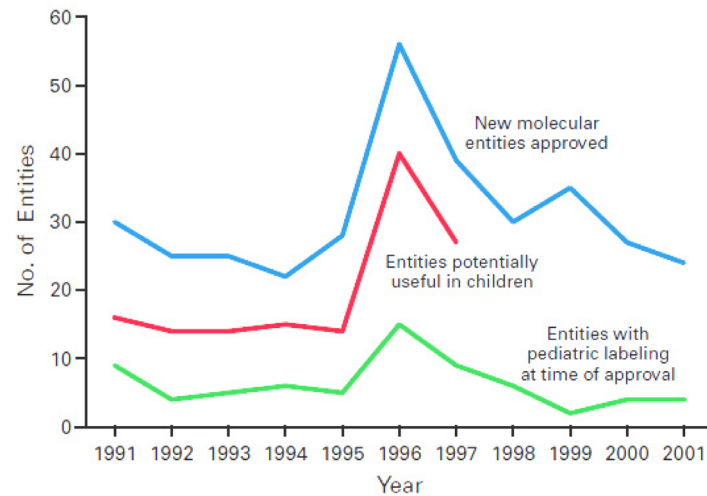


Fig.3. Nuove entità molecolari indicate per l'uso pediatrico al momento dell'approvazione (dati sulle entità potenzialmente utili nei bambini sono stati raccolti solo fino al 1997)(Fonte: Steinbrook R. 2002).



I trials e le sperimentazioni cliniche precoci (**fase I e II**) sono indispensabili per valutazione di nuovi farmaci oncologici in età pediatrica

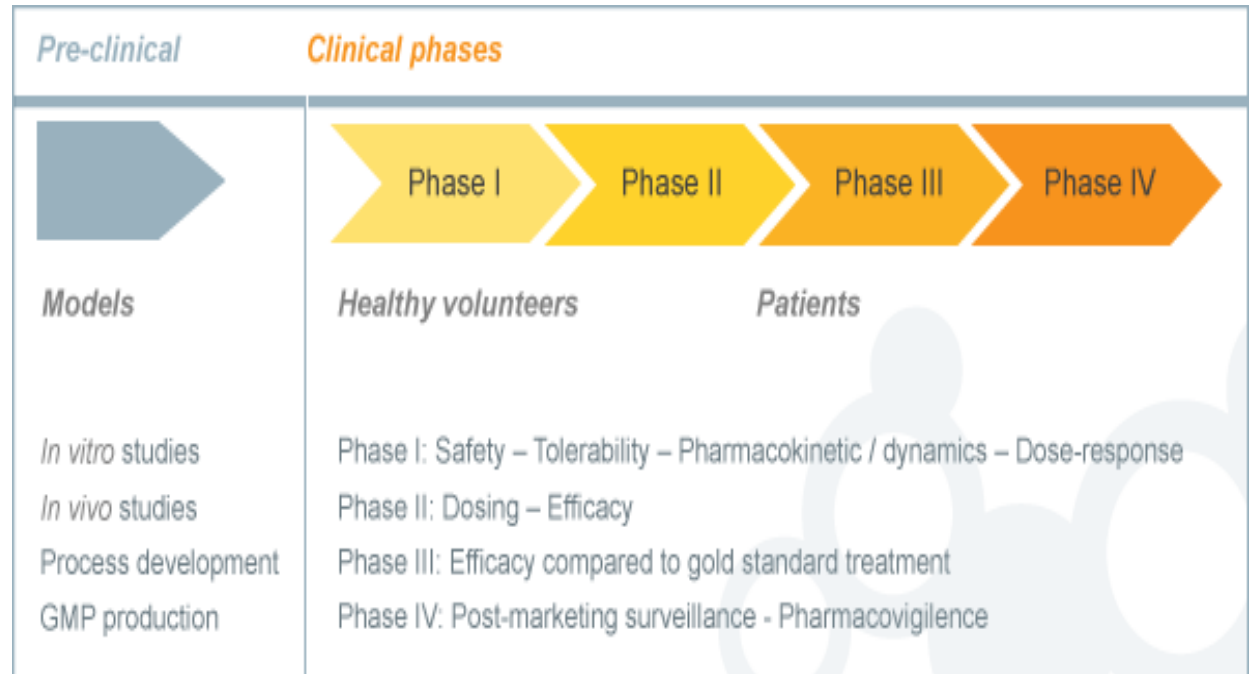
Tuttavia, i trials e le sperimentazioni cliniche precoci **in ambito pediatrico** sono ancora estremamente limitati.





# Le fasi degli studi clinici

- Studi preclinici
- Studi di fase I
- Studi di fase II
- Studi di fase III
- Studi di fase IV





# Gli studi pre-clinici

- L'efficacia del farmaco è studiata **in vitro** su colture di cellule.
- Efficacia e tossicità si studiano anche con studi **in vivo sugli animali**, meglio su animali affetti dalla malattia che si vuole trattare.



# Studi di fase I

- Sono studi sull'**uomo** finalizzati alla dimostrazione dell'assenza di **tossicità**.
- Possono essere effettuati su **pazienti** o su **volontari sani**, giovani adulti che ricevono differenti dosi di farmaco.
- Profilo farmacocinetico e farmacodinamico:
  - identificazione della dose massima tollerata e della dose ottimale;
  - distribuzione del farmaco nei diversi tessuti dell'organismo.
- Valutazione preliminare della sicurezza.
- La fase I prevede numeri limitati di soggetti (max. 20-80) e tempi brevi.



# Studi di fase II: exploratory trials

## Fase II (effetto iniziale del trattamento):

- studi terapeutici pilota effettuati su un numero limitato di **pazienti che hanno la condizione clinica che si intende curare con il farmaco** secondo uno schema comparativo o meno per:
  - Dimostrare l'attività
  - Valutare la sicurezza a breve termine
  - Identificare modalità di somministrazione
  - Identificare rapporto dose/risposta
  - (100-200 pazienti)

Lo studio di fase II è importantissimo perché **se i risultati della fase due non dimostrano efficacia e sicurezza, non si passa alla fase III.**



# Studi di fase III: definitive trial

## Fase III (efficacia del trattamento):

- studi su pazienti più numerosi e possibilmente diversificati, generalmente randomizzati e in doppio cieco per:
  - determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine;
  - valutare il valore terapeutico.
- *Le condizioni dello studio dovrebbero essere il più vicino possibile alle normali condizioni d'uso.*
- *Sono generalmente condotti a scopi registrativi:* la New Drug Application (NDA) è presentata alle agenzie del farmaco (EMA, FDA) per l'approvazione, la registrazione e, quindi, la commercializzazione.
- (centinaia di pazienti).



# Studi di fase IV (studi di farmacovigilanza)

## Fase IV (studi di farmacovigilanza):

- studi condotti dopo la commercializzazione del prodotto, sulla base delle indicazioni del farmaco per studi di:
  - Farmacovigilanza;
  - Valutazione del valore terapeutico su popolazioni spesso non incluse negli studi di fase III (donne, anziani).
- *Se valutazione di nuove indicazioni ↪ fase III.*



GAZZETTA  UFFICIALE  
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Venerdì, 10 luglio 2015

SI PUBBLICA TUTTI I  
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO  
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 19 giugno 2015.

Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. (Determina n. 809/2015).





### 3. Strutture legittimate a condurre sperimentazioni di fase I

- Gli studi clinici di fase I sui pazienti possono essere condotti esclusivamente presso le Unità di fase I delle strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, **degli IRCCS** nonché delle istituzioni sanitarie private, limitatamente a quelle previste dall'art. 2 del decreto 19 marzo 1998 (3) in possesso dei requisiti di cui al presente documento.
- In tali strutture le sperimentazioni di fase I possono essere condotte in **singole Unità dedicate alle sperimentazioni di fase I** e in possesso dei requisiti di cui al presente documento o in alternativa nei reparti specialistici che per il periodo della sperimentazione utilizzano strutture, procedure e personale dell'Ospedale/IRCCS/Istituzione sanitaria privata di cui al richiamato D.M. 19/03/1998 in possesso dei requisiti di cui al presente documento.
- Nei casi di conduzione di **sperimentazioni di fase I a fini non industriali** meglio definite nel D.M. 17 dicembre 2004 (6), è necessario che la struttura oltre a requisiti suddetti, si doti anche di un team per la qualità delle sperimentazioni non profit (**Clinical Trial Quality Team/CTQT**) che abbia i requisiti e svolga i compiti di cui al documento AIFA CTQT, aprile 2008, "Requisiti minimi per la partecipazione al progetto AIFA per la qualità nelle sperimentazioni a fini non industriali", pubblicato nel sito web AIFA, "Ispezioni GCP e di Farmacovigilanza/La qualità nelle sperimentazioni non profit: progetto AIFA" ( <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/la-qualit%C3%A0-nelle-sperimentazioni-non-profit-progetto-aifa> ), e successivi aggiornamenti. Questo Team per la qualità può essere dedicato alla Unità di fase I della struttura **o potrà operare per tutte le sperimentazioni non profit della struttura ospedaliera, comprese quelle di fase I**, condotte nei diversi reparti ospedalieri.





## REQUISITI DELLE UNITÀ CLINICHE PER LE SPERIMENTAZIONI DI FASE I

### A) Requisiti di carattere generale

Le Unità debbono essere conformi, nelle parti applicabili, all'atto allegato al decreto del Presidente della Repubblica 14 Gennaio 1997 (1) e relative applicazioni normative regionali, con particolare riferimento ai seguenti paragrafi:

- a) Requisiti minimi generali;
- b) Requisiti strutturali e tecnologici generali;
- c) Requisiti minimi per l'assistenza specialistica ambulatoriale;
- d) Requisiti minimi per i servizi di medicina del laboratorio;
- e) Requisiti minimi per l'attività diagnostica per immagini;
- f) Requisiti minimi per l'attività di emergenza (Pronto Soccorso ospedaliero, rianimazione e terapia intensiva);
- g) Requisiti minimi per l'area di degenza;
- h) Requisiti minimi per la medicina nucleare;
- i) Requisiti minimi per l'attività in regime di day-hospital;
- j) Requisiti minimi per la gestione farmaci e materiale sanitario (per il Servizio di Farmacia se presente);
- k) Requisiti minimi per il servizio di sterilizzazione;
- l) Requisiti minimi per il servizio di disinfezione;
- m) Centro di salute mentale (qualora la sperimentazione ne preveda l'utilizzo);
- n) Presidi per il trattamento dei tossicodipendenti; centro ambulatoriale (qualora la sperimentazione ne preveda l'utilizzo);
- o) Residenze sanitarie assistenziali (qualora la sperimentazione ne preveda l'utilizzo).

Inoltre tutte le Unità che eseguono sperimentazioni di fase I devono possedere i requisiti sotto riportati, fatta salva la necessità che la struttura ove si svolge la sperimentazione di fase I deve ottemperare a tutti i requisiti ed ottenere tutte le autorizzazioni previste dalle norme vigenti per le strutture sanitarie, siano esse nazionali, regionali o locali.

Taluni requisiti sono applicabili solo nei casi di arruolamento di volontari sani e saranno indicati con le lettere (Vs).

## LISTA DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

*(l'Unità deve dotarsi delle procedure, fra quelle di seguito elencate, relative alle attività che effettivamente compie; le procedure devono essere comprensive di moduli/modelli finalizzati alla dimostrazione della avvenuta attività)*

### a) Parte generale, sia per la parte clinica sia per i laboratori

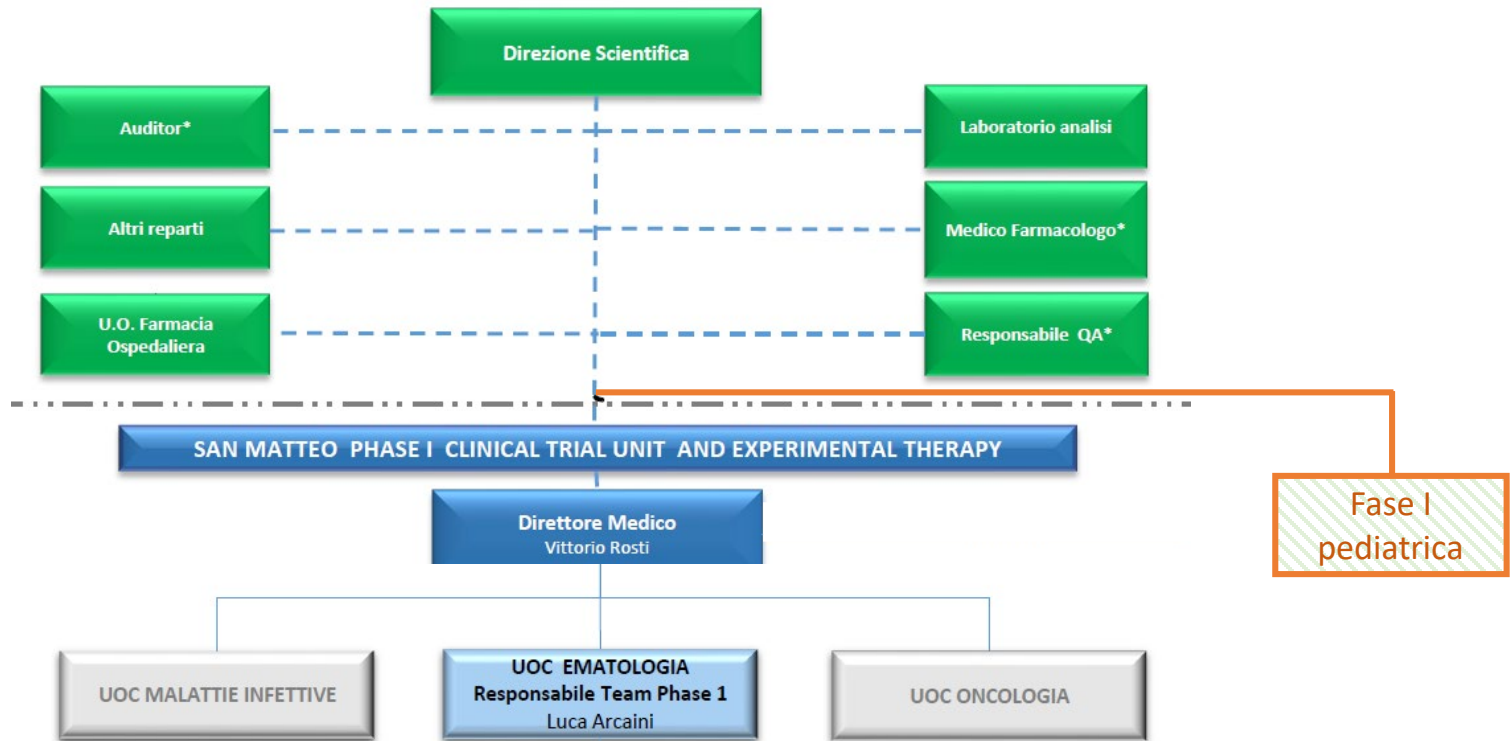
- ▶ Preparazione, approvazione, revisione, distribuzione e archiviazione delle SOP
- ▶ Organigramma del centro e job description (responsabilità del personale del centro)
  - ▶ Gestione della formazione del personale
  - ▶ Organizzazione dei turni del personale
  - ▶ Gestione delle verifiche interne ed esterne (audit)
- ▶ Progettazione e programmazione di uno studio, Conduzione e gestione degli studi (anche a fini non industriali)
  - ▶ Archiviazione documentazione
  - ▶ Contratti con i promotori
- ▶ Modalità di verifica, individuazione e comunicazione all'Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza dell'AIFA di deviazioni critiche alla GCP, deviazioni critiche al protocollo di studio e successivi emendamenti, e dell'avvenuta carenza dei requisiti minimi precedentemente autocertificati, nonché di comunicazione delle relative azioni correttive
- ▶ Comunicazioni delle SUSAR via Eudravigilance Clinical Trial Module (CTM) nei casi di sperimentazioni cliniche a fini non industriali
  - ▶ Conflitti di interesse del personale dell'Unità
  - ▶ Indicatori di monitoraggio delle attività dell'Unità
  - ▶ Gestione delle azioni correttive e preventive
  - ▶ Gestione della comunicazione
  - ▶ Gestione prodotti non conformi

### b) Parte clinica

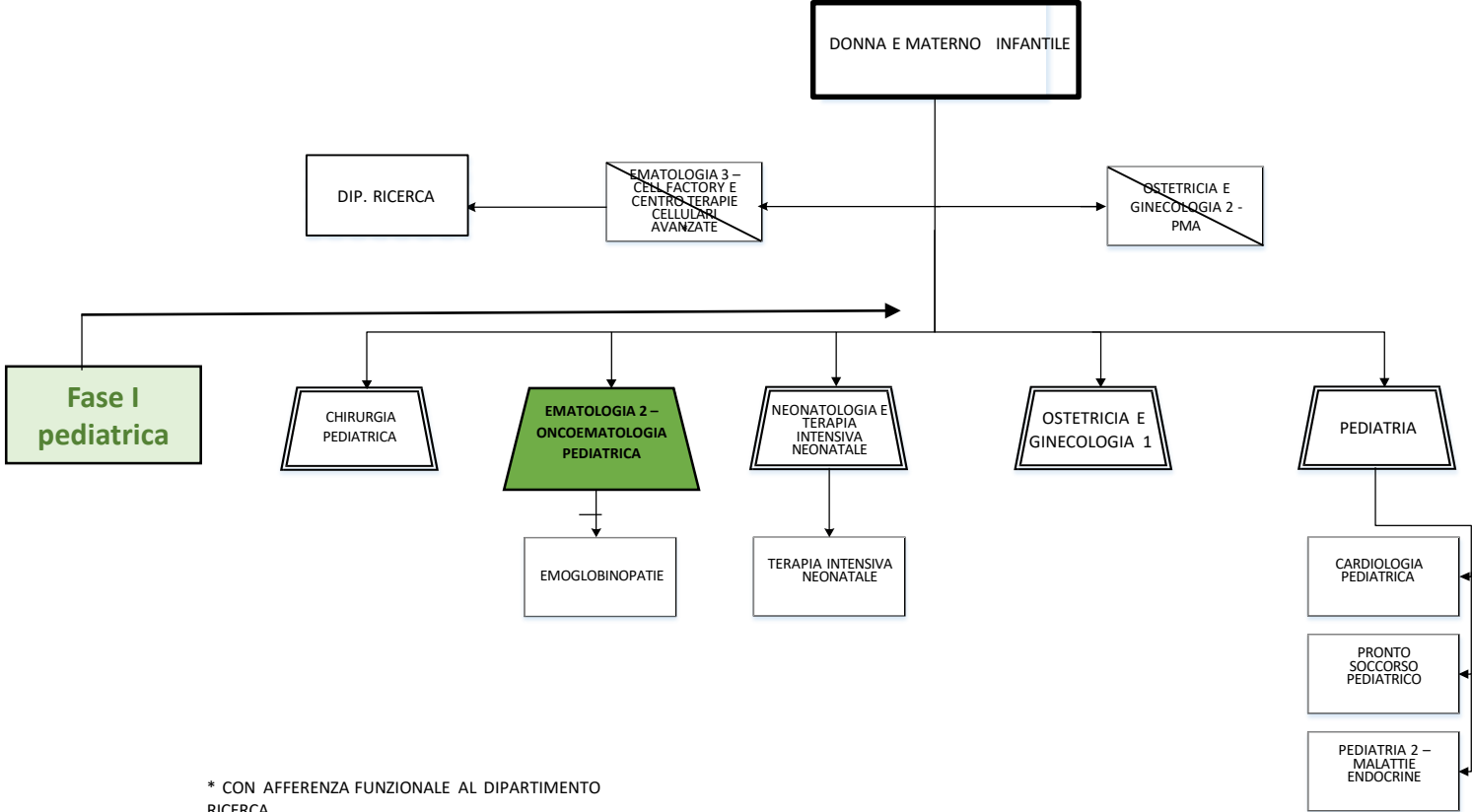
- ▶ Valutazione della fattibilità della sperimentazione



# FASE I PEDIATRICA



# FASE I PEDIATRICA



\* CON AFFERENZA FUNZIONALE AL DIPARTIMENTO RICERCA

# FASE I PEDIATRICA: organizzazione

## ***Infrastrutture***

- Unità Degenza ordinaria (16 posti letto);
- Unità Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (UTCSE: 5 posti letto in stanza singola); presenza di una camera di degenza con possibilità di contenimento negativo;
  - ☑ **1 camera dedicata alla sperimentazione clinica**
- Sezione Outpatient (30-40 accessi giornalieri su 3 fasce orarie);
  - ☑ **1 camera dedicata alla sperimentazione clinica**



# FASE I PEDIATRICA

## organizzazione

- Area TCSE con accesso separato, ingresso in camera tramite pre-filtro
- Caratteristiche camera:
  - letti elettrici inclinabili e adattabili per peso (presenza di letti pediatrici a lunghezza adattabile);
  - testate letto di tipo emergenza/urgenza con prese elettriche, campanello allarme, attacchi gas medicali, attacchi per sistemi monitoraggio centralizzato parametri vitali in continuo, attacchi per apparecchiature per rianimazione (ventilazione non invasiva: dispositivi C-PAP, sistemi di erogazione ossigeno umidificato e ossigeno miscelato ad aria compressa);
  - sistema di monitoraggio visivo tramite microcamere a circuito, centralizzate alla sala infermieri;
  - accessi con apertura facilitata per emergenza.



- Video monitor
- Monitor parametri
- Testa letto emergenza con collegamento sistema erogazione ossigeno e lampada scialitica

# FASE I PEDIATRICA: strumentazione

## ***Assistenza***

- Presenza di strumenti per ventilazione non invasiva: dispositivi C-PAP, sistemi di erogazione ossigeno umidificato ad alto flusso.
- Presenza di ecografo dedicato.
- Accesso a radiologia pediatrica con RMN (nell'edificio); TAC, PET e medicina nucleare (in ospedale) .

## ***Attività gestione farmaci, campioni e QA***

- Presenza di locale dedicato alla conservazione farmaci sperimentali, con frigorifero/freezer monitorato tramite sistema spylog.
- Presenza di laboratorio per manipolazione/conservazione campioni, dotato di frigoriferi/freezer -20° e -80° con monitoraggio di temperatura.
- Presenza di archivio con misure antiincendio per la conservazione dei documenti relativi alle sperimentazioni e documenti del sistema qualità.





# FASE I PEDIATRICA

## gestione urgenze

- **Gestione emergenze che richiedono ventilazione non invasiva:**

- ✓ presso la SC, dotata di dispositivi C-PAP, sistemi di erogazione ossigeno umidificato e ossigeno miscelato ad aria compressa, e che ha personale medico ed infermieristico formato nell'erogazione di assistenza in emergenza.
  - in ogni settore, presenza di carrello dell'urgenza con defibrillatore con funzione di monitoraggio elettrocardiografico, funzionante sia a batteria, sia a rete normale; dispositivi per assistenza ventilatoria e circolatoria; farmaci per emergenze.
  - presenza di sistema di monitoraggio in continuo dei parametri vitali.

- **Gestione emergenze che richiedono ventilazione meccanica invasiva o monitoraggio terapia con inotropi:**

- ✓ presso SC Rianimazione I, che ha personale formato alla gestione del paziente di età pediatrica.
  - presenti specifiche istruzioni operative sulla gestione delle diverse emergenze e sull'algoritmo per il riferimento del malato al reparto di Rianimazione.
  - presente disaster plan dedicato, con flow-chart di attivazione, definizione dell'*emergency team* e *communication list*
  - presenza di personale medico ed infermieristico formato sulla gestione dell'emergenza, sulle pratiche di rianimazione, inclusa la formazione e l'aggiornamento continuo sulle pratiche di rianimazione (corso PBLIS/D e PALS).  
I medici dell'Unità svolgono attività assistenziale anche nell'ambito dell'emergenza (servizio di guardia attiva presso PS Pediatrico).





# FASE I PEDIATRICA: organigramma

**SAN MATTEO PEDIATRIC PHASE I CLINICAL TRIAL UNIT**  
SC Ematologia 2 – Oncoematologia Pediatrica

**Direttore Medico**  
Marco Zecca

**Sostituto Direttore Medico**  
Stella Boghen

**Responsabile Qualità**  
Patrizia Comoli

**Study Coordinator**  
Laurene Kelly

**Responsabile Gestione Campioni**  
Sabrina Basso

**Responsabile Farmacista**  
Sabrina Basso

**Archivista**  
dbt

**Medici Sperimentatori di Ricerca**  
di Struttura Complessa

**Team Infermieristico**  
IC: Silvia Rosso  
ICM: Daniela Duca, Roberta Carrera  
Infermieri di Ricerca

**Team Qualità**  
OAQ: Francesco delle Cave

**Team Study Management**  
Data Managers/Gestione Campioni:  
Jessica Rotella  
Laura Catenacci



# FASE I PEDIATRICA: organico

Personale qualificato ed adeguato a svolgere attività relative alla sperimentazione clinica da fase I e formato sulle norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e sulla gestione delle emergenze mediche

- Direttore Medico: laureato in MeC, Specializzazione in Pediatria, esperto nella conduzione di studi clinici
- Personale Medico: 9 medici con specializzazione in Pediatria: 2 hanno conseguito un Master in Emergenza e Urgenza Pediatrica; 3 medici hanno certificato PALS.
- Personale Infermieristico: 33 infermiere o infermiere pediatriche, 32 hanno certificato BLSD-PBLSD; presenza di 5 infermiere di ricerca;
- Responsabile QA: laureato in MeC, Specializzazione in Pediatria, formazione specifica su SGQ e GCP;
- Personale QA: 1 operatore QA in formazione, laureato in M1C, Specializzazione in Pediatria; 1 operatore QA per gestione laboratorio.
- Auditor interno alla struttura, in possesso dei requisiti di cui al decreto 15 novembre 2015
- Farmacisti: 1 farmacista (+ 1 farmacista in formazione) incaricato di mansioni connesse con la gestione dei farmaci sperimentali
- Personale laureato in Biologia o Biotecnologia, che svolge attività di manipolazione dei campioni sperimentali
- Study coordinator, clinical research associate, data manager: 1 study coordinator, 1 clinical research associate e study and data manager.



# FASE I PEDIATRICA: sistema qualità

- Presenza di sistema qualità specifico della struttura, inserito in sistema qualità aziendale, e con percorsi di certificazione di qualità esterni JACIE/CNT, con RAQ in possesso dei requisiti di cui al decreto 15 novembre 2011.
- L'Unità ha un Manuale Qualità ed un impianto documentale specifico, che rispetta i requisiti della normativa vigente.
- Il Sistema Qualità è sottoposto ad audit da parte di auditors esterni all'ospedale (audit del Centro Nazionale Trapianti, audit del sistema di accreditamento JACIE per la qualità del TCSE e della terapia cellulare, audit ISO 9001:2015).

1	<b>IO 012.1.8</b>	<b>Valutazione della fattibilità della sperimentazione</b>
	<b>Mod IO 012</b>	Valutazione della fattibilità della sperimentazione
	<b>Mod IO 012</b>	Monitoraggio della valutazione della fattibilità della sperimentazione
2	<b>IO 012.1.9</b>	<b>Valutazione del rischio delle sperimentazioni e del farmaco sperimentale</b>
		Valutazione del rischio relativa al prodotto sperimentale e alle procedure dello studio
3	<b>IO 012.1.10</b>	<b>Procedura per l'incremento delle dosi</b>
4	<b>IO 012.1.11</b>	<b>Contatti con altri reparti strutture coinvolti e non direttamente coinvolti nella sperimentazione</b>
		Altri reparti strutture coinvolti nella sperimentazione
		Elenco reparti strutture possibilmente coinvolti nella sperimentazione
5		Consenso informato e Foglio Informativo e ottenimento del consenso informato
7	<b>IO 012.1.12</b>	<b>Cartella clinica e gestione source documents</b>
8	<b>IO 012.1.13</b>	<b>Gestione del TMF e ISF</b>
		Registro consultazione armadio archivio
9	<b>IO 012.1.14</b>	<b>Gestione del percorso logistico dell'Investigational Medicinal Product di Fase I</b>
	<b>Mod</b>	Ricevimento Farmaci Sperimentali di Fase I
	<b>Mod</b>	Etichettatura farmaci sperimentali
	<b>Mod</b>	Modulo di contabilità generale dell'IMP
	<b>Mod</b>	Modulo di contabilità dell'IMP per singolo paziente
	<b>Mod</b>	Modulo Giacenza Generale
	<b>Mod</b>	Richiesta allestimento terapia antitumorale
10	<b>IO 093.26</b>	<b>Gestione piano emergenza ed evacuazione</b>
	<b>Mod</b>	Dati pazienti trasferito in altro ospedale

11	<b>IO012.49 e</b>	<b>Gestione emergenze cliniche e piano casi imprevisi</b>
		Gestione urgenze CTCS e Terapia Cellulare
		Gestione urgenze degenza e DH
		Trasferimento paziente presso SC rianimazione pediatrica da CTCS e terapia cellulare
		Trasferimento paziente in rianimazione da degenza e DH
	<b>all</b>	Piano casi imprevisi
12	<b>IO 012.42</b>	<b>Gestione apparecchiature</b>
	<b>all 1</b>	Elenco apparecchiature elettromedicali dei reparti di degenze e DH OEPed
	<b>all 2</b>	Scheda di registrazione manutenzione
		Gestione dei sistemi computerizzati utilizzati nell'Unità di Fase I (convalide, audit trail, accesso controllato)
13	<b>IO 012.1.15</b>	<b>controllato)</b>
14	<b>IO 012.1.16</b>	<b>Percorso dei soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica di Fase I</b>
	<b>all1</b>	Contatti in caso di emergenza per genitori tutori
	<b>all2</b>	Contatti in caso di emergenza per adulti
15	<b>IO 012.1.17</b>	<b>Gestione campioni biologici</b>
	<b>All1 IO 012.1.1</b>	Percorso campioni biologici
	<b>Mod IO 012.1.1</b>	Registro giacenza campioni biologici frigocongelatore -20°C Stanza L1 Lab CTCS
		Monitoraggio della temperatura degli ambienti durante la conservazione di farmaci sperimentali di Fase I e registro IMP
16	<b>IO 012.1.18</b>	<b>Monitoraggio della temperatura degli ambienti durante la conservazione di farmaci sperimentali di Fase I e registro IMP</b>
	<b>Mod IO 012.1.1</b>	Registro temp trasporto farmaco da Farmacia a stanza conservazione farmaci U.O. Fase I
	<b>Mod IO 012.1.1</b>	Monitoraggio della temperatura del farmaco ricostituito
17	<b>IO 012.1.19</b>	<b>Gestione area di degenza</b>
18	<b>IO 012.1.20</b>	<b>Gestione della CRF da parte dello staff dello studio</b>





**GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ**