



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIRC Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Terza Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

AULA GIALLA

STUDI CLINICI IN CORSO



Che cosa è uno studio clinico e a cosa serve?

- Si definisce sperimentazione clinica, o studio clinico controllato, (in inglese: **clinical trial**), uno studio che genera dati clinici con lo scopo di valutare uno o più trattamenti applicati ad una determinata popolazione.
- In generale, la sperimentazione clinica di un farmaco ha lo scopo di valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di un farmaco e/o la combinazione di più trattamenti.
- I dati derivati dalla sperimentazione clinica, se favorevoli, permettono di portare il nuovo farmaco alla commercializzazione; se infatti, un farmaco si dimostra efficace in uno studio è possibile che possa diventare in futuro una terapia standard (cioè una terapia convenzionale che viene effettuata nella pratica clinica).

Cosa significa studio di fase I, II, III o IV?

FASE 1

- lo scopo principale è quello di determinare la dose massima tollerata che può essere somministrata ad un paziente (DMT) e la farmacocinetica del farmaco (come è assorbito, metabolizzato oppure eliminato). Fornisce una prima valutazione sulla sicurezza del farmaco. Al termine dello studio si deciderà se la nuova molecola potrà proseguire nel passaggio successivo o non valga la pena continuare.

FASE 2

- l'obiettivo principale è quello di valutare l'attività del farmaco e gli eventuali effetti collaterali alle dosi e via di somministrazione predefinite nella valutazione precedente.

FASE 3

- L'obiettivo è quello di stabilire l'efficacia del nuovo trattamento (sia esso un farmaco, un'associazione di farmaci o una diversa terapia) nei confronti del miglior trattamento convenzionale (**RANDOMIZZAZIONE**). I farmaci che superano la Fase III ottengono l'autorizzazione per la commercializzazione.

FASE 4

- sono detti studi 'post-registrativi'. Il farmaco è già in commercio e si raccolgono maggiori informazioni sulla sua sicurezza, sull'efficacia e sul suo uso più appropriato.

Perché dovrei partecipare ad uno studio clinico?

- Partecipando ha **accesso a nuove terapie** potenzialmente utili per la sua malattia prima che queste diventino accessibili a tutti in caso di dimostrata efficacia; ricevere un maggior beneficio dai nuovi farmaci in studio rispetto alla terapia standard.
- **Maggior controllo** del suo stato di salute.
- Si sta affidando a **persone esperte** in materia.
- Contribuisce in prima persona ad **umentare le conoscenze** su queste patologie

Chi garantisce che lo studio sia condotto in modo corretto?

Quali garanzie ho?

- In Italia gli organismi coinvolti nel controllo delle sperimentazioni cliniche sono tre: il Ministero della Sanità, l'Istituto superiore della Sanità ed i Comitati Etici presenti negli ospedali e nei centri di ricerca.
- In Italia è stata emanata una normativa che impone l'applicazione delle linee guida sulle norme di **Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice)** emanate dalla Comunità Europea.
- In Europa è stata istituita una struttura, l'EMA (Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali) che ha lo scopo di coordinare tutti i paesi dell' Unione Europea per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche. Negli Stati Uniti lo stesso compito è affidato alla FDA (Food and Drug Administration).

Quali sono i possibili rischi in cui potrei incorrere partecipando ad una sperimentazione clinica?

- Così come la terapie standard, è possibile che il nuovo farmaco in via di sperimentazione non apporti alcun beneficio alla sua malattia.
- In alcuni studi clinici potrebbe ricevere la terapia standard e non il nuovo farmaco da sperimentare: RANDOMIZZAZIONE (placebo/ terapia standard)
- Nel corso della terapia è importante che lei riferisca con dovizia di particolari, ogni sintomo, anche se minimo: questo aiuta a comprendere meglio le proprietà del farmaco.

l'obiettivo principe della ricerca clinica è migliorare la qualità dei trattamenti e dei risultati terapeutici.



IN CORSO

- Ruxolitinib
- JHTP
- SAR302503



IN COMBINAZIONE

- Ruxolitinib + Panobinostat
- Ruxolitinib + BKM



IN PARTENZA

- SAR302503
- CYT387
- Pacritinib



RUXOLITINIB

JUMP

N=950 (Mondilale),
62 centri in Italia

STUDIO DI FASE 3
Accesso allargato

tutti i tipi di MF:
-IPSS INT1+milza
-IPSS INT2, Alto

OBIETTIVO PRIMARIO:
Raccogliere dati aggiuntivi di
sicurezza

OBIETTIVO SECONDARIO:
- Tasso di risposta clinica
- QoL, MRU

EXPAND

N=40-62 (3 centri US, 6 centri
Europei (Italia: Pavia, Firenze)

STUDIO DI FASE 1

Tutti i tipi di MF con
piastrine
> 50mila < 100mila

OBIETTIVO PRIMARIO:
Stabilire la MDT

OBIETTIVO SECONDARIO:
- Sicurezza
- farmaco-cinetica/-dinamica
- efficacia

OBIETTIVI ESPLORATORI:
- Sintomi, QoL
- Dipendenza trasfusionale
- JAK2V617F

SVT-RUXO

N= 21, indipendente, (Italia centri: Firenze,
Pavia, Torino, Bergamo, Roma, Varese, Vicenza)

STUDIO DI FASE 2

Tutti i tipi di MF con
associata trombosi
splancica

OBIETTIVO PRIMARIO:
Riduzione della milza $\geq 50\%$
($\geq 35\%$ alla RM)

OBIETTIVO SECONDARIO:
- Sicurezza
- Efficacia (circolo splancnico)
- Risposta clinica, QoL

OBIETTIVI ESPLORATORI:
- JAK2V617F, MPL W515K/L
- Parametri RM sulla milza
- Biologici



IN CORSO

- Ruxolitinib
- JHTP
- SAR302503

LY2784544

I3X-MC-JHTB

N=140 (MF, PV, TE)

CHIUSO

STUDIO DI FASE 2

Tutti i tipi di MF
INT-Alto rischio con milza

OBIETTIVO PRIMARIO: efficacia

OBIETTIVI SECONDARI:

- Sicurezza
- Effetti biologici: JAK2V617F/WT, BOM, trasfusioni
- QoL
- Farmacocinetica
- Durata della risposta

SAR302503



IN PARTENZA

- SAR302503
- CYT387
- Pacritinib
- Ruxolitinib+LD E225

JAKARTA

N=225 (arruolati 289) (Firenze, Pavia, Bergamo, Varese, Bologna)

STUDIO DI FASE 3, RANDOMIZZATO, 3 BRACCIA (PLACEBO/400mg/500mg),

Tutti i tipi di MF INT2, Alto rischio

Cross-over al 6° ciclo od in caso di progressione

OBIETTIVO PRIMARIO:
Efficacia nel ridurre la milza

OBIETTIVI SECONDARI:

- Sicurezza
- Durata della risposta
- Sopravvivenza, EFS

OBIETTIVI ESPLORATORI:

- Effetto biologico: JAK2V617F, BOM,
- QoL, sintomi

JAKARTA 2

N= 290 (Firenze, Varese, Milano. Roma)

STUDIO DI FASE 2

tutti i tipi di MF resistenti /refrattari al Ruxolitinib:

- IPSS INT1+milza
- IPSS INT2 o Alto

OBIETTIVO PRIMARIO:
efficacia riduzione della milza

OBIETTIVI SECONDARI:

- QoL, sintomi
- Durata della risposta
- Effetto biologico: JAK2V617F, Citochine, plasmatiche
- Sicurezza

CHIUSO

- IN CORSO
- Ruxolitinib
 - JHTP
 - SAR302503



IN COMBINAZIONE

• Ruxolitinib + Panobinostat

• Ruxolitinib + BKM

RUXOLITINIB + PANOBINOSTAT

CLBH589X2106

N=40-58 (mondiale, in Italia Firenze, Varese)

STUDIO DI FASE 1

Combinazione JAK2 inibitore + HDAC inibitore

- Fase di ricerca del dosaggio
- Fase di espansione

Tutti i tipi di MF

OBIETTIVO PRIMARIO:

Stabilire la MDT per i due farmaci in combinazione

OBIETTIVI SECONDARI:

- Sicurezza
- Farmacocinetica

OBIETTIVI ESPLORATORI:

- Efficacia clinica
- Effetto biologico
- Farmacodinamica



IN COMBINAZIONE

• Ruxolitinib + Panobinostat

• Ruxolitinib + BKM

RUXOLITINIB + BKM120

CINC424A2104

N=62 (mondiale, in Italia Firenze, Milano, Pavia)

STUDIO DI FASE 1

Combinazione JAK2 inibitore + PI3K inibitore

- Fase di ricerca del dosaggio
- Fase di espansione

Tutti i tipi di MF

OBIETTIVO PRIMARIO:

Stabilire la MDT per i due farmaci in combinazione

OBIETTIVI SECONDARI:

- Sicurezza
- Farmacocinetica

OBIETTIVI ESPLORATORI:

- Efficacia clinica
- Effetto biologico
- Farmacodinamica



- SAR302503
- CYT387
- Pacritinib
- Ruxolitinib+LD E225

CYT387

CYT387

N=420 (mondiale, oltre 200 centri)

**STUDIO DI FASE 3, RANDOMIZZATO,
DOPPIO-CIECO**
(vs Ruxolitinib)

Tutti i tipi di MF INT2 e alto rischio

OBIETTIVO PRIMARIO:

Efficacia sulla milza

OBIETTIVI SECONDARI:

Efficacia : trasfusioni, anemia, sintomi



- SAR302503
- CYT387
- Pacritinib
- Ruxolitinib+LD E225

PACRITINIB

PAC325

N=270 (mondiale centri=90-100, in Italia : Bologna, Firenze, Milano, Rimini, Vicenza, Monza,...)

STUDIO DI FASE 3, RANDOMIZZATO

(terapia standard)

Tutti i tipi di MF INT1, INT2 e Alto rischio con splenomegalia e sintomi

OBIETTIVO PRIMARIO:

Efficacia sulla milza

OBIETTIVI SECONDARI:

Efficaci sulla milza in base al valore di piastrine

OBIETTIVI ESPLORATORI:

- Durata della risposta
- Risposta clinica: emocromo, trasfusioni
- sopravvivenza, EFS, LFS
- QoL, sintomi