



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIRC Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Terza Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

Studi Clinici

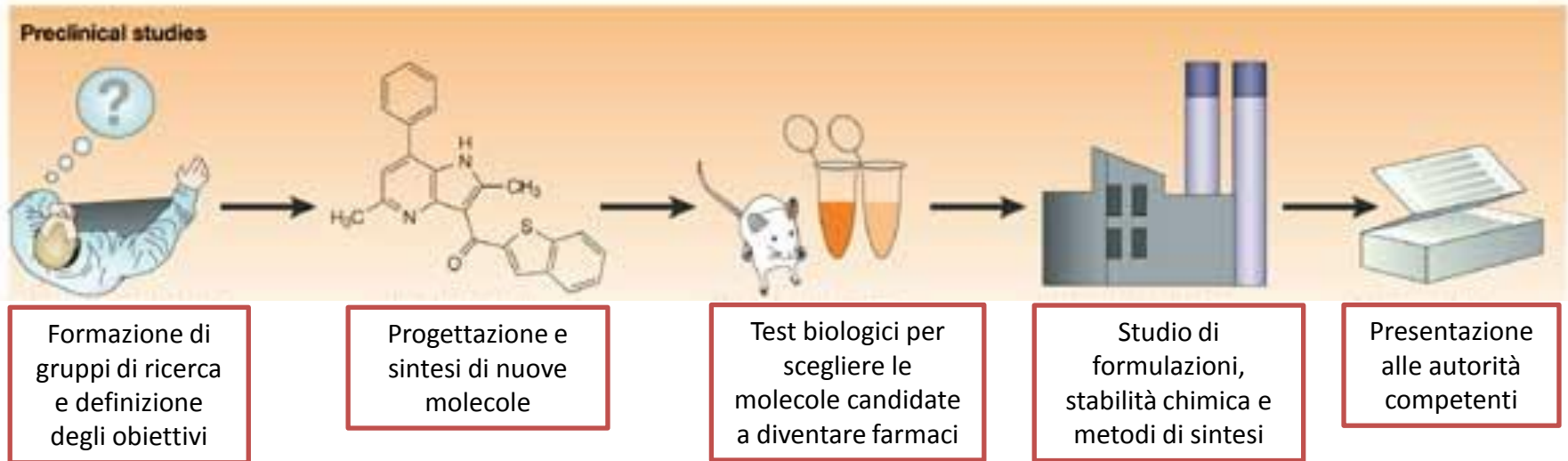
Lisa Pieri

Università di Firenze



SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO

STUDI PRECLINICI



STUDI CLINICI

«Qualsiasi studio sull'essere umano finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia» (DL 200/2007)

STUDI INTERVENTISTICI

- ✓ Nascono a metà del 1900
- ✓ Permettono di valutare l'efficacia di uno specifico trattamento in una determinata popolazione.
- ✓ La ricerca clinica è articolata in quattro fasi che rispondono ciascuna a domande precise messe in sequenza, per approfondire sempre di più le conoscenze sul farmaco.
- ✓ Non si passa alla fase successiva se la precedente non ha fornito dati di efficacia e di tollerabilità che giustifichino la prosecuzione dell'iter del farmaco verso l'immissione in commercio.

Il **Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica dei Medicinali (CESM)** è organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato.

STUDI INTERVENTISTICI

Fase I

- Viene studiata la sicurezza e la tollerabilità, l'assorbimento e metabolismo del farmaco, ed identificata la dose somministrabile.
- Prima stima dell'efficacia

Fase II

- Profilo di sicurezza e valutazione preliminare di attività a breve termine. Valutazione dell'intervallo di dose più appropriato. Pianificazione di studi terapeutici più estesi.
- Piccolo numero di pazienti arruolato.

Fase III

- Studio di conferma dell'efficacia clinica, profilo di sicurezza, prima valutazione rischio/beneficio
- Popolazione più ampia, studi randomizzati e controllati a medio-lungo termine

Fase IV

- Valutazione su scala globale di farmaci registrati, valutazione del valore terapeutico e degli effetti dannosi, identificazione delle reazioni avverse più rare
- Ampia casistica

COMMERCIALIZZAZIONE

SIGNIFICATO DI ALCUNI TERMINI

- ✓ **STUDIO RANDOMIZZATO:** i partecipanti sono assegnati in modo casuale a uno degli interventi (es. farmaco nuovo/terapia convenzionale/placebo). Serve ad aumentare la probabilità che i gruppi da confrontare siano simili (in partenza), e che eventuali differenze negli esiti dipendano solamente dal tipo di intervento assegnato.
- ✓ **PLACEBO:** Sostanza priva di qualsiasi attività curativa.
- ✓ **STUDIO IN APERTO:** sia il paziente che lo sperimentatore conoscono cosa viene somministrato.
- ✓ **STUDIO IN CIECO :** il paziente non sa se assumerà il farmaco o il placebo (singolo cieco) oppure né il paziente né lo sperimentatore sanno se verrà somministrato il farmaco o il placebo (doppio cieco). Ha lo scopo di eliminare le possibili fonti di interferenza sulla valutazione finale per effetto delle aspettative del paziente e/o dello sperimentatore.

STUDI DI FASE I

- ✓ Primi studi nell'uomo: volontario sano; pazienti

- ✓ Obiettivi:
 - studiare assorbimento e metabolismo del farmaco
 - ottenere dati iniziali sulla sicurezza e dati preliminari di efficacia
 - ricerca delle formulazioni farmaceutiche più adatte per le fasi successive.

- ✓ Prevedono un monitoraggio completo di tutte le funzioni vitali (in unità idonee, sotto stretta sorveglianza di personale medico specializzato)

- ✓ Disegno tipico: in aperto, studio a dosi scalari per la determinazione della massima dose tollerata (MTD), che corrisponde alla dose più elevata associata ad un livello accettabile di tossicità dose-limitante (DLT).

STUDI DI FASE II

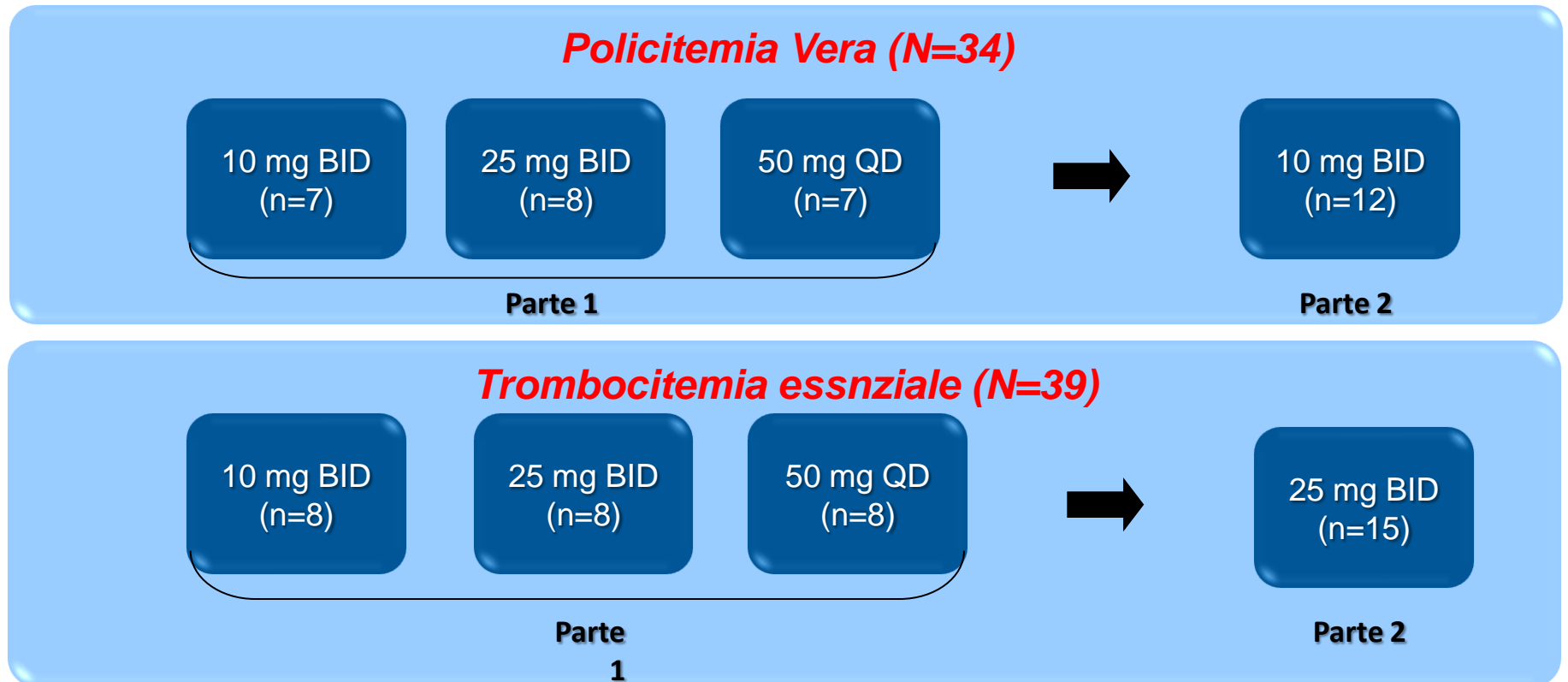
- ✓ Popolazione selezionata di pazienti per cui il farmaco è indicato

- ✓ Obiettivi:
 - dimostrare l'attività e valutare la sicurezza a breve termine
 - determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici
 - fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi

- ✓ DISEGNO: in aperto, con un unico dosaggio o dosi diverse dello stesso farmaco

INCYTE INCB18424-256

Studio di fase II con INC424 (Ruxolitinib) in pazienti con policitemia vera o trombocitemia essenziale resistenti o intolleranti a Idrossiurea



INCYTE INCB18424-256

“Long-term Efficacy and Safety Results From a Phase II Study of Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera”

Verstovsek et al, ASH 2012



"A Phase 2 Study of Ruxolitinib, an Oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Patients With Advanced Polycythemia Vera Refractory or Intolerant to Hydroxyurea”

Verstovsek et al, sottomesso



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

“studio di fase I/II di CYT387, un inibitore del JAK2/1 utile per la terapia della mielofibrosi”

A.Pardanani et al., Mayo Clinic, Rochester, MN, USA



54th ASH[®] Annual Meeting and Exposition

Atlanta, GA • December 8-11, 2012

ABSTRACTS, PROGRAM, AND PERSONAL SCHEDULER



STUDI DI FASE III

- ✓ **III-A** Studi clinici effettuati prima della richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio alle Autorità Regolatorie (EMA, FDA).
- ✓ **III-B** Studi clinici effettuati nel periodo compreso tra la richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio e la Registrazione del farmaco sperimentale.
- ✓ Obiettivi: Conferma dell'efficacia terapeutica e della sicurezza su un campione rappresentativo della popolazione di pazienti. Rilevazione e quantificazione di una differenza clinicamente rilevante tra il nuovo trattamento ("sperimentale") e il controllo ("standard")
- ✓ Studi multicentrici
- ✓ Disegno: generalmente randomizzati, a volte in doppio cieco

COMFORT II

Studio di fase III con Ruxolitinib confrontato con la migliore terapia disponibile per pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio-II o elevato e splenomegalia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 1, 2012

VOL. 366 NO. 9

JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis

Claire Harrison, D.M., Jean-Jacques Kiladjian, M.D., Ph.D., Haifa Kathrin Al-Ali, M.D., Heinz Gisslinger, M.D.,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**APPROVAZIONE DEL
FARMACO DA PARTE
DELL'FDA E
COMMERCIALIZZAZIONE
NEGLI USA**

A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis

Srdan Verstovsek, M.D., Ph.D., Ruben A. Mesa, M.D., Iason Gotlib, M.D.,

Qual è l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del farmaco nella pratica clinica?

STUDI DI FASE IV

È la fase di studio post-approvazione del farmaco, hanno l'obiettivo di verificare l'efficacia ma soprattutto la tollerabilità nella «reale» popolazione di pazienti, e non solo in quella selezionata per entrare negli studi precedenti.

STUDI OSSERVAZIONALI (non interventistici)

Analizzano il decorso degli eventi senza che lo sperimentatore intervenga. Le decisioni terapeutiche in questi studi sono quelle della normale pratica clinica. Sono importanti per valutare i risultati degli studi clinici interventistici nella popolazione generale.

Non solo farmaci.....



“Studio clinico controllato per valutare l’efficacia di terapie citoriduttive a diversa intensità nel prevenire gli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da Policitemia Vera – CYTO-PV”

Studio multicentrico, in aperto, randomizzato di fase III

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

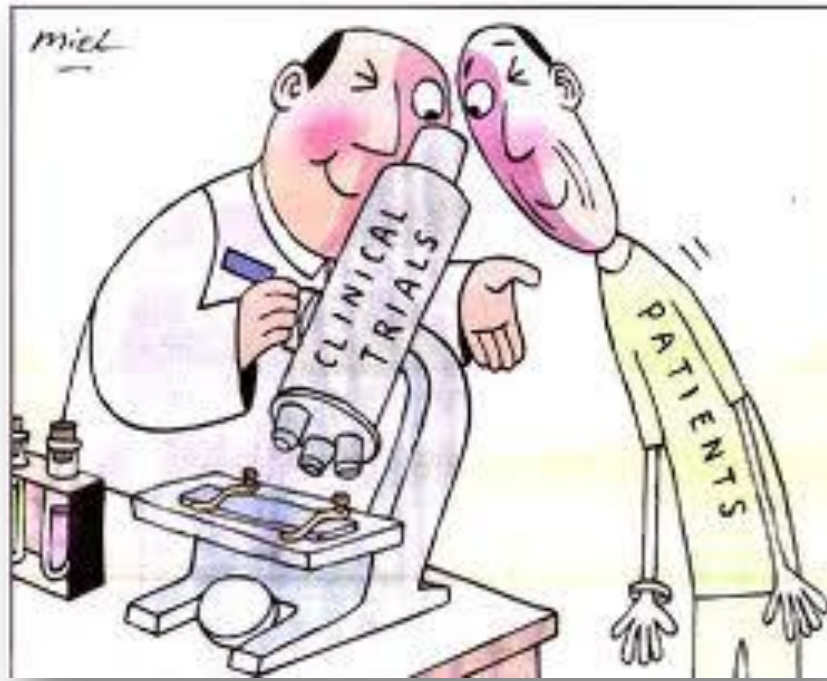
ORIGINAL ARTICLE

**Cardiovascular Events and Intensity
of Treatment in Polycythemia Vera**

Cosa comporta la partecipazione ad uno studio clinico

- ✓ Firma del **consenso informato**: accettazione di un trattamento sanitario, in maniera libera, e non mediata dai familiari, dopo essere stato informato sulle modalità di esecuzione, i benefici, gli effetti collaterali e i rischi ragionevolmente prevedibili, l'esistenza di alternative terapeutiche.
- ✓ **Procedure dello studio**: esami talvolta non richiesti dalla normale pratica clinica, visite più frequenti e prelievi

CONTRO	PRO
<ul style="list-style-type: none">• Esami talvolta non richiesti dalla normale pratica clinica• Visite più frequenti• Prelievi da fare nel centro di riferimento, che può essere lontano dal domicilio	<ul style="list-style-type: none">• Maggiori controlli, sia clinici che di laboratorio• Accesso a terapie innovative altrimenti non disponibili



GRAZIE PER L'ATTENZIONE