



LA BUSSOLA DEI VALORI
DELLA RETE ONCOLOGICA
DEL PIEMONTE
E DELLA VALLE D'AOSTA



**BUSSOLA DEI VALORI: Formazione e Ricerca:
ASTI 26 Settembre 2014**

MARCO LADETTO, MD
AO SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria,
Italy EU
Università di Torino, Torino, Italy, EU
Fondazione Italiana Linfomi, Italy, EU
EuroMRD, EU



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria







1 - Prima razionalizzazione

QUALITA' DELLA CURA

1. Equità di accesso
2. Tempestività di accesso
3. Appropriatezza
4. Innovazione e ricerca
5. Soddisfazione dell'utente
6. Attenzione ai problemi riabilitativi

PRESA IN CARICO GLOBALE

7. Adozione di PDTA per ciascun tumore
8. Continuità delle cure
9. Multiprofessionalità
10. Interdisciplinarietà
11. Follow up e valutazione funzionale nel tempo

DIGNITA' DELLA PERSONA

12. Completezza dell'informazione e condivisione del consenso
13. Accoglienza del luoghi di cura
14. Attenzione a identificare e controllare i sintomi
15. Accompagnamento nel fine vita

FORMAZIONE

24. Formazione tecnica
25. Formazione relazionale
26. Aggiornamento per i diversi operatori

COMUNICAZIONE E DIALOGO

16. Comunicazione tra gli operatori
17. Dialogo tra operatori, pazienti e accompagnatori
18. Rispetto della privacy

SOLIDARIETA' E PREVENZIONE

19. Promozione della salute
20. Interventi educativi
21. Sostegno ai problemi sociali
22. Collaborazione con l'associazionismo e il volontariato
23. Cooperazione internazionale

SICUREZZA

27. Attenzione al rischio per il paziente
28. Attenzione al rischio per gli operatori
29. Nuova oncologia ecologica
30. Prevenzione del burnout

[illegible][illegible]

MATRICE COMPORTAMENTI/RESPONSABILITA'

QUALITA' DELLA CURA		SOGGETTI RESPONSABILI											
4. Innovazione e Ricerca		A	B	C	D	E	F	H	I	L	M	N	
1	Favorire il riconoscimento della ricerca come elemento centrale e non eludibile per la qualità di cura												
2	Promuovere processi per definire di criteri di priorità sulle quali concentrare le risorse tenendo conto degli interessi dei diversi soggetti coinvolti (pazienti, comunità operatori, ricercatori, amministratori e della Rete stessa)												
3	Implementare la qualità e l'eticità della ricerca anche tenendo conto della complementarietà del contesto locale con ambiti più ampi												
4	Perseguire l'innovazione in maniera critica relativamente ad utilità e sostenibilità per il sistema												
b	Definire un quadro di disponibilità e attribuzione delle risorse (umane, tecnologiche e finanziarie) per la ricerca												
8	Garanlire la diffusione e favorire l'applicazione pratica dei risultati della ricerca												

HOW TO IMPACT ON CLINICAL PRACTICE?

```
graph TD; A[HOW TO IMPACT ON CLINICAL PRACTICE?] --> B[Diagnosis<br/>(novel subtypes or better discrimination of older subtypes)]; A --> C[Prognostic biomarkers<br/>(discriminate different outcomes in a given entity)]; A --> D[Rational targeted treatments]; C --> E[Host-based]; C --> F[Tumor-based];
```

Diagnosis
(novel subtypes or better discrimination of older subtypes)

Prognostic biomarkers
(discriminate different outcomes in a given entity)

Rational targeted treatments

Host-based

Tumor-based

A difficult quest?NO

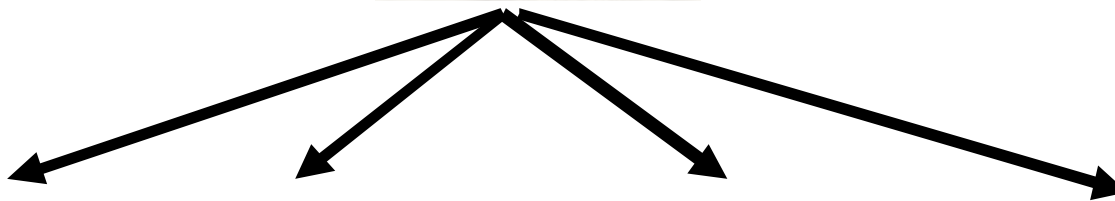


.....POSSIBLY SOMETHING WORSE



Risks and perils for a baby turtle

(or a candidate genomic-derived biomarker or a promising novel targeted agent)



Standardization and broad application

Treatment related variability

Financial interest

Academic conservatorism



Outdated study design

Study competition

Financial interest

Academic conservatorism

“More than 800 targeted anti-cancer agents are currently in active clinical development. However because of tumor heterogeneity and the complex interplay between several oncogenic pathways in lymphoma, it is not surprising that the ORR in unselected lymphoma patients rarely exceed 30% “

“ The development of molecular targeted therapy for lymphoma is more challenging than for any type of cancer“

Anas Younes, Nat Rev Clin Oncol 2011

“More than 800 targeted anti-cancer agents are currently in active clinical development. However because of tumor heterogeneity and the complex interplay between several oncogenic pathways in lymphoma, it is not surprising that the ORR in unselected lymphoma patients rarely exceed 30% “

Anas Younes , Nat Rev Clin Oncol 2011

FDA approvals for lymphoma (CLL excluded):

2005-2007: 2

(bortezomib, vorinostat)

2007-2012: 4

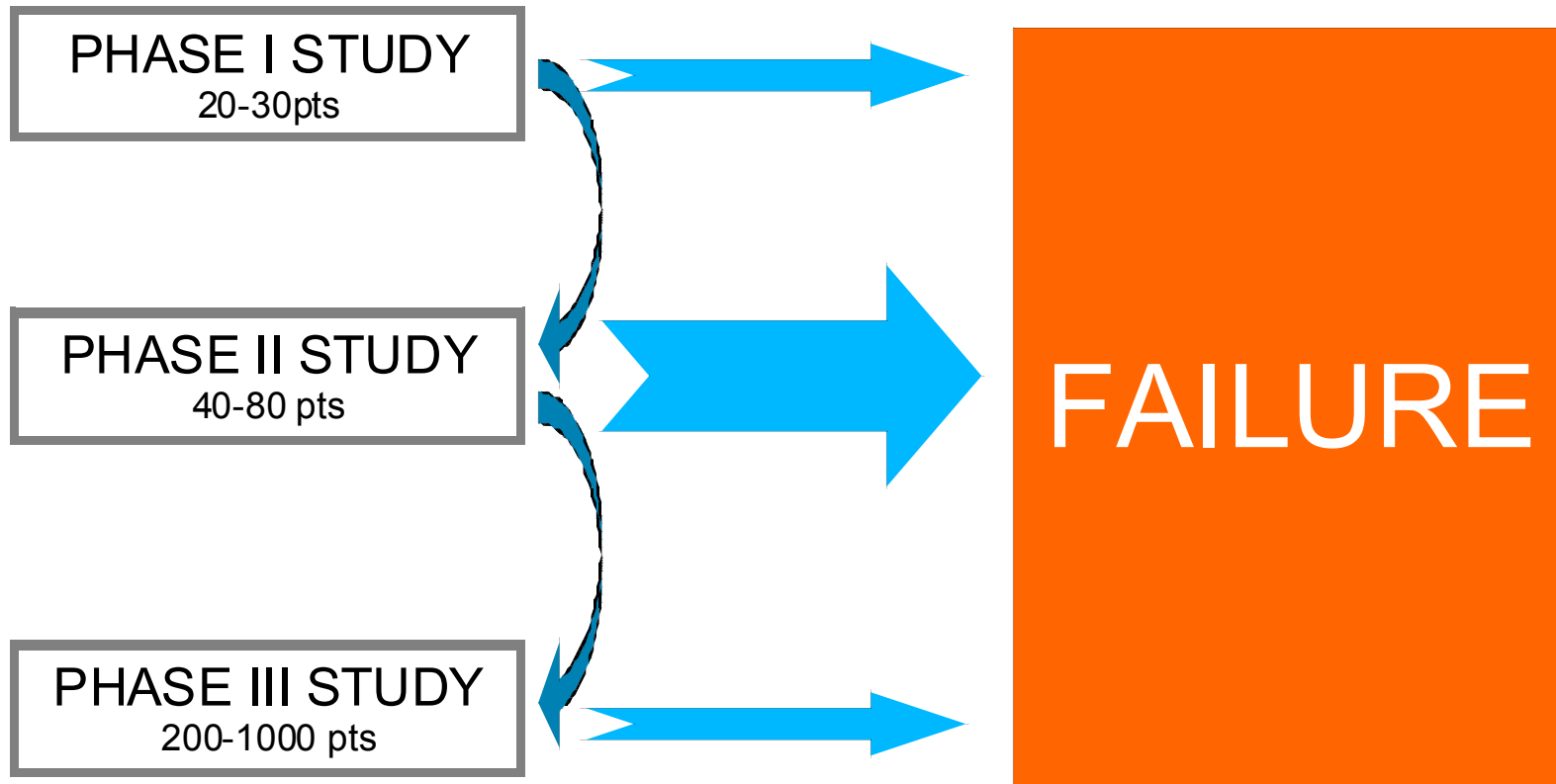
(pralatrexate, romidepsin, brentuximab vedotin, bendamustine)

2013-2014: 3

(belinostat, ibrutinib , lenalidomide)

Is current clinical research well suited for the investigation of targeted agents in lymphoma?

THE DISADVANTAGE OF EXISTING SUCCESS



THE WHOLE SYSTEM NEED READAPTATION?

COSA DOVREBBE FARE LA RETE PER ESSERE COMPETITIVA NELLA RICERCA?



COSA DOVREBBE FARE LA RETE PER ESSERE COMPETITIVA NELLA RICERCA?

- Porsi come attore globale → accettare la sfida della ricerca come processo “competitivo” e “collaborativo”**
- La ricerca non è uno “hobby” (infrastrutture, risorse, riconoscimento)**
- gestione “smart and lean” delle scelte strategiche)**
- Gestione complessiva del processo (grant application, conduzione degli studi, disseminazione dei risultati)**
- Forti interazioni (comunità scientifica, partners industriali, associazioni di pazienti)**

CHE TIPO DI RICERCA CONDURRE NELL'AMBITO DELLA RETE?

- osservazionale o interventistica?**
- biologica, traslazionale, clinica, clinico-assistenziale?**
- spontanea (grants!!!), sponsorizzata, di partnership?**

Impatto della ricerca



E' UNA SFIDA DIFFICILE....
E' UNA SFIDA POSSIBILE...
E' UNO SFORZO COLLETTIVO



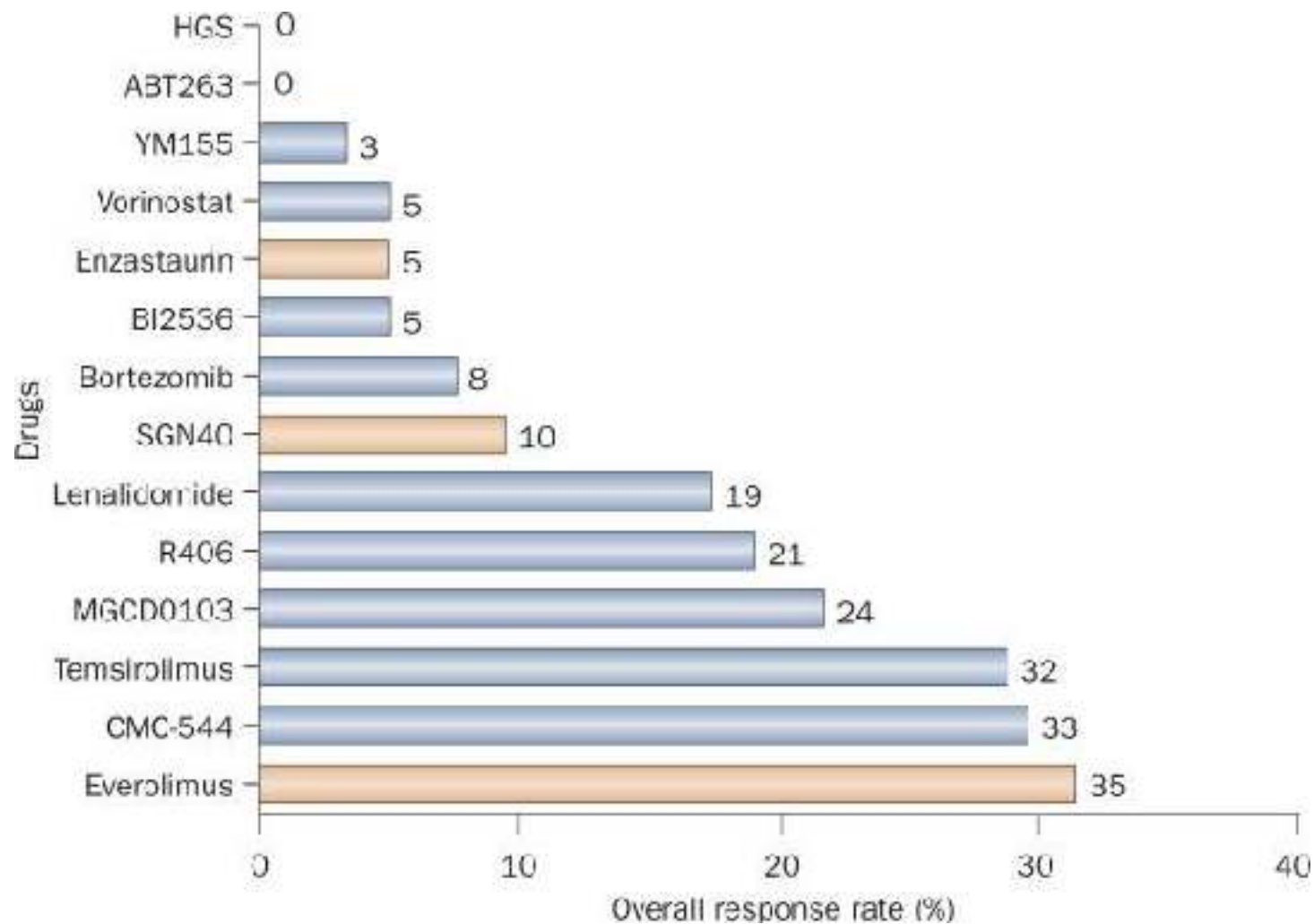
The presence of the target does not guarantee tumor responsiveness

Relationship between response rate and target expression in DLBCL

Drug	Target	Expected expression of the target (%)	Phase	Evaluable patients (n)	PR plus CR [ORR] (%)
ABT-263 ⁸⁵	Bcl-2	59–71	I	4	0
YM155 ⁸³	Survivin	60	II	35	1 (3)
Lenalidomide ⁷⁵	Multiple targets	NA	II	108	30 (28)
Bortezomib ¹²¹	Proteasome	100	II	12	1 (8)
Everolimus ¹²⁰	mTOR	51 [*]	II	20	7 (35)
Temsirolimus ⁵⁴	mTOR	51 [†]	II	22	7 (32)
Vorinostat ¹²³	HDAC	100 [†]	II	18	1 (5)
MGCD0103 ¹²⁴	HDAC	100 [†]	II	17	4 (24)
Enzastaurin ¹²⁵	PKCβ	100	II	55	3 (5)
Fostamatinib ⁸¹	Syk	100	II	23	5 (21)
SGN-40 ²⁰	CD40	100	II	38	4 (10)
Rituximab ¹¹⁴	CD20	100	II	NA	NA
Epratuzumab ¹¹³	CD22	100	II	NA	NA
CMC-544 ²⁸	CD22	100	I/II	15	5 (33)

Anas Younes, Nat Rev Clin Oncol 2011

THE DISADVANTAGE OF EXISTING SUCCESS



Anas Younes, Nat Rev Clin Oncol 2011

REDEFINING PHASE II-III STUDIES

BIOMARKER DISCOVERY

DRUG TESTING



CONTROLLED CLINICAL STUDY

- Use of randomized phase II design
- Increase the inclusion of patients in clinical trials (3% in the US)
- Response-adaptive randomization approach
- Multiple experimental arms
- Target-based protocols

IMPROVED PHASE I STUDIES

**phase I study in the
“targeted drug” age**

**panel of patients well
characterized for the
target of interest**

Earlier disease stage

**Focus on biological
switch-off**

biological correlations

**Early rational
combination testing**

IMPROVED PHASE I STUDIES

Chemo-age phase I study

**Broad panel of poorly
characterized patients**

End stage disease

Focus on MTD

**Lack of biological
characterization**

**Unnecessary
information**

**Difficult
interpretation of
studies**

**Risk of
premature
inappropriate
halt of
development**

