

**Valutazione della risposta in radiologia nei pazienti oncologici:
nuovi criteri teorici e pratici**

Rimini Ospedale Infermi Aula G, 9 dicembre 2011

**L'Infermiere e il DATA MANGER: il
loro apporto nella valutazione del
paziente**

Giuliana Drudi

U.O. di Oncologia RIMINI

LE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE

Prima della immissione al commercio, tutti i farmaci vengono sottoposti dalle industrie farmaceutiche ad estese indagini farmacologiche pre-cliniche e cliniche.

In tal modo si cerca di apprendere quanto più possibile sulle proprietà che potrebbero avere importanza nella pratica clinica e sugli effetti collaterali.

> Gli **STUDI PRE-CLINICI** hanno lo scopo di determinare le caratteristiche farmacologiche delle molecole, sia con studi sugli animali che con studi in vitro. Nello stesso tempo vengono condotti studi di farmacocinetica, farmacodinamica e ²di tossicologia.

LE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE

Gli STUDI CLINICI vengono generalmente classificati in quattro fasi principali, finalizzate a dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del nuovo prodotto e l'esistenza di un rapporto rischio-beneficio favorevole.

FASE	ORIENTAMENTO	OBIETTIVI
I	farmaco	MTD, tossicità
II	malattia	attività
III	paziente	efficacia
IV		farmaco-sorveglianza

LE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE

FASE I

Si effettuano studi di sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica sull'uomo, generalmente su volontari sani (circa 100 soggetti).

Si definisce la MTD (Dose Massima Tollerata), la dose raccomandata per gli studi successivi.

FASE II

Si studiano pazienti accuratamente selezionati con patologie per le quali il farmaco è indicato.

Il campione è più ampio (100-200 soggetti).

Si determina l'attività e la sicurezza, la percentuale di risposta e la tossicità.

LE FASI DELLA SPERIMENTAZIONE

FASE III

Si cerca la conferma terapeutica su una popolazione più ampia. Vengono coinvolti anche 2000-4000 soggetti.

Si studiano popolazioni selezionate soggetti (anziani, bambini, patologie particolari). Si studiano le interazioni di farmaci e le eventuali reazioni avverse.

Sono studi ampi comparativi di conferma dell'efficacia che determinano il rapporto efficacia/sicurezza, dose/risposta.

FASE IV

Sono studi post-registrazione che hanno l'obiettivo di migliorare le conoscenze sul profilo di efficacia/sicurezza specie nel lungo termine e in popolazioni a rischio.

SPERIMENTAZIONE CLINICA

Nel corso degli ultimi 50 anni la metodologia della sperimentazione clinica (SC) si è profondamente evoluta sia in termini qualitativi che quantitativi.

> Si è passati da SC condotte su casistiche limitate su basi empiriche e criteri osservazionali a studi randomizzati che necessitano di un gran numero di soggetti e della collaborazione di più centri anche internazionali.

> I risultati delle SC rivestono ormai un ruolo fondamentale nell'orientare le decisioni terapeutiche e nell'influenzare le scelte di politica sanitaria.

> Per queste ragioni oggi una SC per essere ritenuta valida deve osservare precise regole etico-scientifiche (G.C.P) e seguire un preciso iter burocratico-amministrativo.

Good Clinical Practice= Buona Pratica Clinica

Le GCP sono uno standard internazionale di **etica** e **qualità scientifica** per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani.

L'aderenza a questi standard garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

QUADRO LEGISLATIVO (SC)

D.M. del 15 luglio 1997 - Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali **“GCP”**

D.L. 211 del 24 giugno 2003 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

D.L. del 17 dicembre 2004 - Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria **“Sperimentazioni no profit”**

D.M. del 21 dicembre 2007 - Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità Competente per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico **“CTA-Clinical Trial Application”**

Conseguenze Pratiche

VANTAGGI

- Maggior tutela dei diritti e della sicurezza dei soggetti coinvolti (pazienti)
- Maggiore qualità nell'assistenza dei pazienti
- Maggiore accuratezza e attendibilità dei dati risultanti
- Possibilità di disporre di nuovi farmaci prima dell'immissione in commercio

SVANTAGGI

- Maggiore complessità dell'attività dello sperimentatore

Aumento del carico di lavoro

..... LA RICERCA CLINICA

richiede un approccio multidisciplinare

Il successo nella conduzione di una sperimentazione clinica è il risultato dell'interazione tra diverse figure professionali che collaborano tra loro:

» **Medico sperimentatore**

Infermiere di ricerca

Radiologo

Farmacista

Data Manager

PAZIENTE

Biostatistico

Biologo

**Altri specialisti:
cardiologo, radioterapista, chirurgo, ecc.....**

»

DATA MANAGER

Coordinatore di sperimentazioni cliniche

E' una figura professionale del centro ove si svolge attività di ricerca che ha il compito di:

- Coordinare i vari aspetti di una SC e i rapporti tra l'equipe che conduce lo studio e le strutture che lo coordinano e lo regolano (promotore profit o no profit)
- Assicurare il rispetto del protocollo sperimentale e degli aspetti formali e pratici di una sperimentazione
- Mettere a disposizione degli operatori coinvolti nello studio una serie di strumenti per snellire le procedure richieste pur mantenendo elevati gli standard qualitativi

Data Manager – Clinical Study Coordinator 1

Avvio dello studio

- Segue lo studio clinico fin dal momento della proposta ai singoli Investigatori, discutendone assieme la fattibilità, e gli aspetti gestionali ed organizzativi
- Raccoglie la documentazione necessaria e prepara la domanda per la presentazione al Comitato Etico e all'Amministrazione
- Provvede alla stesura e/o traduzione in lingua italiana della sinossi del protocollo, del “foglio informativo per il paziente”, del “consenso informato” e della lettera per il medico curante
- Organizza riunioni per presentare e discutere il protocollo con tutto il team di ricerca (preparazione di schede studio specifiche)

Data Manager – Clinical Study Coordinator 2

Durante lo svolgimento dello studio

- Organizza le procedure per valutare l'eleggibilità (screening log), l'arruolamento/randomizzazione nello studio e l'aderenza al protocollo
- Raccoglie e gestisce tutte le informazioni rilevanti necessarie per la valutazione del trattamento (compilazione CRF, segnalazione degli EA ed eventuali SAE)
- Pianifica la raccolta, l'interpretazione e il controllo della qualità dei dati
- Organizza la raccolta di documentazione radiologica e/o di campioni biologici (sangue, siero, urine)

Data Manager – Clinical Study Coordinator 3

Durante lo svolgimento dello studio

- Collaborazione nel corso delle visite di monitoraggio e/o di audit
- Curare i rapporti con il promotore
- Preparazione di report di aggiornamento sullo stato di avanzamento della sperimentazione

- Al momento della chiusura dello studio attivare le necessarie pratiche amministrative

SPERIMENTAZIONI CLINICHE - U.O. Oncologia

Sperimentazioni cliniche nei tumori solidi attive al dicembre 2011 sono 34 con 312 pazienti totali inseriti

Studi di fase III : 20

Studi di fase II: 3

Studi di fase I/II: 2

Studi osservazionali: 5

Studi “accesso allargato”: 4

SPERIMENTAZIONI CLINICHE - U.O. Oncologia

Pre-qualificazione del centro

prima dell'avvio della sperimentazione spesso viene fatta richiesta di Pre-qualificazione della Radiologia di riferimento ove il paziente eseguirà gli esami (informazioni tecniche sulle attrezzature radiologiche, invio scansione con fantoccio)

Revisione indipendente delle valutazioni:

invio di copia di esami (TAC, RMN, Ecocardiogramma, ECG, Scintigrafia ossea, ect.in formato anonimo) eseguiti dal paziente presso il centro ove si svolge la sperimentazione ad un laboratorio esterno centralizzato

SPERIMENTAZIONI CLINICHE - U.O. Oncologia

STRUMENTI di lavoro:

la “FLOW CHART”

La valutazione basale eseguita entro 28 giorni dall'inizio dello studio

Rivalutazioni successive con lo stesso metodo di valutazione e lo stesso tipo di esame eseguite ogni 2 o 3 cicli di trattamento secondo lo studio

Esami strumentali richiesti dallo studio clinico: TAC, RMN, RX, Scintigrafia ossea, ecografia, ect

Protocollo LOGIC/EGF 110656

Braccio A/B: CapeOX più Lapatinib/placebo

PAZ.

Data Random: 29/11/2011

ciclo	giorno	data	terapia	
				Tagliando + proteine tot. + albumina
1	1	02/12/2011	Oxali+Cape+Lap	Visita (peso + PS + PA + polso)
		22/12/2011		Tagliando + proteine tot. + albumina
2	1	23/12/2011	Oxali+Cape+Lap	Visita (peso + PS + PA + polso)
		10/01/2012		TAC di rivalutazione (week 6)
		12/01/2012		Tagliando + proteine tot. + albumina + provette per biomarker
3	1	13/01/2012	Oxali+Cape+Lap	Visita (peso + PS + PA + polso) + QL
		02/02/2012		Tagliando + proteine tot. + albumina
4	1	03/02/2012	Oxali+Cape+Lap	Visita (peso + PS + PA + polso)
		21/02/2012		TAC di rivalutazione (week 12) + Ecocardiogramma
		23/02/2012		Tagliando + proteine tot. + albumina
5	1	24/02/2012	Oxali+Cape+Lap	Visita (peso + PS + PA + polso) + QL
		15/03/2012		Tagliando + proteine tot. + albumina
6	1	16/03/2012	Oxali+Cape+Lap	Visita (peso + PS + PA + polso)
		03/04/2012		TAC di rivalutazione (week 18)

Follow-up

Prosegue trattamento fino a Progressione documentata con rivalutazione ogni 6 settimane fino alla 36 e poi ogni 12 settimane

STRUMENTI di lavoro:

la SCHEDE RACCOLTA DATI

di STADIAZIONE E VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Secondo i criteri RECIST

Riporta tutte le lesioni tumorali del paziente distinte in **lesioni target** e **lesioni no-target** con la descrizione della sede di localizzazione e la procedura di valutazione utilizzata (CT scan, MRI, X -ray, bone scan, PET, physical exam, etc.), misurazione (mm) e data di esecuzione

Permette di confrontare tra loro le lesioni al basale (pre-trattamento) e alle rivalutazioni successive per definire la risposta per ogni singola lesione e la Risposta globale come : CR, PR, SD o PD

(PD – riferimento il nadir e RP – riferiemento il basale)

SOURCE DOCUMENT ONLY- TUMOR ASSESSMENT WORKSHEET RECIST CRITERIA ONLY

version. 31Aug2006

PROTOCOL: CA180-261	SITE No: _____ -	SUBJECT No: _____	SUBJECT INITIALS: ___ - ___ - ___
---------------------	------------------	-------------------	-----------------------------------

TARGET LESIONS: *Indicate tumor measurements in mm.*

TUMOR CODE	LESION LOCATION	PROCEDURE ^*	PRE-TREATMENT	Evaluation #_____	Evaluation #_____	Evaluation #_____	Evaluation #_____
			DATE:	DATE:	DATE:	DATE:	DATE:
A			._=_____	._=_____	=_____	=_____	=_____
B			._=_____	=_____	=_____	=_____	=_____
C			._=_____	=_____	=_____	=_____	=_____
D			._=_____	=_____	=_____	=_____	=_____
E			._=_____	=_____	._=_____	=_____	=_____
F			._=_____	=_____	._=_____	=_____	=_____
			Sum (mm)=_____	Sum (mm)=_____	Sum (mm)=_____	Sum (mm)=_____	Sum (mm)=_____

NON-TARGET LESIONS: *Indicate if all sites are considered: absent, stable/decreased or unequivocal progression*

TUMOR CODE	LESION LOCATION ^*	PROCEDURE ^*	PRE-TREATMENT	Evaluation #_____	Evaluation #_____	Evaluation #_____	Evaluation #_____
			DATE:	DATE:	DATE:	DATE:	DATE:
K			PRESENT	Check one only: <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> stable/decreased <input type="checkbox"/> unequivocal progression	Check one only: <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> stable/decreased <input type="checkbox"/> unequivocal progression	Check one only: <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> stable/decreased <input type="checkbox"/> unequivocal progression	Check one only: <input type="checkbox"/> absent <input type="checkbox"/> stable/decreased <input type="checkbox"/> unequivocal progression
L			PRESENT				
M			PRESENT				
N			PRESENT				
O			PRESENT				
P			PRESENT				

NEW LESIONS: *If new lesions are present, the subject is considered to have progressive disease and must be discontinued from the study.*

TUMOR CODE	LESION LOCATION ^*	PROCEDURE ^*		Evaluation #_____	Evaluation #_____	Evaluation #_____	Evaluation #_____
				DATE:	DATE:	DATE:	DATE:
X				<input type="checkbox"/> Check if new lesion present	<input type="checkbox"/> Check if new lesion present	<input type="checkbox"/> Check if new lesion present	<input type="checkbox"/> Check if new lesion present
Y				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Z				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RESPONSE ASSESSMENT

(Circle one)
CR PR SD PD

(Circle one)
CR PR SD PD

(Circle one)
CR PR SD PD

(Circle one)
CR PR SD PD

INVESTIGATOR SIGNATURE/Date

La RICERCA CLINICA aumenta il lavoro di ONCOLOGI e RADIOLOGI?

NO

- Perché migliora la **qualità** valutativa
 - > Assistenza al paziente
- Opportunità di confronto e aggiornamento costante a livello nazionale ed internazionale sulle problematiche delle varie patologie