



**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?**



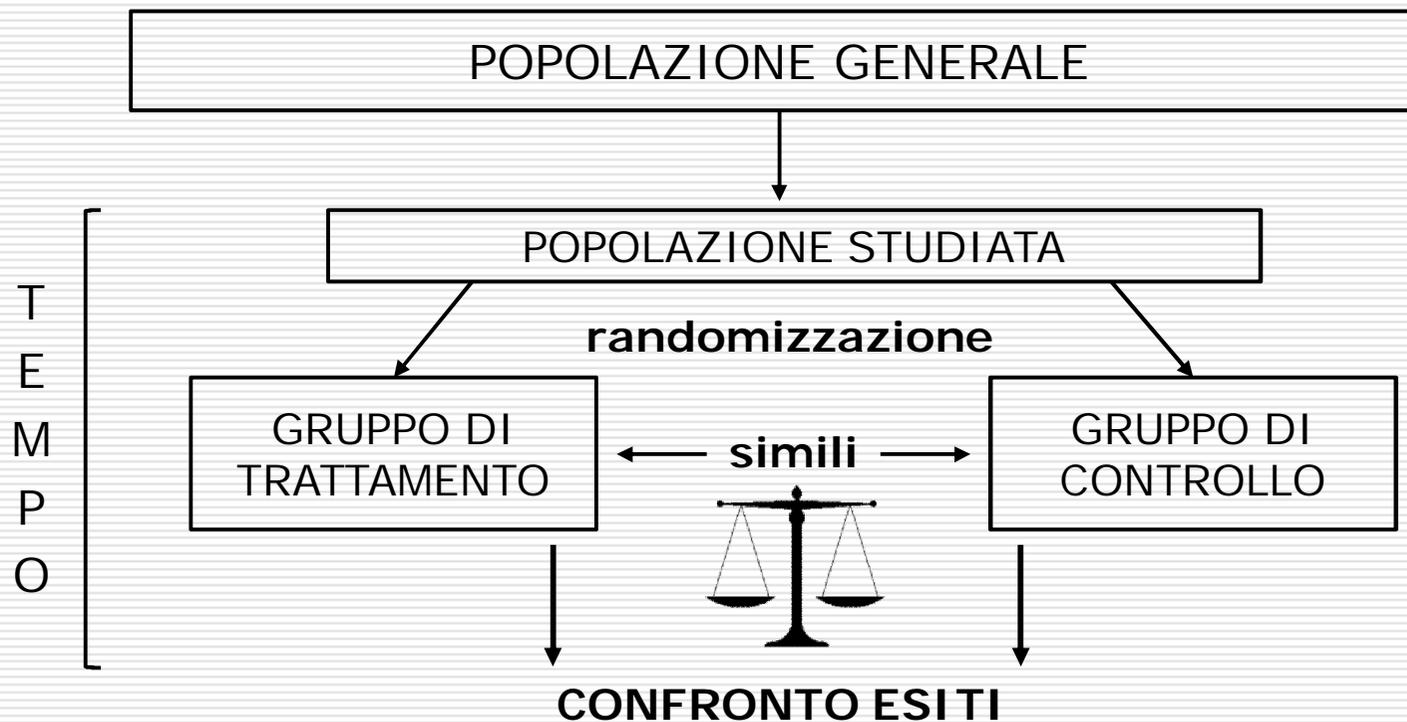
- Nella **fase III** il farmaco viene messo a confronto verso il **placebo** o con la migliore terapia disponibile. **E' migliore?**



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

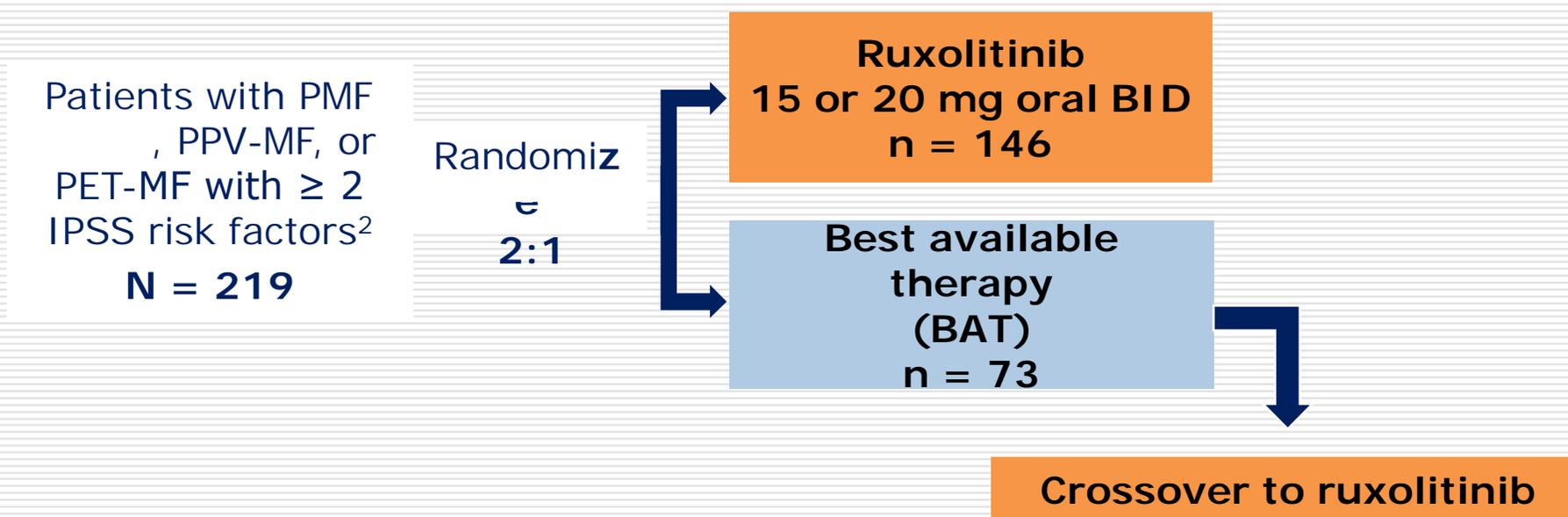
---

## 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 study<sup>1</sup>
- Patients were stratified based on baseline IPSS risk category<sup>2</sup>



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)*

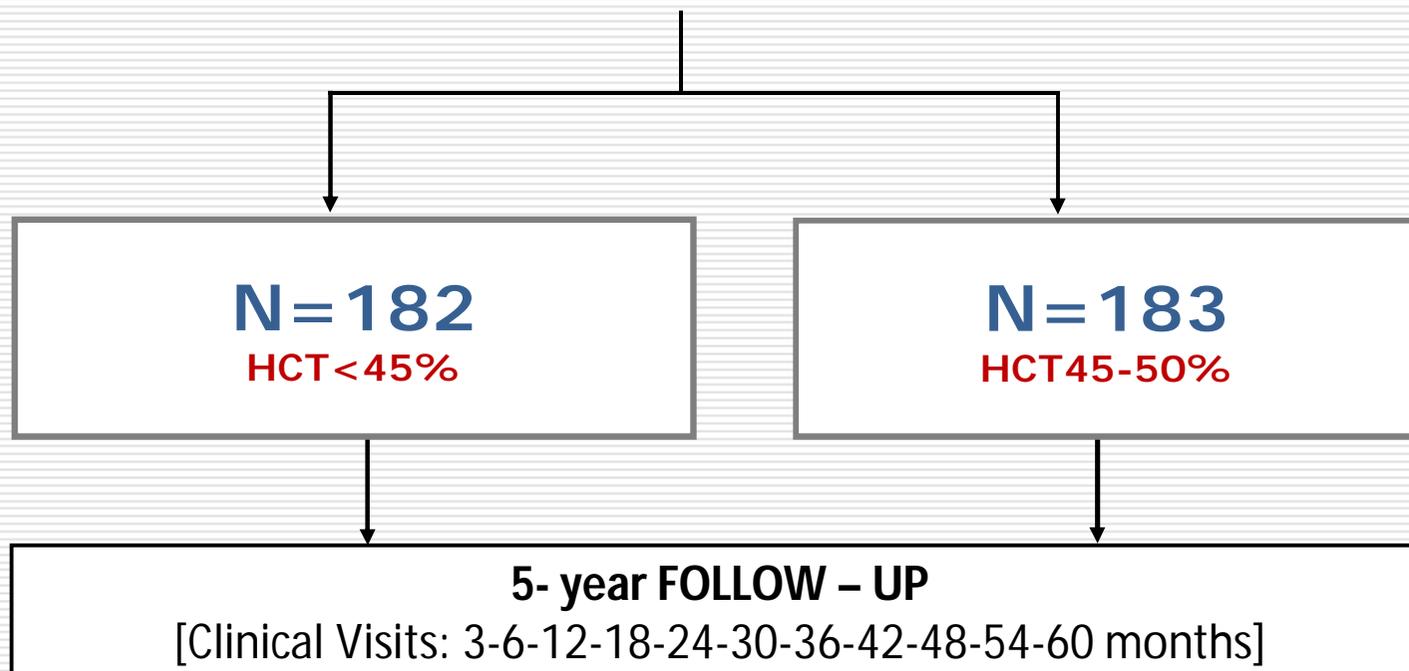
***Founded** by the Italian Medicines Agency (AIFA), project FARM6YNXAN*



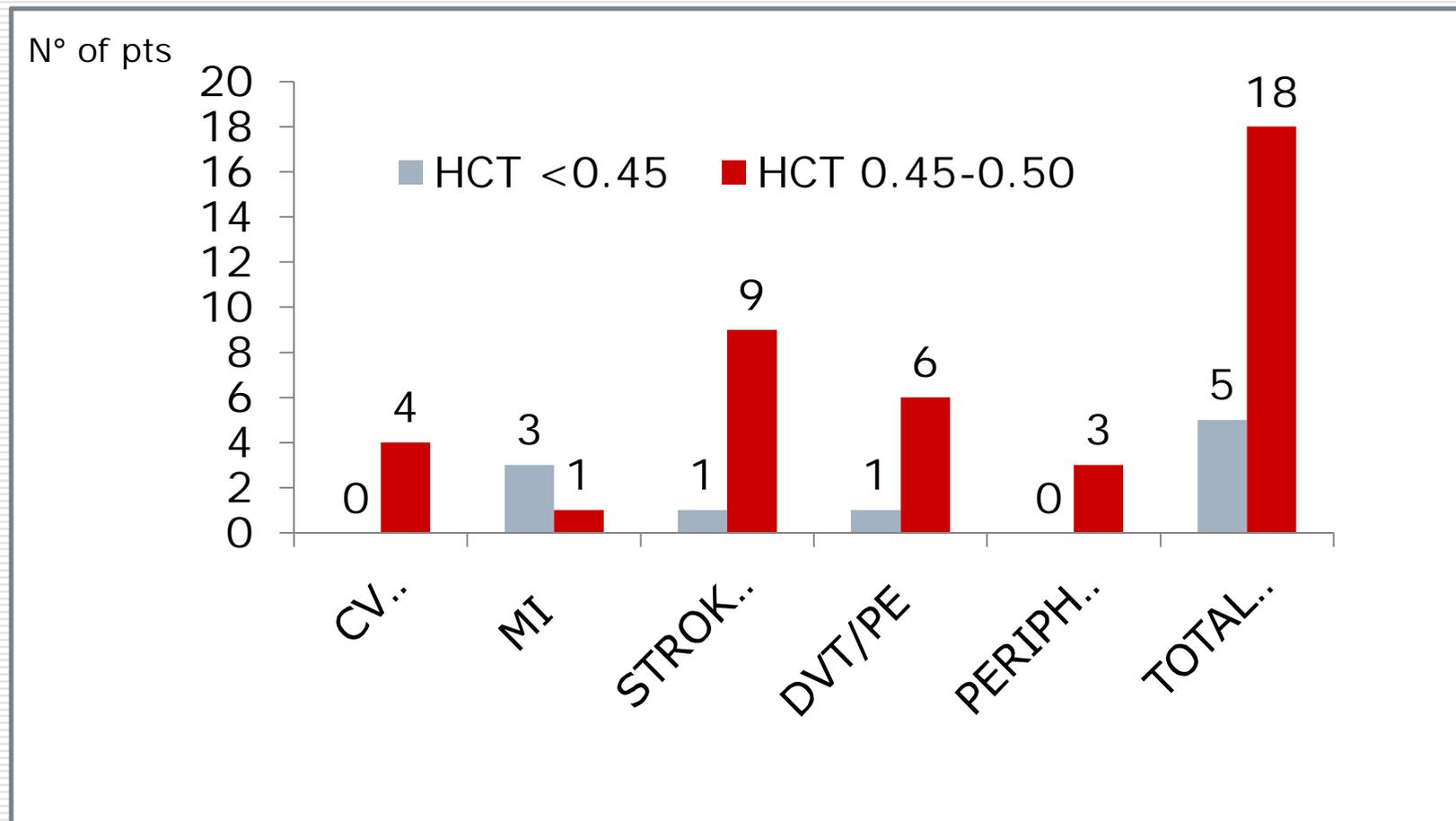
## Trial Clinico Randomizzato di fase III

**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

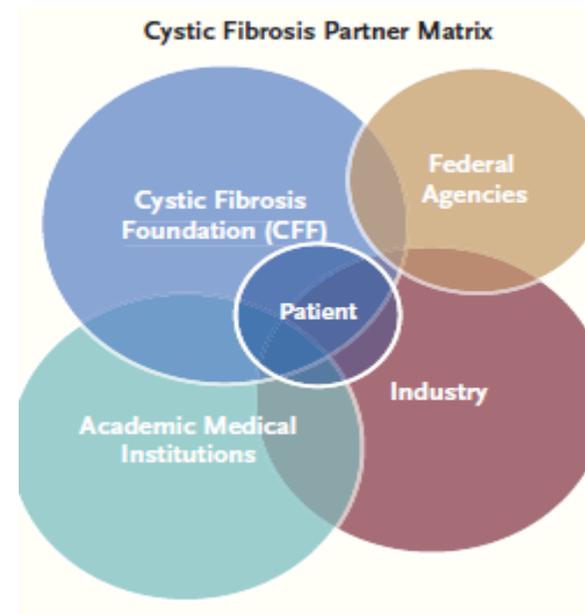
Bonnie W. Ramsey, M.D., Gerald T. Nepom, M.D., Ph.D., and Sagar Lonial, M.D.

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

---

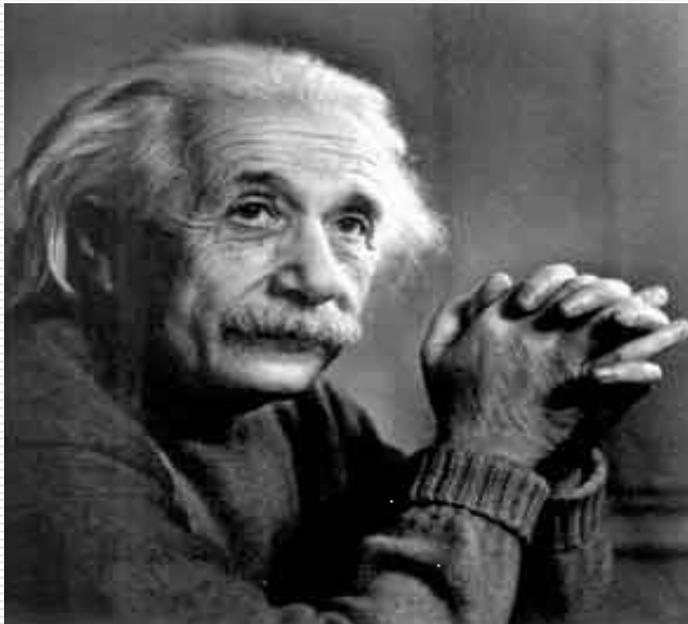
- 143 pazienti (Mielofibrosi, policitemia e trombocitemia)
- Provenienza: 68% Italia, 17% USA, 15% Spagna
- Income annuale <50.000 nel 73%; 100-300.000 nel 9%; >300.000 nel 2%
- Sposati 64%; singoli 11%; vedovi 9%

### **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*