



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



FONDAZIONE CAREGGI
ONLUS

**Settima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 13 Maggio 2017

**CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIRC Gruppo Istituto Nazionale Tumori

La partecipazione agli studi clinici

Tiziano Barbui

***Fondazione per la Ricerca
Ospedale Maggiore
Bergamo***



La partecipazione agli studi clinici

Agenda

1. Definizioni e regole per gli studi clinici

2. I protagonisti della ricerca clinica

- industria del farmaco
 - ricercatori indipendenti
 - pazienti e loro associazioni
-

Tipi di studi clinici

- ❑ **Studi clinici sperimentali:** per dimostrare la sicurezza o efficacia di un farmaco o di combinazioni terapeutiche o procedure
 - ❑ **Studi osservazionali:** per descrivere i risultati nella pratica clinica e i fattori che li influenzano
-

Le regole per gli studi clinici

- ❑ La buona pratica clinica (in inglese: **Good Clinical Practice** o **GCP**), è uno **standard internazionale di etica e di qualità per la** progettazione, conduzione, registrazione ed alle modalità di relazione degli studi clinici che interessano soggetti umani.
 - ❑ Le linee guida di buona pratica clinica **definiscono la protezione dei diritti degli esseri umani in quanto soggetti di studi clinici** e forniscono altresì assicurazioni circa l'attendibilità dei dati relativi agli studi clinici stessi.
 - ❑ Le linee guida definiscono il ruolo e le responsabilità degli Sponsor, degli sperimentatori e dei Monitor
 - ❑ Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997
-

Le fasi della sperimentazione clinica

- La **fase I** valuta la *tollerabilità* e stabilisce la dose massima tollerata. **Il farmaco è sicuro?**



- Gli studi di **fase II** continuano a studiare la sicurezza del nuovo farmaco, valutandone al contempo l'efficacia. **Il farmaco funziona?**

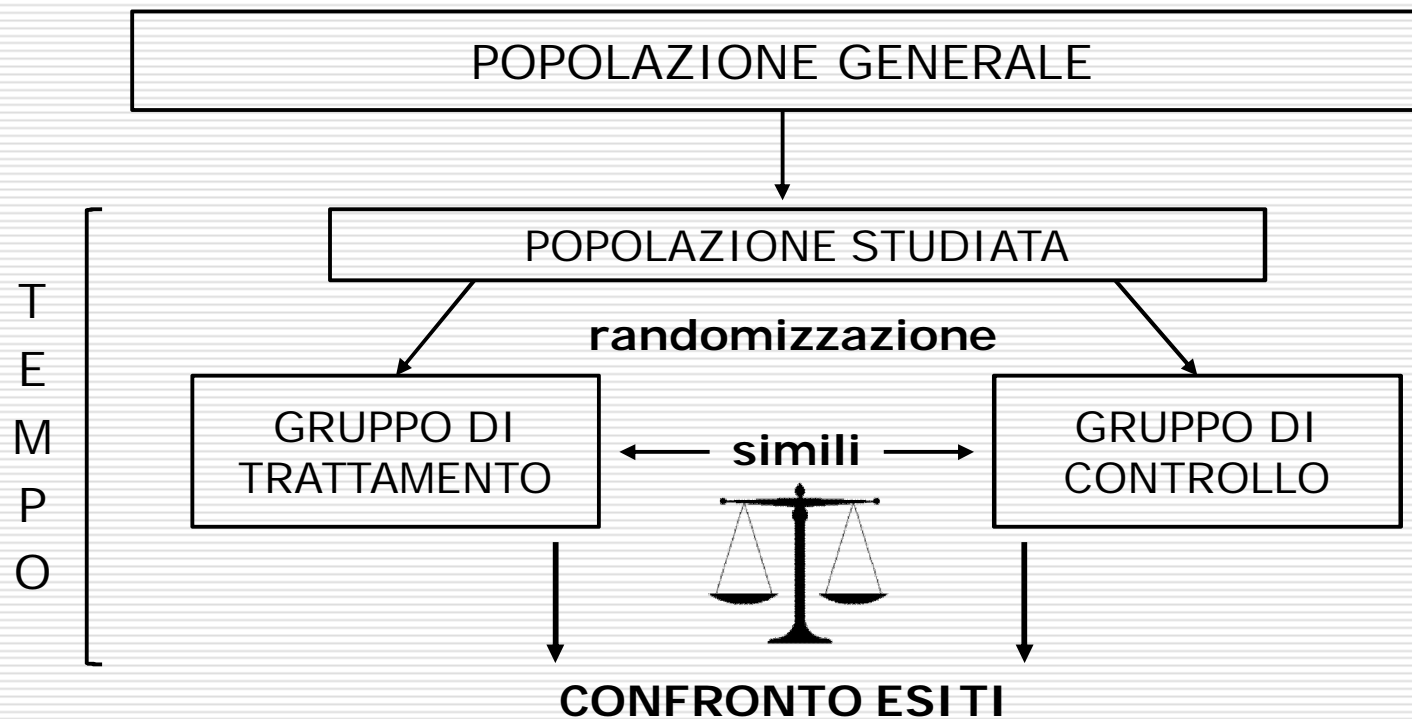


- Nella **fase III** il farmaco viene messo a confronto verso il **placebo** o con la migliore terapia disponibile. **E' migliore?**



La **fase IV** è successiva all'immissione in commercio e include gli studi sperimentali e osservazionali per la **farmacovigilanza**; valuta se nella pratica clinica i risultati dei clinical trial si confermano.

Studi controllati randomizzati (Randomized Clinical Trial – RCT)



La randomizzazione serve a rendere confrontabili i pazienti che entrano in un trial



Quali requisiti deve avere un clinical trial

- La domanda dello studio** deve essere rilevante e il protocollo deve rispondere a requisiti scientifici
 - Il **consenso informato** illustrerà lo scopo dello studio, i benefici attesi, i rischi conosciuti e le responsabilità del paziente.
 - Comitato Etico** dovrà esaminare la proposta, i possibili benefici e i rischi. Approva o respinge lo studio.
 - Lo studio viene condotto secondo le «**good clinical practice**»
 - Analisi dei risultati** (studi registrativi, studi indipendenti)
 - Pubblicazione** dei risultati
-

La partecipazione agli studi clinici

1. Definizioni e regole per gli studi clinici

2. **I protagonisti della ricerca clinica**

- **industria del farmaco**

ricercatori indipendenti

pazienti

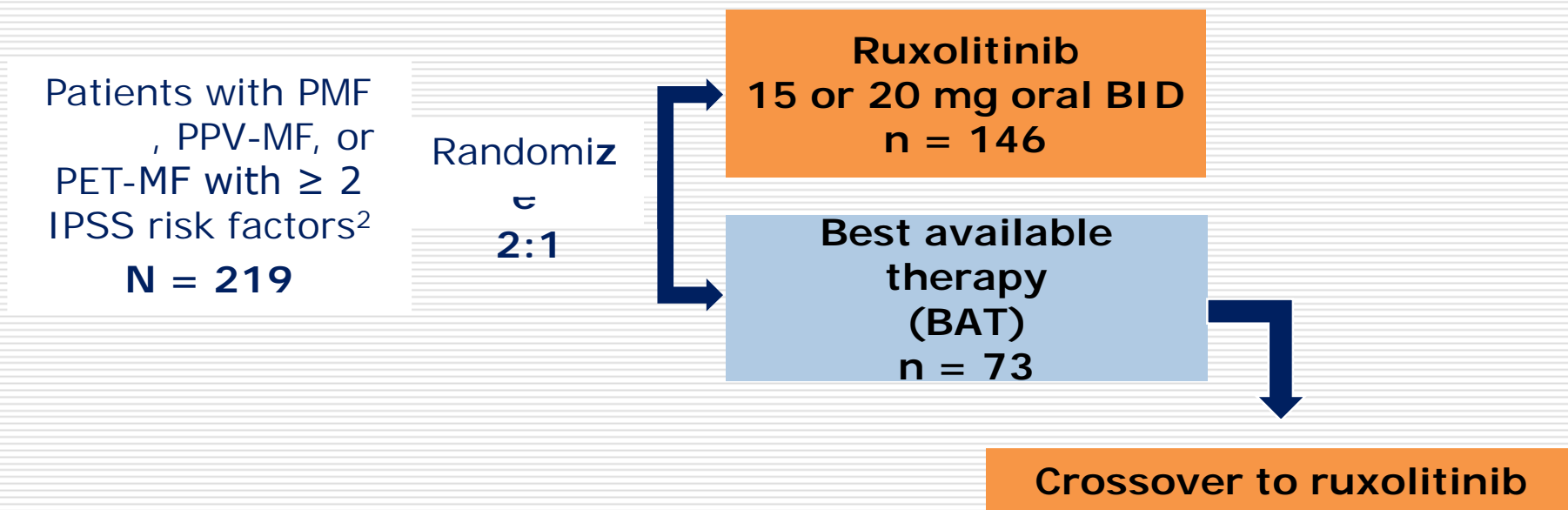
I PROTAGONISTI DELLA RICERCA CLINICA

1. L'INDUSTRIA FARMACEUTICA

- Ruolo fondamentale sia nella ricerca di base che nella scoperta di nuovi farmaci. Esempio: antibiotici, retrovirali, antitumorali
 - Organizza trials a scopo registrativo
 - Viene guidata da logiche di mercato e non sempre c'è interesse per le malattie rare . Prima della scoperta della mutazione di JAK2 non ha promosso nessun clinical trial.
-

COMFORT-II Study Design

- Randomized, open-label, multicenter phase 3 study¹
- Patients were stratified based on baseline IPSS risk category²



1. Harrison G, et al. *N Engl J Med*. 2012;366(8):787-798. 2. Cervantes F, et al. *Blood*. 2008;113(13):2885-2891.

RESPONSE Study

PV patients showing:

- Resistance/Intolerance to HU
- Phlebotomy requirement
- Splenomegaly

Randomized 1:1

Ruxolitinib 10 mg BID
n=110

BAT
n=112

Primary Endpoint

Composite of:

- Hematocrit control (<45%)
- $\geq 35\%$ reduction in spleen volume by MRI

← Week 32 (primary endpoint)
Crossover to ruxolitinib allowed

← Week 48 (primary data cutoff)

← Week 80 (planned analysis)

← Week 256 (extended treatment phase)

BAT: Best Available Therapy

BID: Twice daily

MRI: Magnetic Resonance Imaging

La partecipazione agli studi clinici

1. Definizioni e regole per gli studi clinici

2. **I protagonisti della ricerca clinica**

- industria del farmaco

- **ricercatori indipendenti**

- pazienti e loro associazioni

I PROTAGONISTI DELLA RICERCA CLINICA

2. LA RICERCA CLINICA INDIPENDENTE DALLA INDUSTRIA

**Nasce dai bisogni dei malati e
non ha logiche di mercato.**

*-Ostacoli: Risorse finanziarie -Organizzazioni: US-
NIH;UK-MRC; progetti della Comunità Europea; AIFA-
Italia, benefattori*



Network per **ottimizzare** la diagnosi e la terapia delle malattie mieloproliferative croniche Ph negative (TE, PV e MF) e per **registrare** gli outcome (GIMEMA)

-**gruppo “diagnostica molecolare”**: il gruppo si prefigge l’obiettivo di ottimizzare e standardizzare le analisi molecolari “di primo livello” ritenute indispensabili per la diagnosi e identificare laboratori di riferimento per le analisi di «secondo livello»

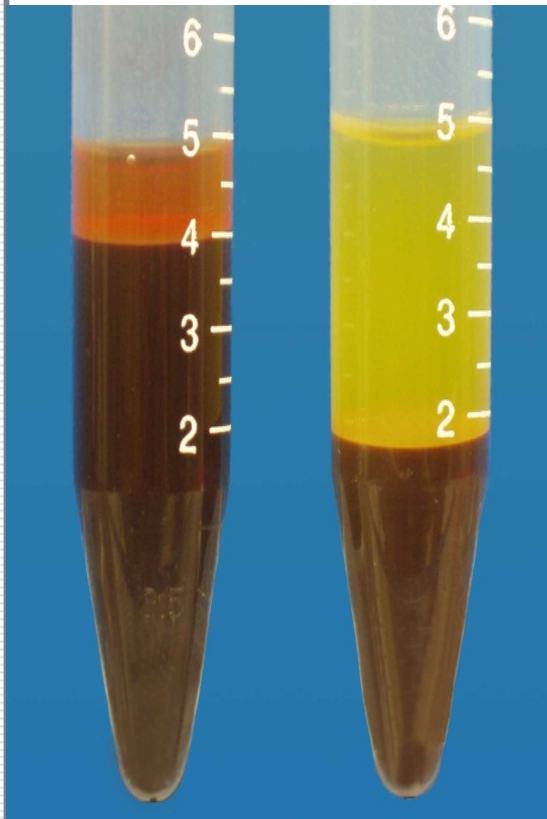
-**gruppo “anatomia patologica”**: il gruppo si prefigge l’obiettivo di definire i criteri minimi condivisi per l’allestimento dei preparati istologici e modalità di refertazione.

-**gruppo “correlazione cliniche”**: il gruppo si prefigge l’obiettivo di definire il corretto percorso diagnostico per pazienti con MPN, alla luce anche dei recenti dati biologici e clinici.

-

I clinical trial indipendenti dalla industria nelle malattie mieloproliferative

- ❑ PVSG-01 ha valutato l'importanza del salasso, del clorambucil e del P32
 - ❑ Bergamo-Vicenza RCT: Hydrossiurea deve essere usata nei pazienti con TE ad alto rischio vascolare
 - ❑ PT1-RCT: superiorità della hydrossiurea vs anagrelide nell'alto rischio con TE
 - ❑ ECLAP trial: Basse dosi di aspirina devono essere usate nella policitemia vera
 - ❑ CYTO-PV: per ridurre il rischio vascolare nei casi JAK2 mutati l'ematocrito deve essere mantenuto a meno di 45%
-



Domanda:

Quale è il valore ottimale di Ematocrito per ridurre le trombosi?

Incertezze : <45% o 45-50% ?

Domanda rilevante perché aumentare i salassi può dare disturbi legati alla mancanza di ferro, e prendere farmaci citoriduttivi può dare effetti collaterali .

Pertanto quali rischi e quali benefici



A large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with Polycythemia Vera (PV) **CYTO-PV** (Clinical Trials.gov NCT01645124)

Study Chair: Tiziano BARBUI
Study Coordinator: Roberto MARCHIOLI

Cyto-PV is a multicenter investigator–initiated and –conducted RCT endorsed by the GIMEMA and AGIMM groups.

***Sponsor:** Institute for Pharmacologic Research Mario Negri-Sud (Italy)*

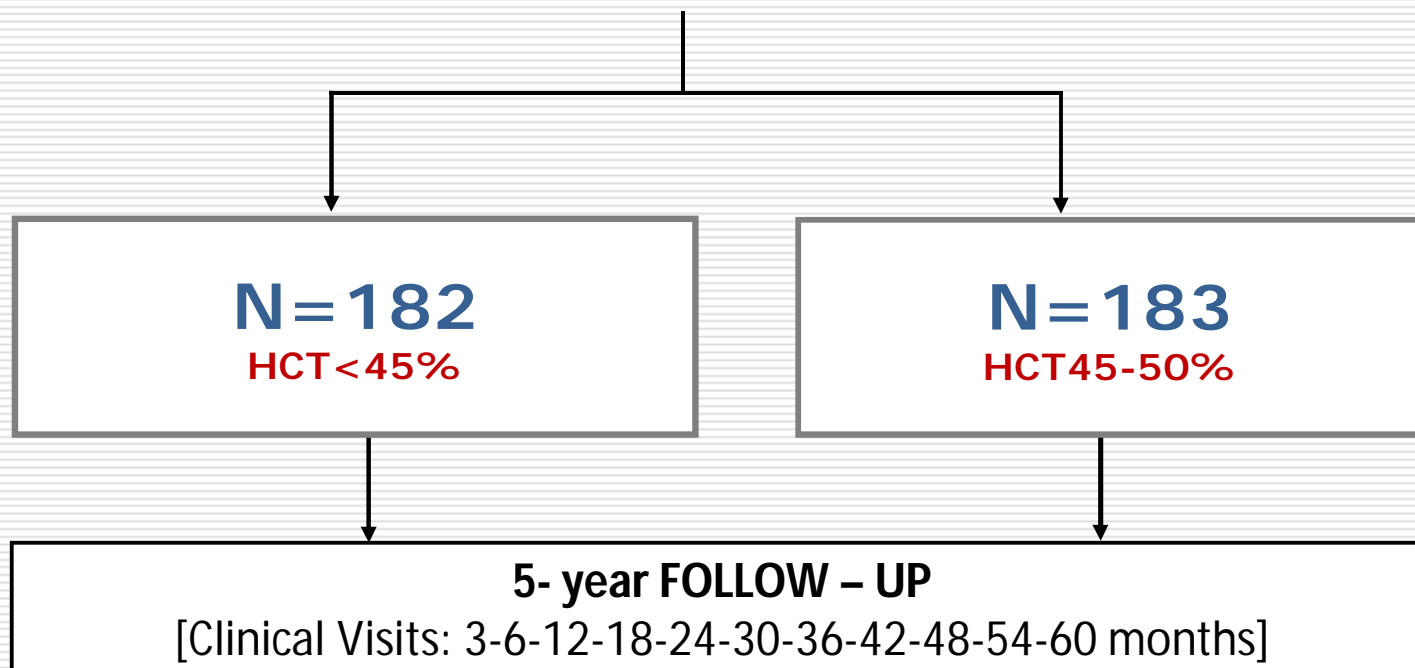
***Founded** by the Italian Medicines Agency (AIFA), project FARM6YNXAN*



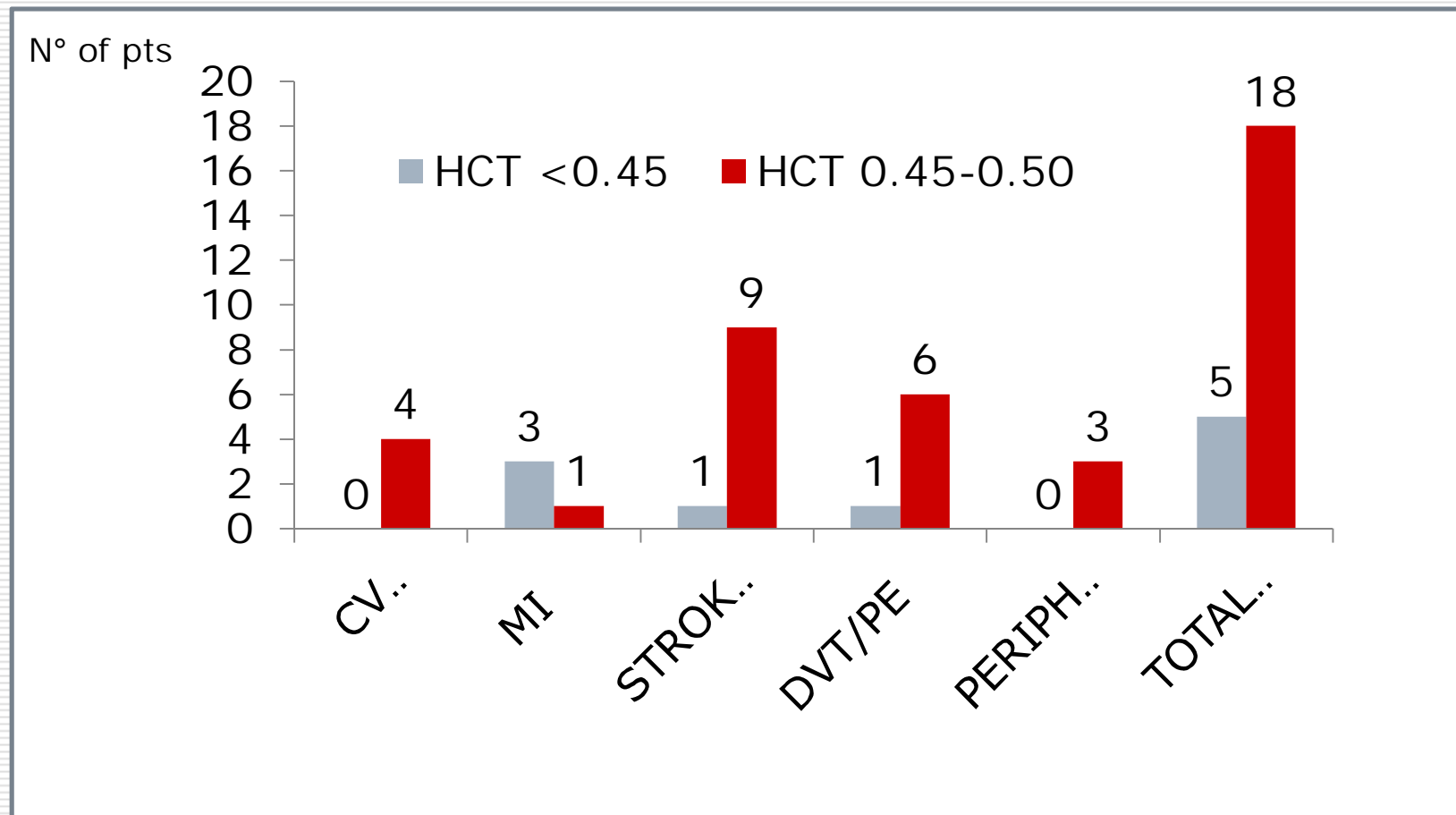
Trial Clinico Randomizzato di fase III

CYTO-PV : N=365

Confirmed diagnosis of PV: **WHO 2008 criteria OR WHO 2001/PVSG diagnosis plus confirmed JAK2 mutation**, age \geq 18 years, ability and willingness to comply with all study requirements, written and signed informed consent, (all inclusion/exclusion criteria satisfied)



Trombosi fatali e non fatali nel Cyto-PV trial



La partecipazione agli studi clinici

1. Definizioni e regole per gli studi clinici

2. **I protagonisti della ricerca clinica**

- industria del farmaco

- ricercatori indipendenti

- **pazienti e loro associazioni**

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D.,
and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

Academic, Foundation, and Industry Collaboration in Finding New Therapies

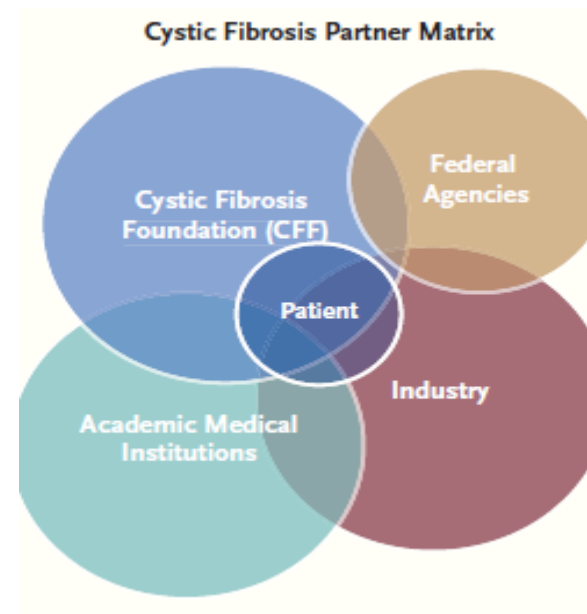
Bonnie W. Ramsey, M.D., Gerald T. Nepom, M.D., Ph.D., and Sagar Lonial, M.D.

N Engl J Med 2017;376:1762-9.

Le associazioni dei pazienti possono avere un ruolo molto importante nei trials clinici

Possono informare circa gli studi in corso e mettere i pazienti in comunicazione con i centri dove si eseguono questi studi

Questo favorirebbe un rapido reclutamento e un più rapido risultato



[Eur J Haematol](#). 2017 Mar 31. doi: 10.1111/ejh.12887. [Epub ahead of print]

Socio-economic burden of participation in clinical trials in patients with myeloproliferative neoplasms.

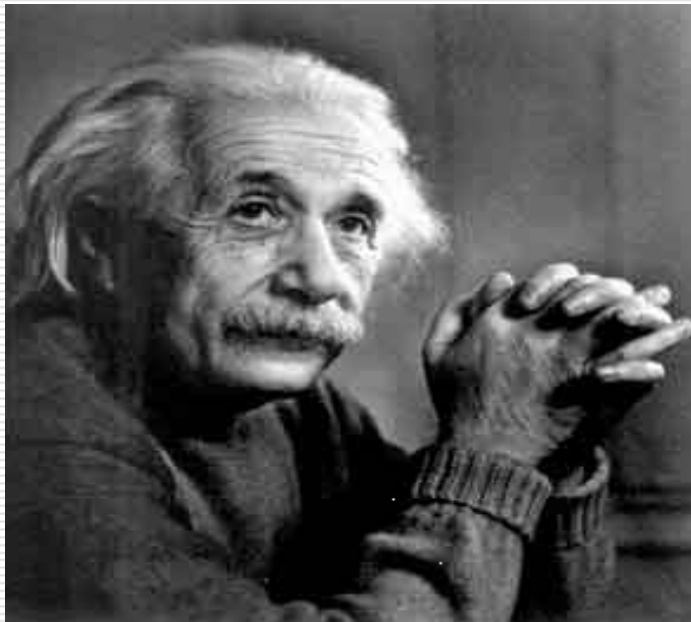
[Goel S](#)¹, [Paoli C](#)², [Iurlo A](#)³, [Pereira A](#)⁴, [Efficace F](#)⁵, [Barbui T](#)⁶, [Tefferi A](#)⁷, [Vannucchi AM](#)², [Cervantes F](#)⁸.

- 143 pazienti (Mielofibrosi, policitemia e trombocitemia)
- Provenienza: 68% Italia, 17% USA, 15% Spagna
- Income annuale <50.000 nel 73%; 100-300.000 nel 9%; >300.000 nel 2%
- Sposati 64%; singoli 11%; vedovi 9%

CONCLUSIONI

- Alcuni pazienti hanno riportato nel questionario perdita del lavoro, spese aggiuntive legate alla partecipazione, problematiche di coppia.
 - Le compagnie farmaceutiche e i ricercatori devono tener conto di questi dati e comprendere nel budget del trial anche le spese incontrate per la partecipazione dei pazienti
-

Rendere istituzionale la ricerca clinica da integrare nella pratica quotidiana



“Se tu continui a fare quello che hai sempre fatto, otterrai sempre quello che avevi già”

Albert Einstein