Corso FARMACI ANTIBLASTICI

Torino 24 gennaio 2025

Le fasi di studio di un nuovo farmaco

B BRUNO

Division of Hematology – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino and Department of Molecular Biotecnologies and Health Scienses, University of Torino – Torino- Italy

SVILUPPO DEL FARMACO E APPLICAZIONE CLINICA: LE DIVERSE PROSPETTIVE

Fasi e costi dello sviluppo di un farmaco

Come nasce l'idea di un trial

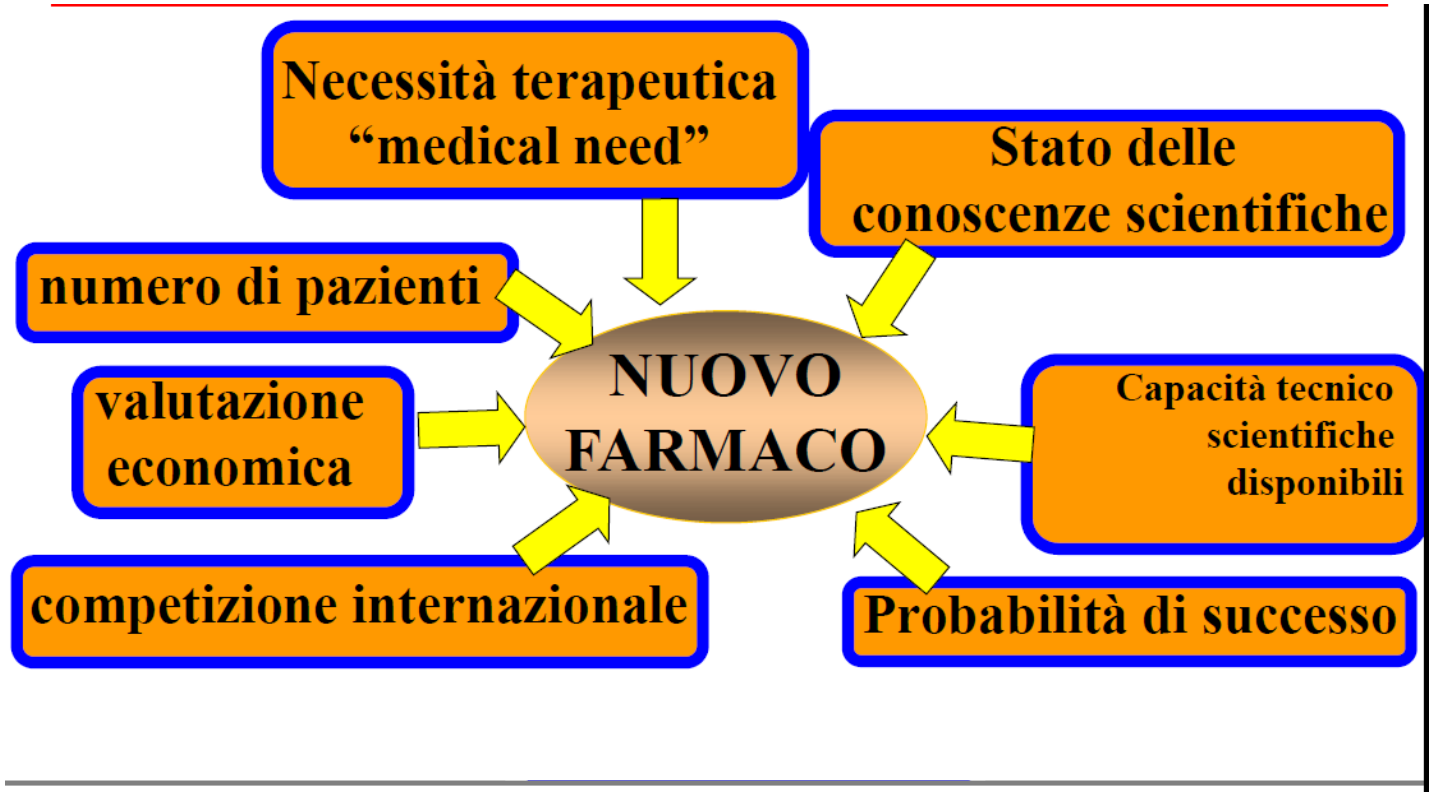
L'iter registrativo

Immissione in commercio del farmaco

La prospettiva del clinico

Normative e bioetica

FATTORI CHE INFLUENZANO IL PROCESSO DI SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO

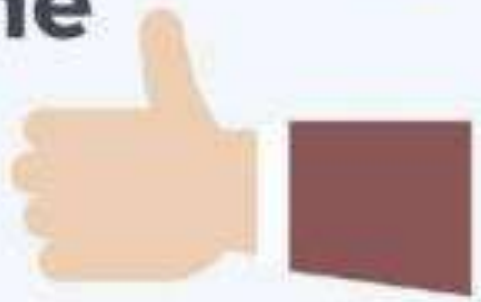


DISCOVERY

Ricerca preclinica

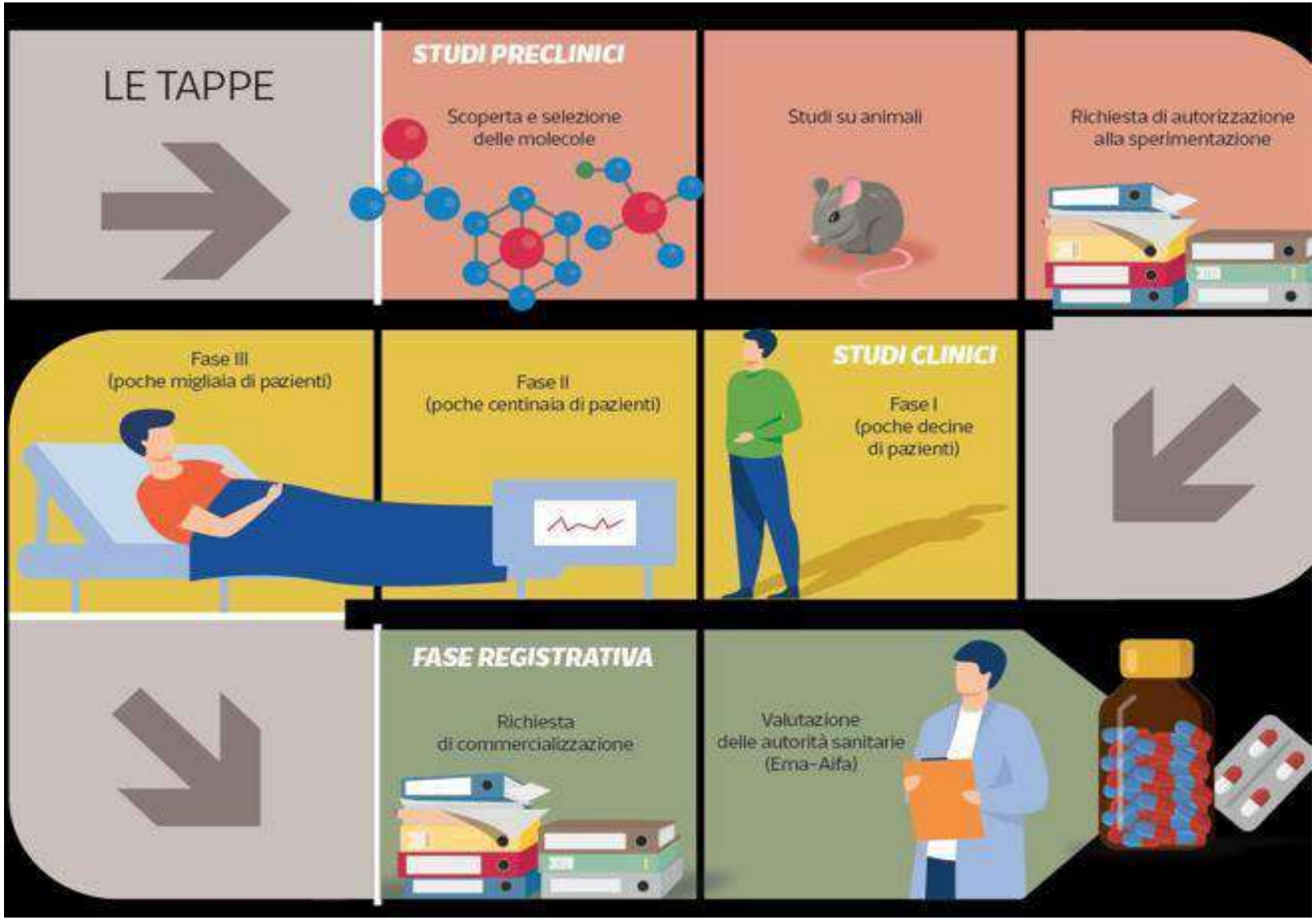
Ricerca clinica

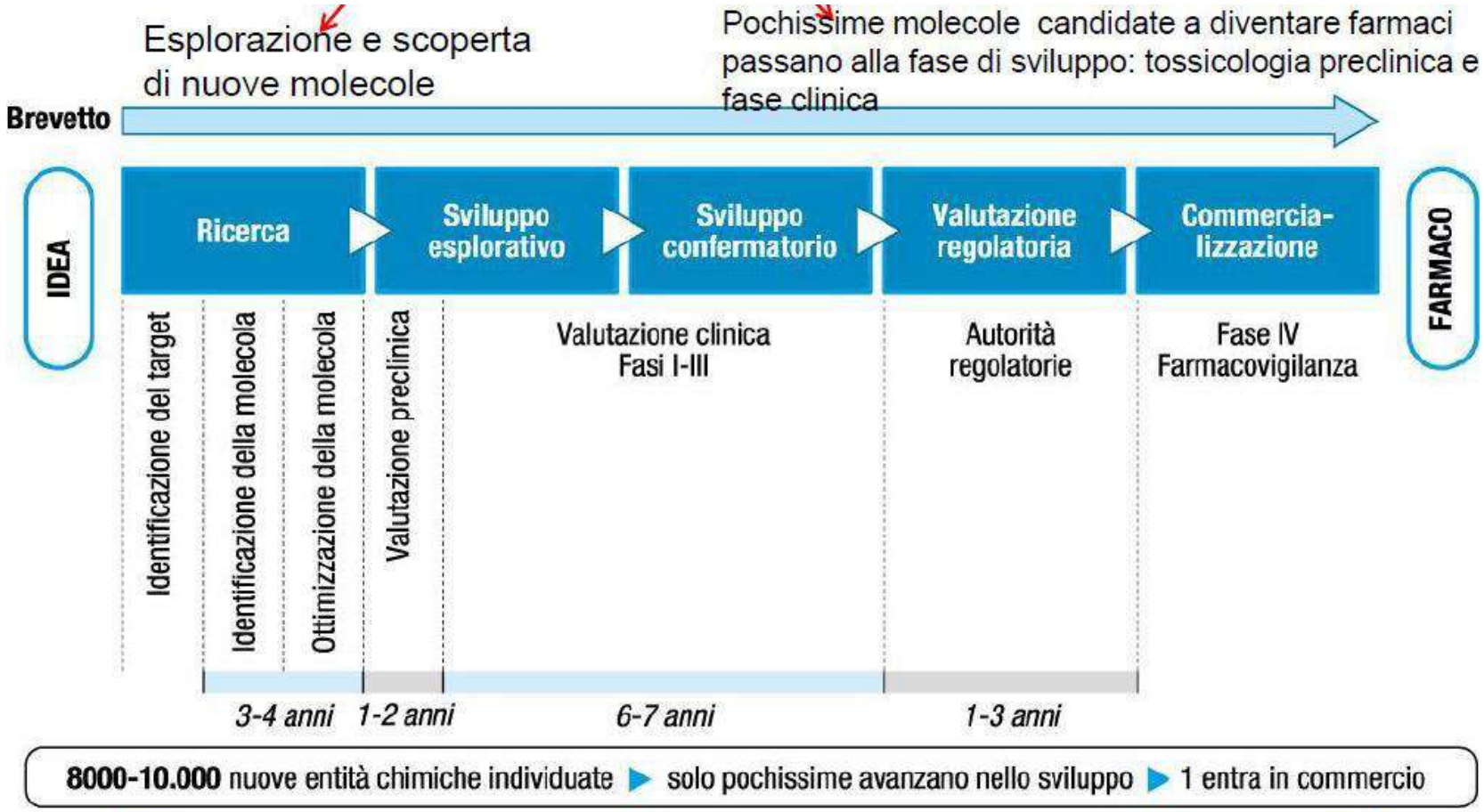
Approvazione



Il farmaco è disponibile

La Sperimentazione





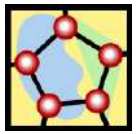
Il processo di Ricerca & Sviluppo.

Da hit a candidato farmaco
Scoperta di nuovi composti bioattivi (hits)
Valutazione e validazione biochimica e farmacologica (hit to lead)
Ottimizzazione strutturale del lead

FASE DI RICERCA

Studi pre-clinici → **Studi clinici** → **Fase registrativa**

Scoperta e selezione delle molecole



Studi su animali o cellule

Richiesta autorizzazione alla sperimentazione

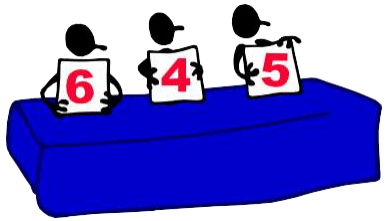
FASE I
(soggetti sani o pazienti per farmaci di elevata tossicità)

FASE II
(pazienti)

FASE III
(pazienti)

Richiesta di commercializzazione

Valutazione delle autorità sanitarie (AIFA, EMA)



Schema delle fasi di sperimentazione precedenti l'immissione in commercio di un farmaco

Sperimentazioni cliniche di fase I

OBIETTIVI

- Tollerabilità nell'uomo
- Dati di farmacocinetica e farmacodinamica
- Schema di dosaggio da impiegare nella fase II

SOGGETTI

- Da 20 a 80 volontari sani (o pazienti in caso di farmaci ad alta tossicità)

CENTRI

- Altamente specializzati autorizzati dall'AIFA

DURATA

- 1-2 anni

Sperimentazioni cliniche di fase II

OBIETTIVI

- Definizione della efficacia e tollerabilità nei pazienti
- Individuazione del rapporto dose/effetto

SOGGETTI

- 100-300 pazienti, ma anche fino od oltre 1000

DURATA

- 1-2 anni

METODOLOGIA

- sia studi comparativi che non comparativi

Sperimentazioni cliniche di fase III

OBIETTIVI

- Acquisizione di dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione
- Verifica del significato clinico delle interazioni farmacologiche prevedibili
- Definizione finale del rapporto dose/effetto

SOGGETTI

- 1000-3000 pazienti, ma anche fino od oltre 5000

DURATA

- 3-4 anni

Criteri fondamentali per una corretta sperimentazione clinica sui farmaci

- Presenza di un gruppo di **controllo** (miglior farmaco già esistente o in sua mancanza il placebo)
- **Randomizzazione** dei pazienti (assegnazione casuale): che è il metodo migliore per ottenere gruppi confrontabili (simili tra di loro)

L'utilizzo del placebo potrebbe essere preferibile in alcune situazioni ad esempio quando si vogliono chiarire aspetti di safety, ovviamente si deve valutare attentamente l'aspetto etico di privare pazienti del trattamento farmacologico.

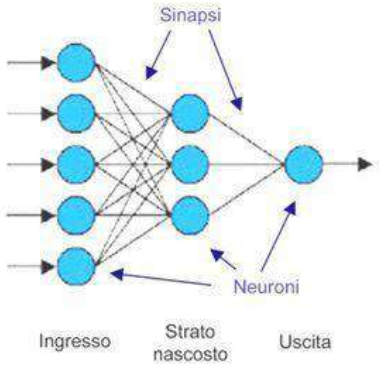
L'obiettivo è verificare in laboratorio il maggior numero possibile di caratteristiche positive e negative di un farmaco

La fase di Sviluppo preclinico richiede da 2 a 3 anni e costituisce il 30% dell'investimento totale

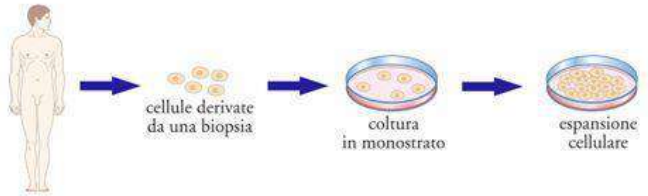
Sperimentazione preclinica di Fase I e di Fase II

Abbandono di un farmaco se I risultati non sono promettenti o pericolosi(tossicità , via somministrazione

Che modelli si possono utilizzare?

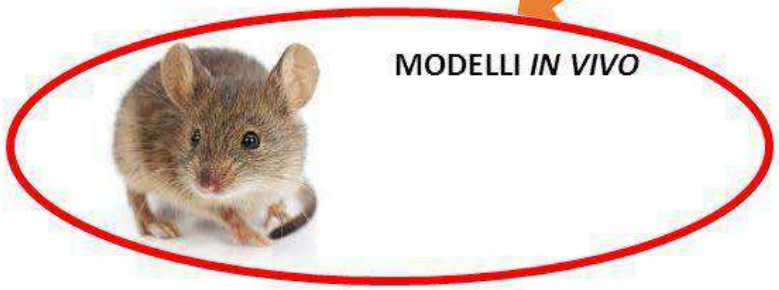


MODELLI *IN SILICO*



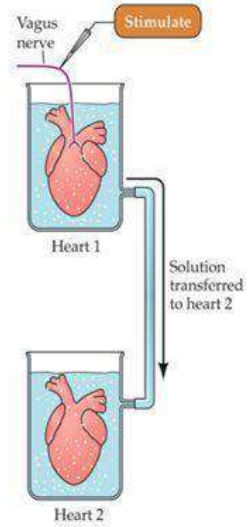
MODELLI *IN VITRO*

MODELLI SPERIMENTALI



MODELLI *IN VIVO*

MODELLI *EX-VIVO*



Farmaco – Medicinale – Prodotto Medicinale

Medicinali di origine industriale

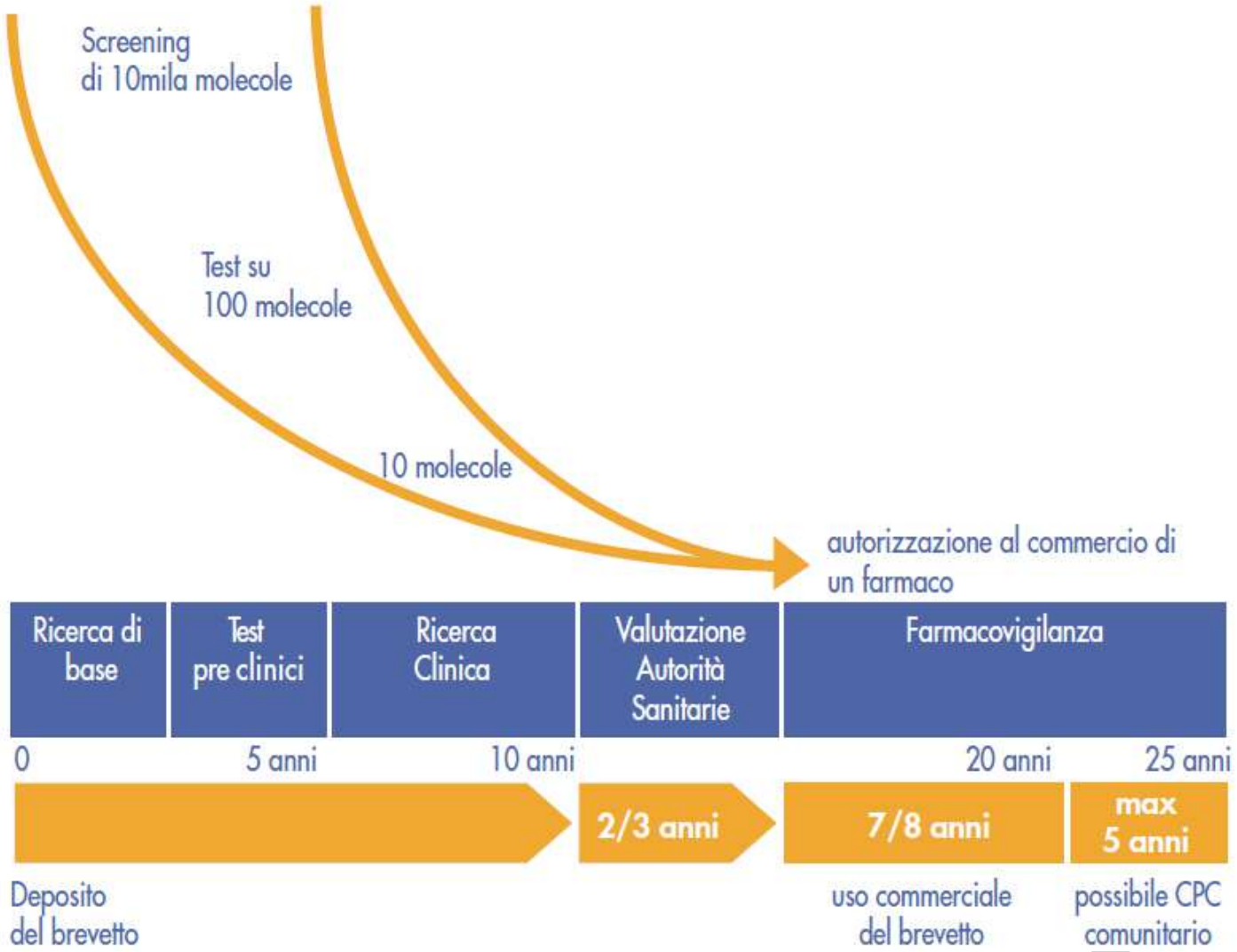
- L'autorizzazione all'immissione in commercio di ogni medicinale di origine industriale deve essere rilasciata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) o dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).
- Per ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) il richiedente presenta una domanda alle autorità competenti (AIFA o EMA). La domanda rivolta all'EMA può riguardare soltanto medicinali sottoposti ad una specifica procedura di autorizzazione europea. In questo caso l'autorizzazione è valida per tutto il territorio dell'Unione Europea.

AIFA
Agenzia Italiana del Farmaco

EMA
European Medicines Agency

FDA
Food and Drug Administration

Il percorso per la nascita di un nuovo farmaco



UNITÀ OPERATIVA DI FASE I EMATOLOGICA

Resp. Sara Bringhen

Determina AIFA n° 809/2015: Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I

Autocertificati dal 02/08/2016

Composta da: Ematologia Universitaria + Ospedaliera

SOP
STANDARD OPERATING PROCEDURE

L'Unità di Fase I è strutturata in specifiche SOP che regolamentano le attività svolte all'interno della stessa.

La versione originale firmata viene archiviata e conservata presso la struttura designata.

Tutto il personale può accedere alla versione elettronica delle SOP e dei protocolli attivi tramite un percorso condiviso per la consultazione. Una copia cartacea delle SOP è disponibile in DH e nelle strutture di degenza.

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 101

Le SOP:

- *Hanno una validità di* **3 anni**

- **Originali cartacee:**
  Armadio Archivio c/o Clinical Trial Office Ema U – 2° piano

- **Elettroniche pdf:**
  ZC/Share2/F56/FaseI
  Se problemi con la ZC ogni area ha un faldone con copia stampata

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 201

L'Organigramma

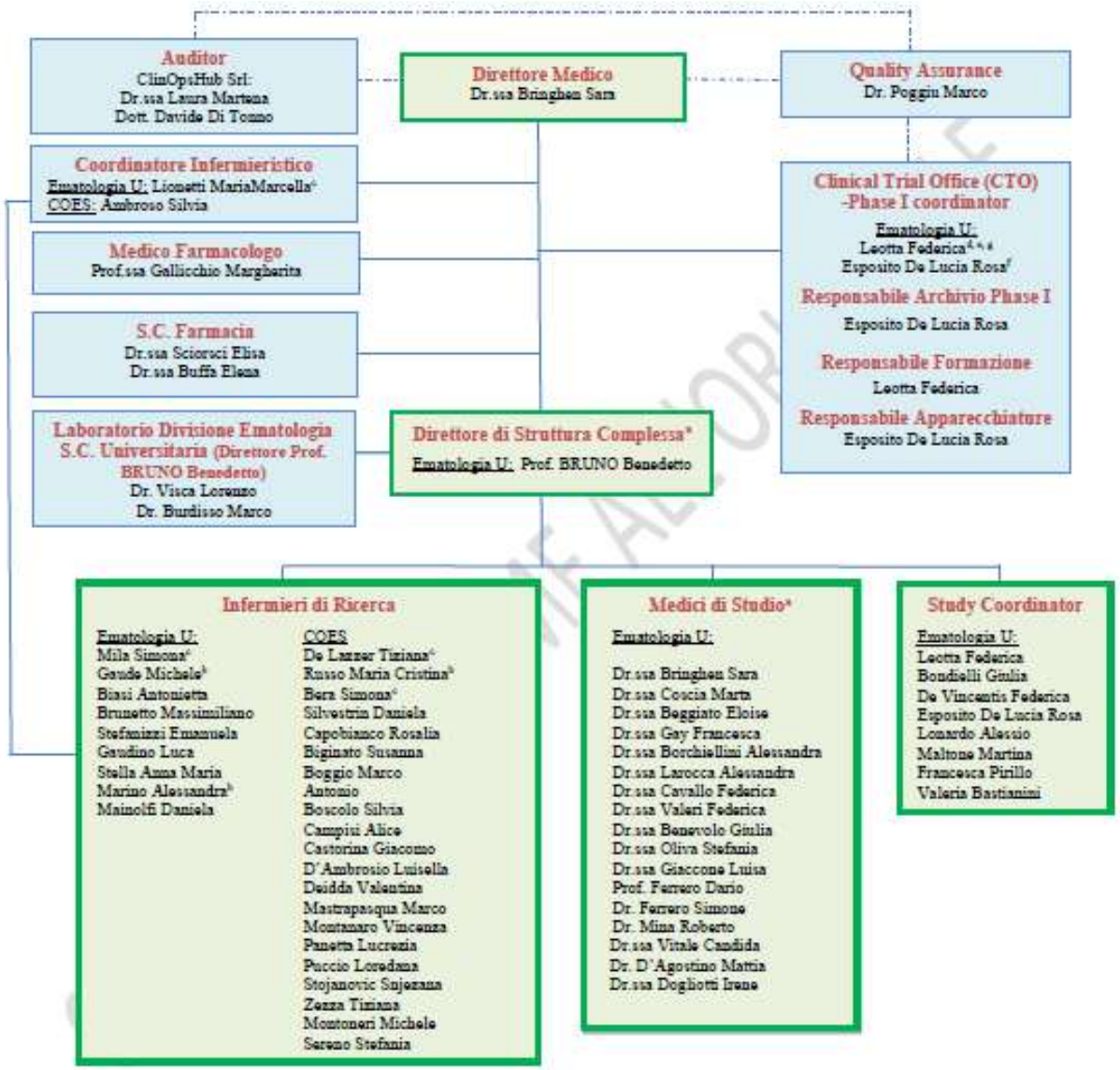
deve

combaciare con

Delegation Log

studio specifico

organigramma



a. Il ruolo di Sperimentatore Principale può essere assunto dal Direttore di Struttura Complessa o da altri medici inclusi nel riquadro "Medici di Studio" in possesso di adeguata formazione ed esperienza.
b. Responsabile del carrello delle emergenze.
c. Responsabile delle Apparecchiature.
d. Figura di back-up Responsabile Archivio del Sistema di Qualità della Fase I.
e. Figura di back-up Responsabile Archivio studio specifico.
f. Figura di back-up Responsabile della Formazione.
g. Figura di back-up Responsabile delle Apparecchiature.

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 201; 206

FORMAZIONE

- **Medici: ALS ogni 4 anni**
- Infermieri: BLS ogni 2 anni
- **CV ogni 2 anni**
- **GCP ogni anno alternando corso online con corso FAD o frontale**
- Certificato IATA per responsabile campioni biologici (cadenza biennale)
- Attestati di corsi di formazione con locandina allegata
- Partecipazione a corsi organizzati per competenza

ULTERIORE DOCUMENTAZIONE NECESSARIA

- **Job description**
- **Questionario verifica conoscenze attraverso All. 02 SOP 101**

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 201

REPERIBILITA' 24h/24h

Linea telefonica riservata all'Unità per urgenza clinica e spostamento campioni biologici in caso di black-out/escursione frigo/freezer c/o Lab Citofluorimetria

Numero: xxxxxxxxxx **(numero breve xxxxxxx)**

Giorni e orari: **Giorni feriali dalle 17 alle 08**

Giorni festivi e week-end 24h

Cicalino c/o Sala Medici - COES

Turni reperibilità coincidenti con **Trapianto**

Percorso consultazione protocolli in caso di chiamata di colleghi o di pz: **ZC/Share2/F56/FaseI/PROTOCOLLI ATTIVI**

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 202

4 LETTI DEDICATI

2 LETTI COES - RISERVATI ALL'UNITA' DI FASE I

1 Ematologia U – Prof. Bruno

1 Ematologia – Dott. Freilone

STANZA 15 – DAY HOSPITAL

2 LETTI DEGENZA/TRAPIANTO RISERVATI ALL'UNITA' DI FASE I

- **1 Trapianto Ema U – Prof. Bruno – Stanza n. 3**
- **1 Ematologia – Dott. Freilone – Stanza n. 18**

Processazione campioni → ***Laboratorio di Citofluorimetria*** piano terra, *Via Genova 3*

Laboratori Divisione Universitaria di Ematologia – Prof. Bruno

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 202

OGNI LETTO POSSIEDE

Monitor centralizzato con immagini in medicheria

OGNI STANZA POSSIEDE

Telecamera di videosorveglianza senza registrazione con immagini in medicheria che non verrà utilizzata seguito di una comunicazione di AIFA

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 301

Per emergenza interna: PREMI (2222)

Per emergenza esterna in caso di chiamata al medico reperibile:

- **Urgenza differibile:** da visitare entro le 12-24 h presso il centro, a seconda della gravità delle condizioni

- **Emergenza Immediata:** inviare il pz in PS più vicino contattando il 118 e chiedere di informarlo dove si rechi. Il PS contatta il medico reperibile per ricevere informazioni relative allo studio clinico in cui il paziente è arruolato -> **ZC/Share2/F56/FaseI/PROTOCOLLI ATTIVI**

Medico di Guardia Interdivisionale -> interviene solo in caso di urgenze non differibili, gestite secondo pratica clinica standard, in attesa che rientri in ospedale il medico reperibile

Medico reperibile -> riceverà i codici ID + anno di nascita di tutti i pz arruolati e nominativi + telefono dei medici direttamente coinvolti nella sperimentazione, incluso il Direttore Medico.

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 301

Verifica settimanale -> Carrello emergenza (form aziendale)

Verifica giornaliera -> Defibrillatore

Simulazione emergenza con rianimatori a cadenza annuale:

COES

Degenza Ematologia

Trapianto Ematologia U

All. 10 Piano dei casi imprevisti per rianimatori

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 501

FORM ELIGIBILITA’

Se non previsto dallo Sponsor va creato per ogni protocollo e fatta firmare dal medico che arruola il pz.

SOP 502

RIMBORSI AL PZ

Se previsto dallo Sponsor rimborsi per:

- Trasporto e spostamenti
- Pernottamento

Se attuabili seguire procedura dettagliata in SOP

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 801

Laboratori coinvolti:

- Laboratorio Baldi e Riberi - Autocertificato per FASE I

- Laboratorio Divisione Ematologia S.C. Universitaria (Citofluorimetria) -> processazione e spedizione ai laboratori centralizzati

- Laboratorio Anatomia e Istologia Patologica 1U

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 404

GESTIONE IMP

TUTTA LA GESTIONE DEL FARMACO IN CARICO ALLA FARMACIA:

Ricevimento, controllo, conservazione, tracciabilità, preparazione IMP, contabilità

ALLESTIMENTO IMP c/o OIRM

L'allestimento avverrà all'OIRM ➡ ***SOP AZIENDALE TRASPORTO IMP***

- Lab Citostatici prenoterà autista per consegna farmaci all'OIRM con trasportino+ghiacciolini+temptale (se previsti dallo Sponsor in base alla stabilità del farmaco)
- Preparazione all'OIRM
- Restituzione al Lab Citostatici ➡ controllo integrità farmaco ➡ consegna diretta presso il reparto

Non garantiti consegna/ritiro in urgenza perché il ***personale non è dedicato***

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 404

Arrivo IMP

Lo Sponsor avvisa tramite e-mail invio IMP ai referenti farmacisti e Study Coordinator -> confermare avvenuta ricezione.

Controllo del farmaco

1. Firma documento “Ricevimento del IMP” e conserva l’originale
2. Trasmettere copia docs di ricevimento + All. 14 SOP 404 Documento di notifica ricezione dell’IMP via fax all’Unità di Fase I
3. Posizionamento IMP c/o
    1. Armadio se temperatura ambiente presso Farmacia Ospedaliera
    2. Armadio se temperatura ambiente + allestimento presso Lab Citostatici
    3. Frigorifero se temperatura controllata (2°C - 8°C) presso Lab Citostatici

    entro lo stesso giorno lavorativo altrimenti conservazione nel frigo di back-up presso la Farmacia Ospedaliera. Al momento del trasporto dalla Farmacia Ospedaliera al Laboratorio Citostatici l’IMP sarà monitorato tramite Temptale e contenitore idoneo (se richiesto dallo Sponsor)
    Grafici temperatura archiviati c/o Lab. Citostatici, faldone “Tracciati temperatura – Unità di Sperimentazione di Fase I”

In caso di anomalia → comunicazione allo study coordinator → archiviazione nel Pharmacy Binder + ISF studio

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 404

In caso di allarme escursione temperatura:

- farmaco in quarantena
- immediata comunicazione tramite e-mail/fax agli study coordinator per comunicazione allo Sponsor
- Archiviazione c/o Pharmacy Binder Lab Citostatici

Dispensazione farmaco

Se orale le farmaciste contatteranno le infermiere per il ritiro e consegna al medico **+ All. 16 Modulo tracciabilità IMP**

Se orale + IV contatteranno l'infermiere pr il trasporto al reparto **+ All. 16 Modulo tracciabilità IMP + Allegato 1 – SOP Trasporto IMP Fase I** dopo consegna farmaco allestito c/o OIRM

Courtesy of Dr. Bringhen

SOP 901

Non Conformità (NC)

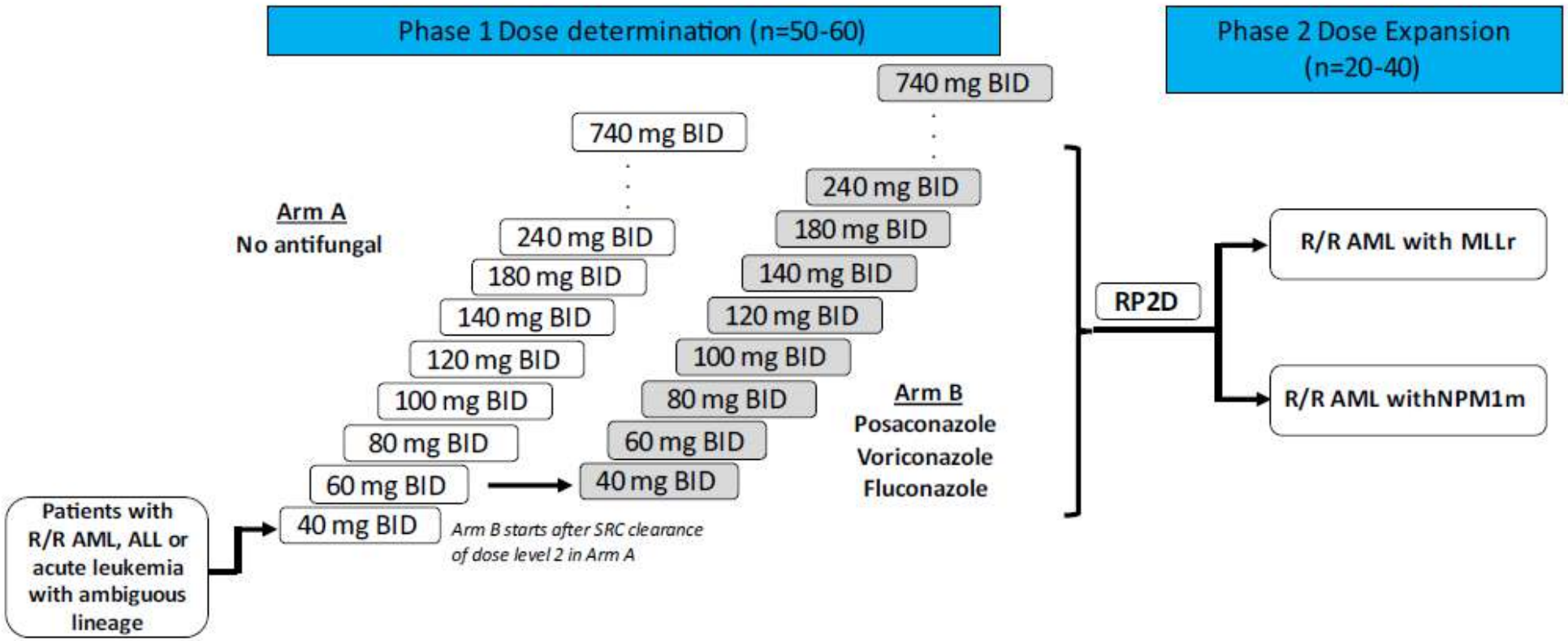
Tutto il personale in **Organigramma** è responsabile di segnalare e registrare le **NC** rilevate

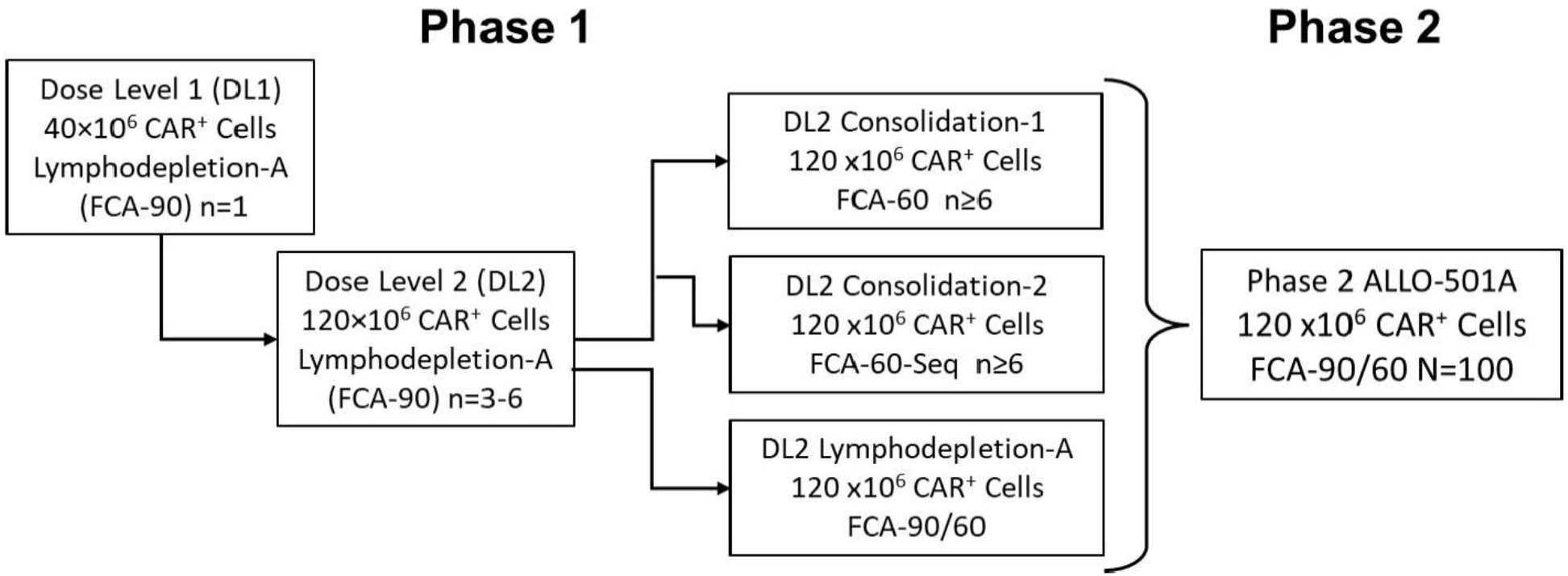
In caso di **NC** rilevate sui materiali, processi o deviazioni da GCP, SOP e protocollo:

1. Registrare la NC sull'All. 23 Rapporto di Non Conformità
2. Avviare subito trattamento della NC

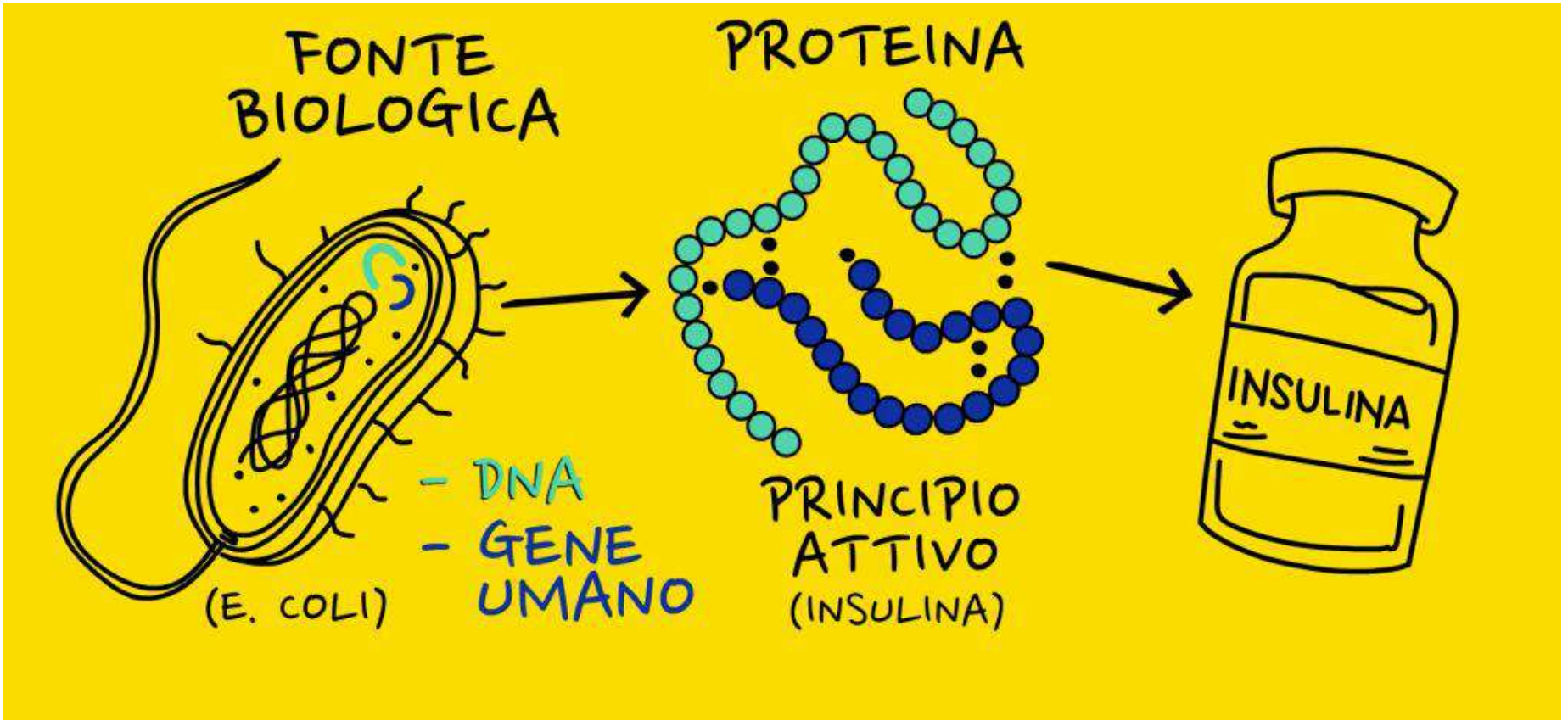
Una volta segnalata la NC, il QA e il Direttore Medico stabiliscono se intraprendere un'AZIONE CORRETTIVA e/o di verificare gli sviluppi della correzione nel tempo

Courtesy of Dr. Bringhen


Phase 1 Dose determination (n=50-60)
Phase 2 Dose Expansion (n=20-40)
Arm A
No antifungal
740 mg BID
240 mg BID
180 mg BID
140 mg BID
120 mg BID
100 mg BID
80 mg BID
60 mg BID
40 mg BID
Arm B
Posaconazole
Voriconazole
Fluconazole
740 mg BID
240 mg BID
180 mg BID
140 mg BID
120 mg BID
100 mg BID
80 mg BID
60 mg BID
40 mg BID
Arm B starts after SRC clearance of dose level 2 in Arm A
Patients with R/R AML, ALL or acute leukemia with ambiguous lineage
RP2D
R/R AML with MLLr
R/R AML withNPM1m

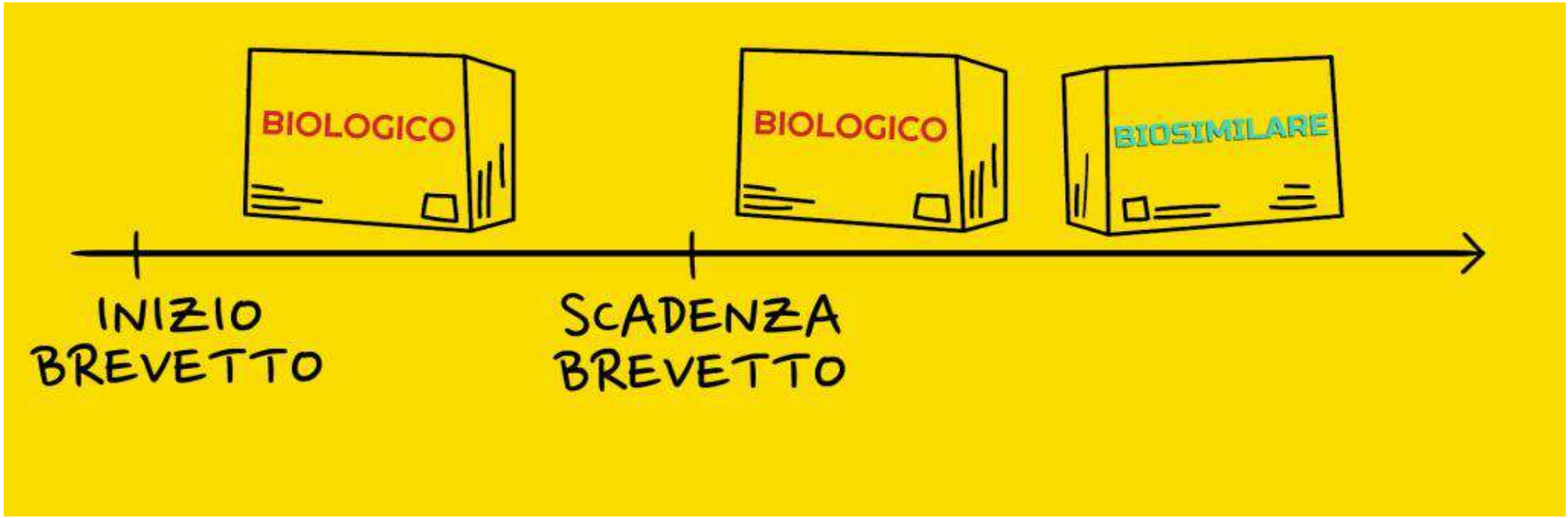

Phase 1
Phase 2
Dose Level 1 (DL1)
40×10^6 CAR+ Cells
Lymphodepletion-A
(FCA-90) n=1
Dose Level 2 (DL2)
120×10^6 CAR+ Cells
Lymphodepletion-A
(FCA-90) n=3-6
DL2 Consolidation-1
120 x10^6 CAR+ Cells
FCA-60 n≥6
DL2 Consolidation-2
120 x10^6 CAR+ Cells
FCA-60-Seq n≥6
DL2 Lymphodepletion-A
120 x10^6 CAR+ Cells
FCA-90/60
Phase 2 ALLO-501A
120 x10^6 CAR+ Cells
FCA-90/60 N=100

Farmaci Biologici



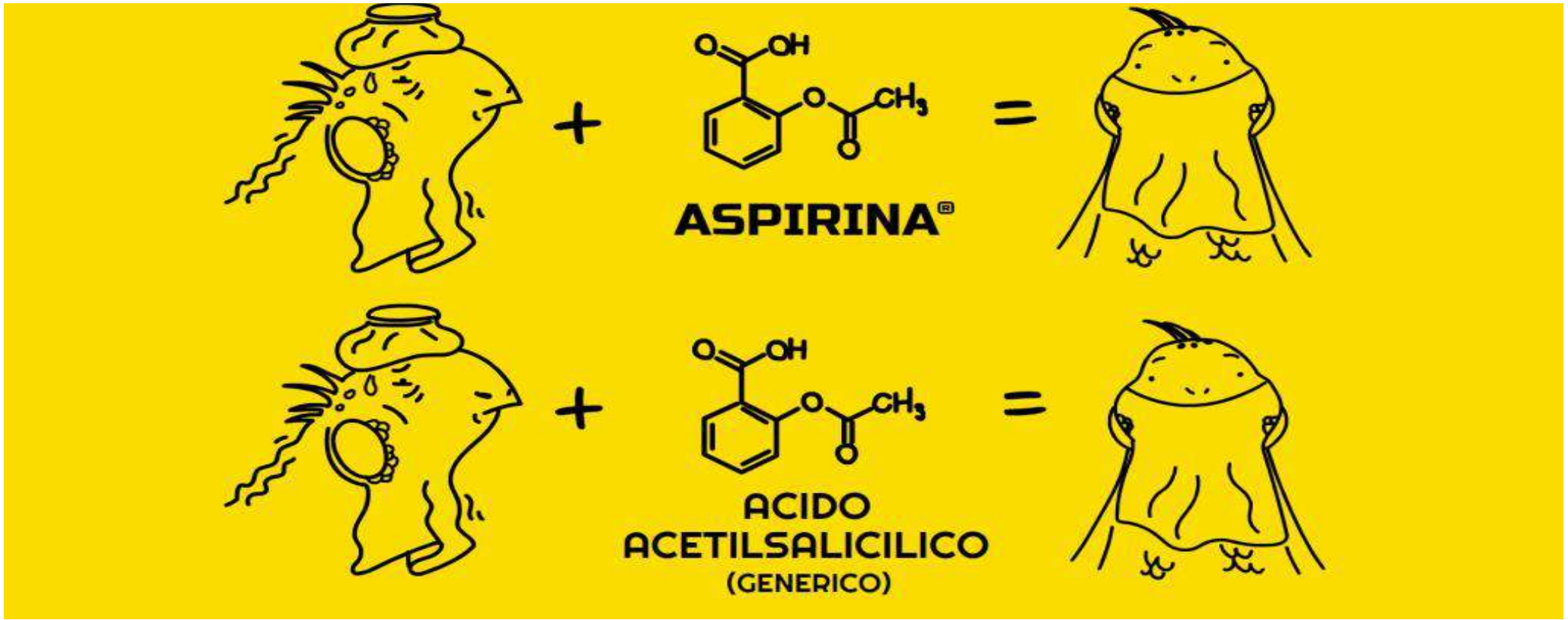
Adapted from @"TeLoSpiego"

Farmaci in Commercio



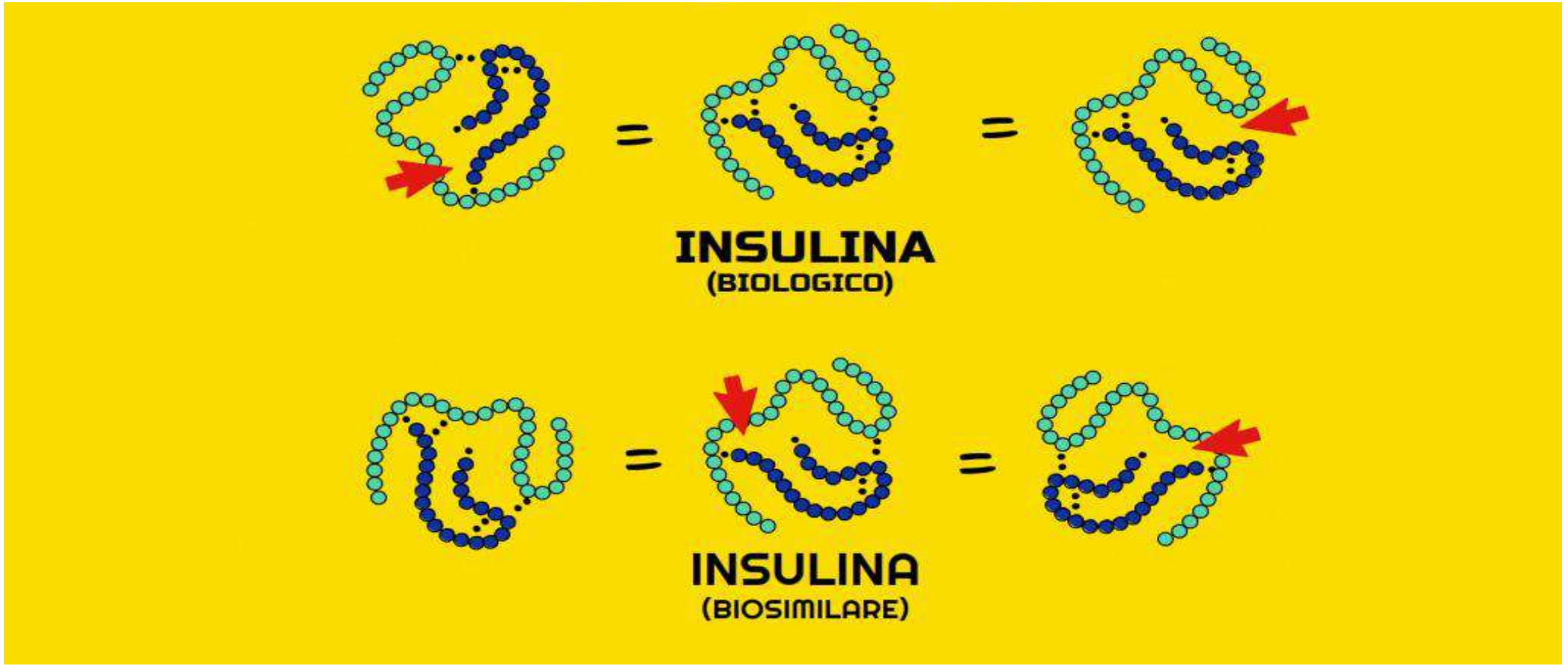
Adapted from @"TeLoSpiego"

Bioequivalenza



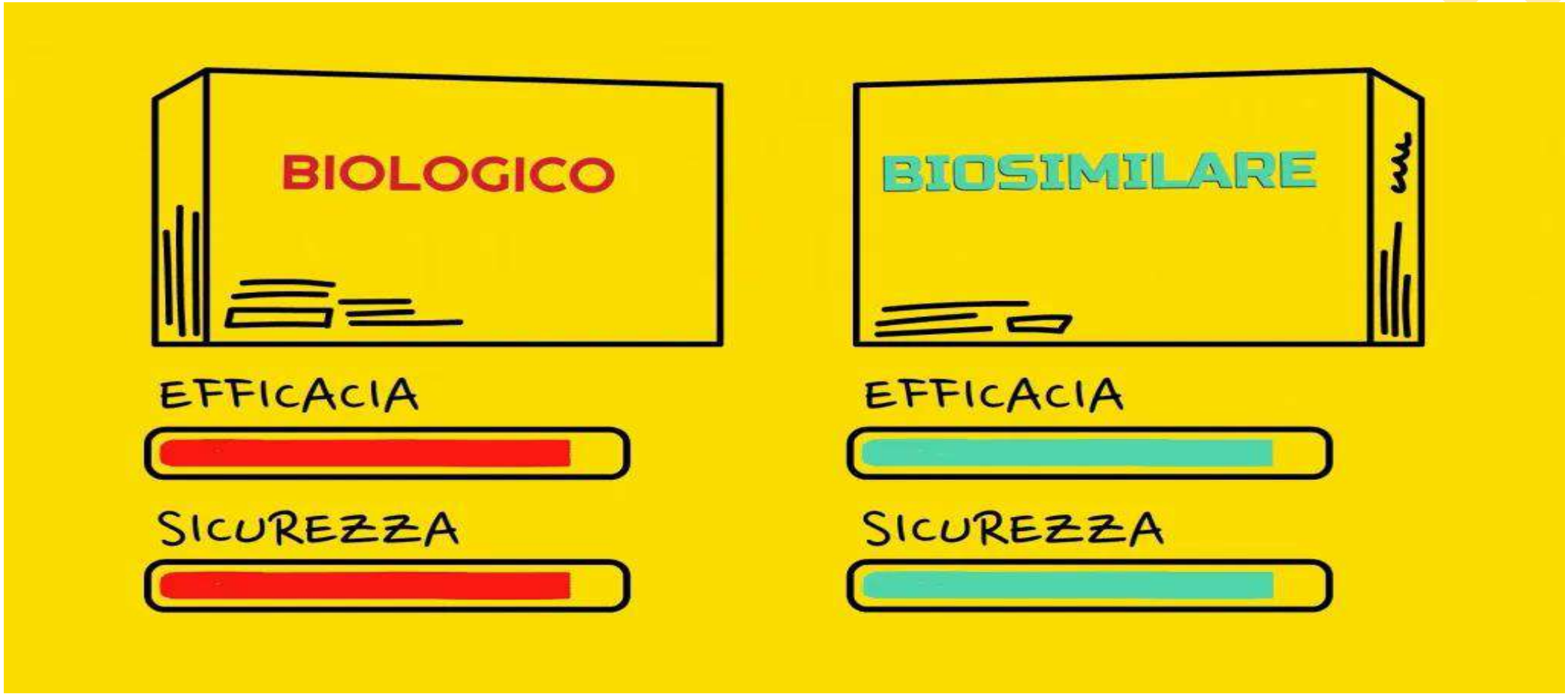
Adapted from @"TeLoSpiego"

Biosimilari



Adapted from @"TeLoSpiego"

Biologico vs. Biosimilare



Adapted from @"TeLoSpiego"

Vantaggi Biosimilari e Biologici

Adapted from @"TeLoSpiego"

www.nature.com/bmt

CORRESPONDENCE

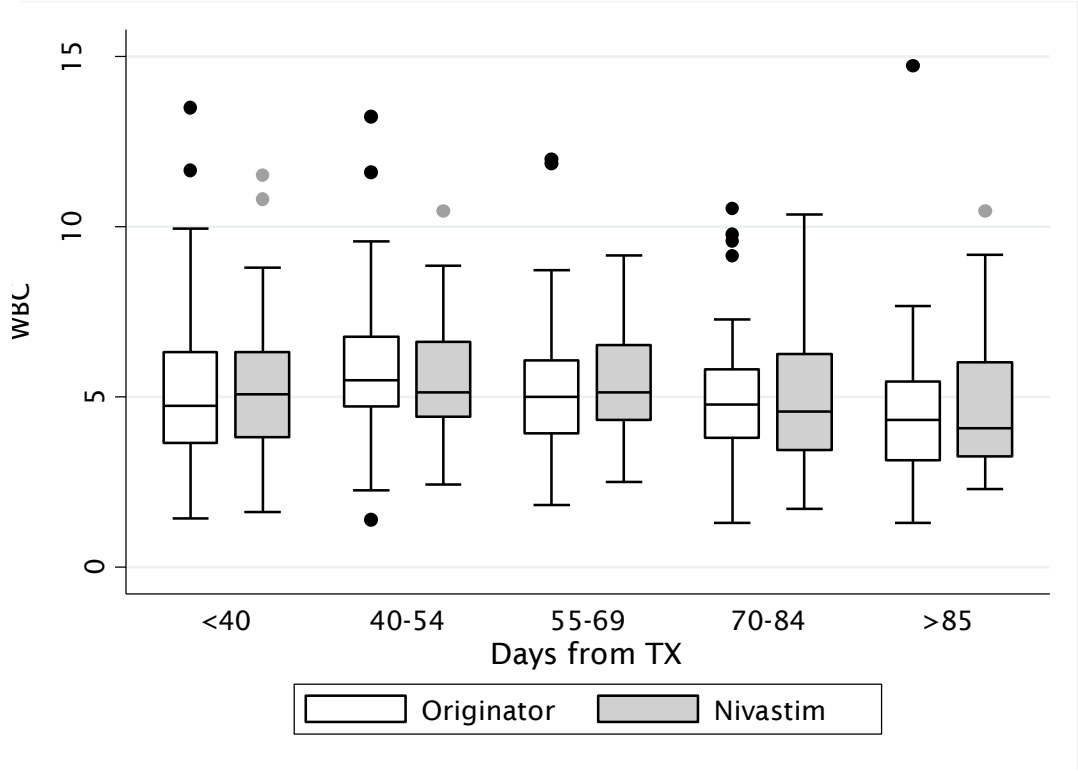
Cost efficiency and effectiveness of biosimilar filgrastim in autologous transplant

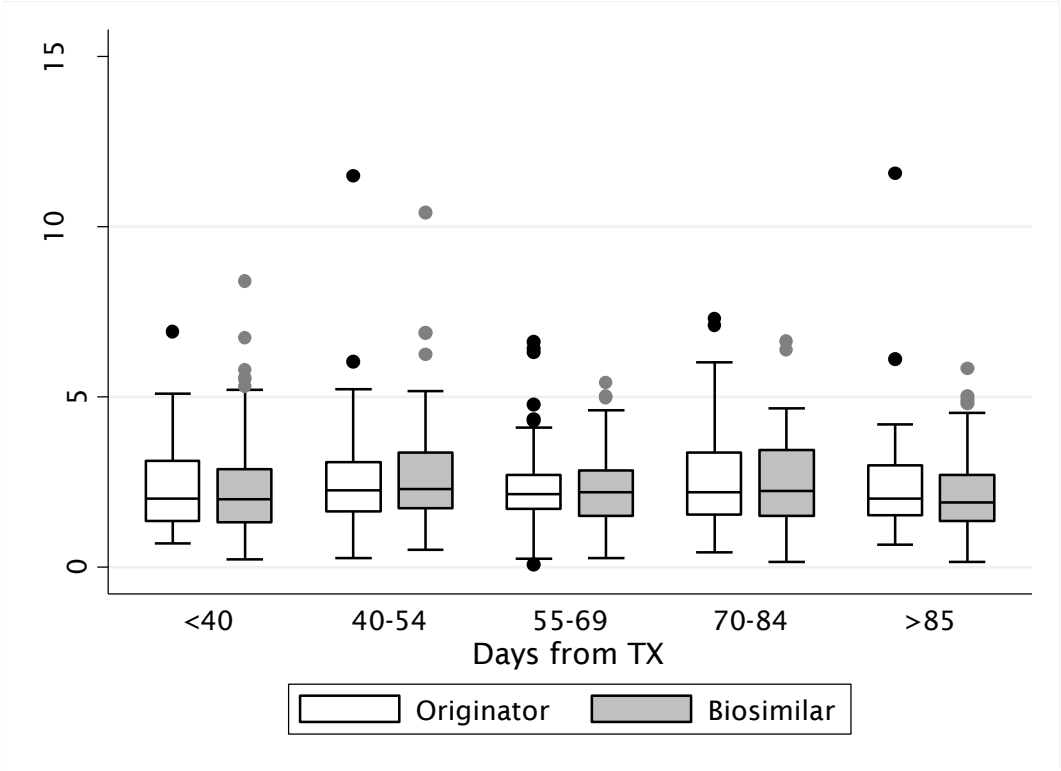
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021

Luisa Giaccone[1,2✉], Lucia Brunello[1,2], Jaime Suarez Londono[3], Matilde Scaldaferri[4], Marco Cerrano[1,2], Valter Redoglia[1,2], Paola Omedè[1], Giuseppe Lia[1,2], Massimo Massaia[2], Dario Ferrero[1,2], Federica Cavallo[1,2], Sara Bringhen[1], Sarah Leone[5], Francesco Cattel[4], Tiziana Francisci[6], Valter Tassi[6], Andrea Evangelista[7], Mario Boccadoro[1,2] and Benedetto Bruno[1,2,3]

[1]*Division of Hematology, A.O.U. Città della Salute e della Scienza d Torino, University of Torino, Torino, Italy.* [2]*Department of Molecula Biotechnology and Health Sciences, University of Torino, Torino, Italy* [3]*Division of Hematology and Medical Oncology, Perlmutter Cance Center, NYU Grossman School of Medicine, NYU Langone Health New York, NY, USA.* [4]*Pharmacy, A.O.U. Città della Salute e dell Scienza di Torino, Torino, Italy.* [5]*Department of Internal Medicine NYU Grossman School of Medicine, New York, NY, USA.* [6]*Blood ban and immunohematology, A.O.U. Città della Salute e della Scienza d Torino, Torino, Italy.* [7]*Unit of clinical epidemiology, A.O.U. Città dell Salute e della Scienza di Torino, University of Torino, Torino, Italy* ✉*email: luisa.giaccone@unito.i*

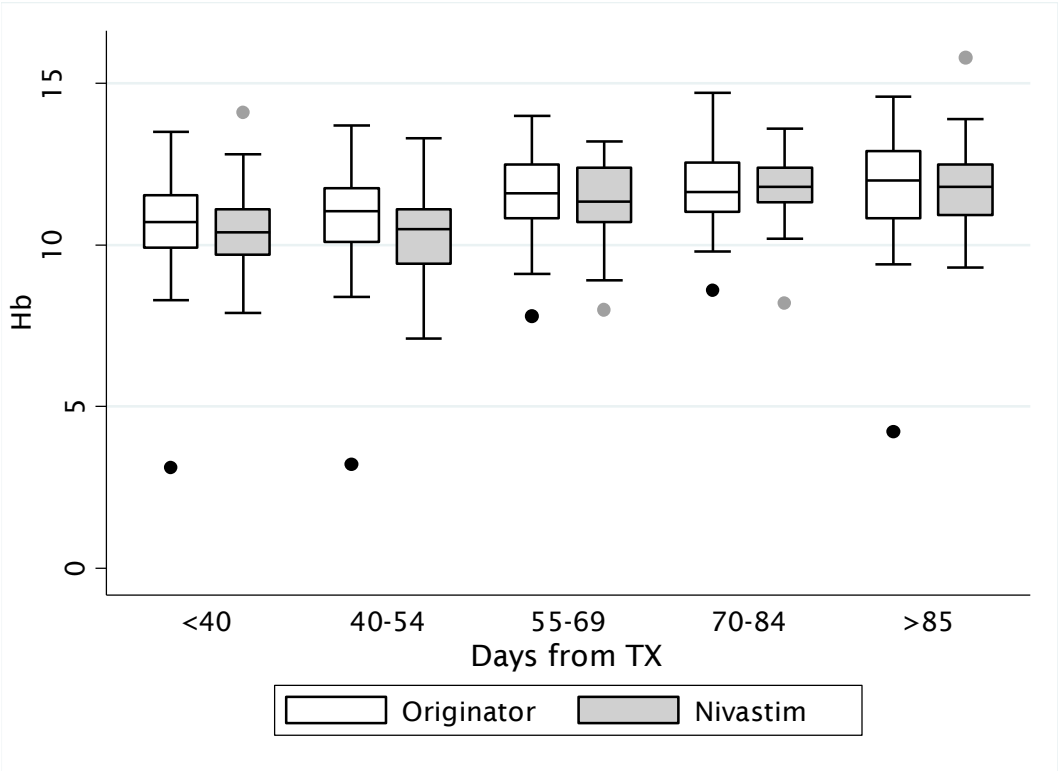
WBC and ANC after TX

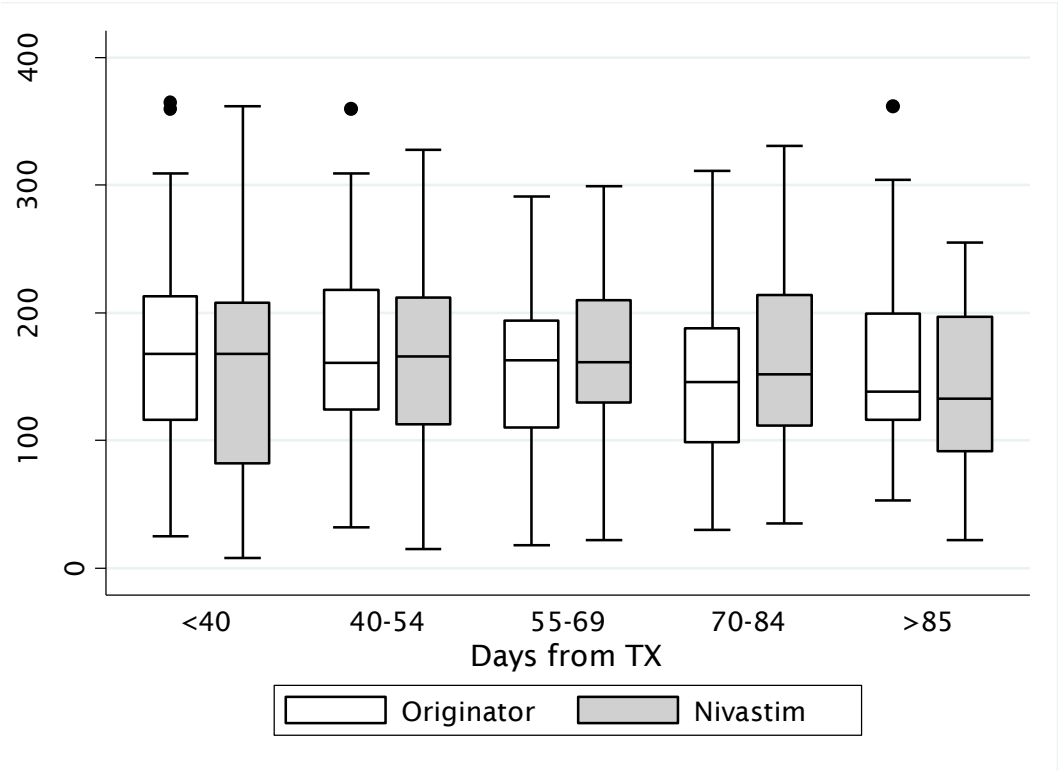




Giaccone L. et al Bone Marrow Transplant 2021

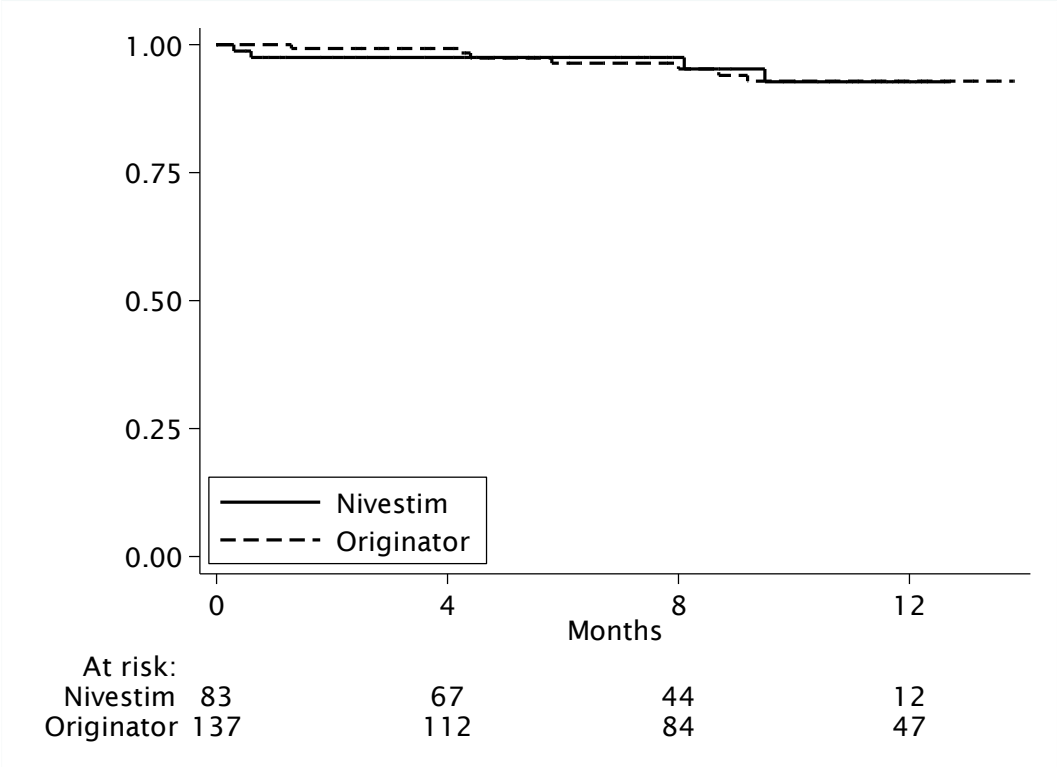
HB and PLTS after TX

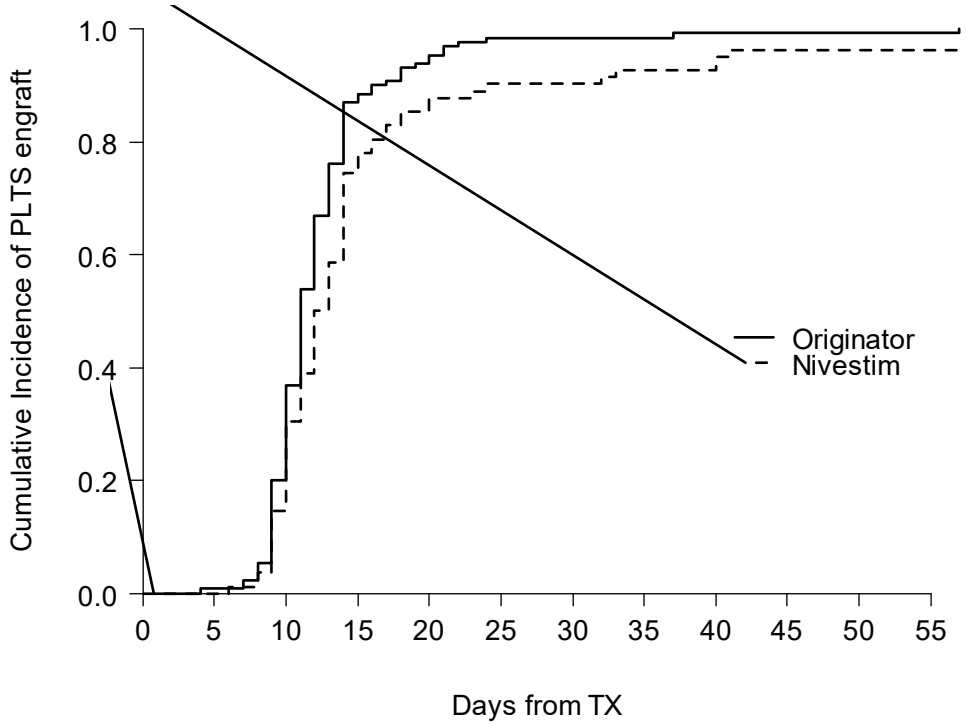




Giaccone L. et al Bone Marrow Transplant 2021

Clinical outcomes





Giaccone L. et al Bone Marrow Transplant 2021

ATMP

I Prodotti Medicinali di Terapia Avanzata (Advanced Medicinal Products, ATMPs) sono medicine per uso umano basate su geni o cellule. Sono farmaci innovativi per il trattamento di malattie o danni tessutali e possono essere classificati come:

1. Farmaci di Terapia Genica, quando contengono geni;

2. Farmaci di Terapia Cellulare Somatica, quando sono composti di cellule o tessuti manipolati in vitro al fine di cambiarne le proprietà biologiche;

3. Farmaci di Ingegnerizzazione dei Tessuti, quando contengono cellule o tessuti che possono rigenerare o riparare dei tessuti umani;

4. ATMPs combinati, che contengono uno o più dispositivi medici come parte integrante del farmaco, per esempio cellule poste su supporti inerti.

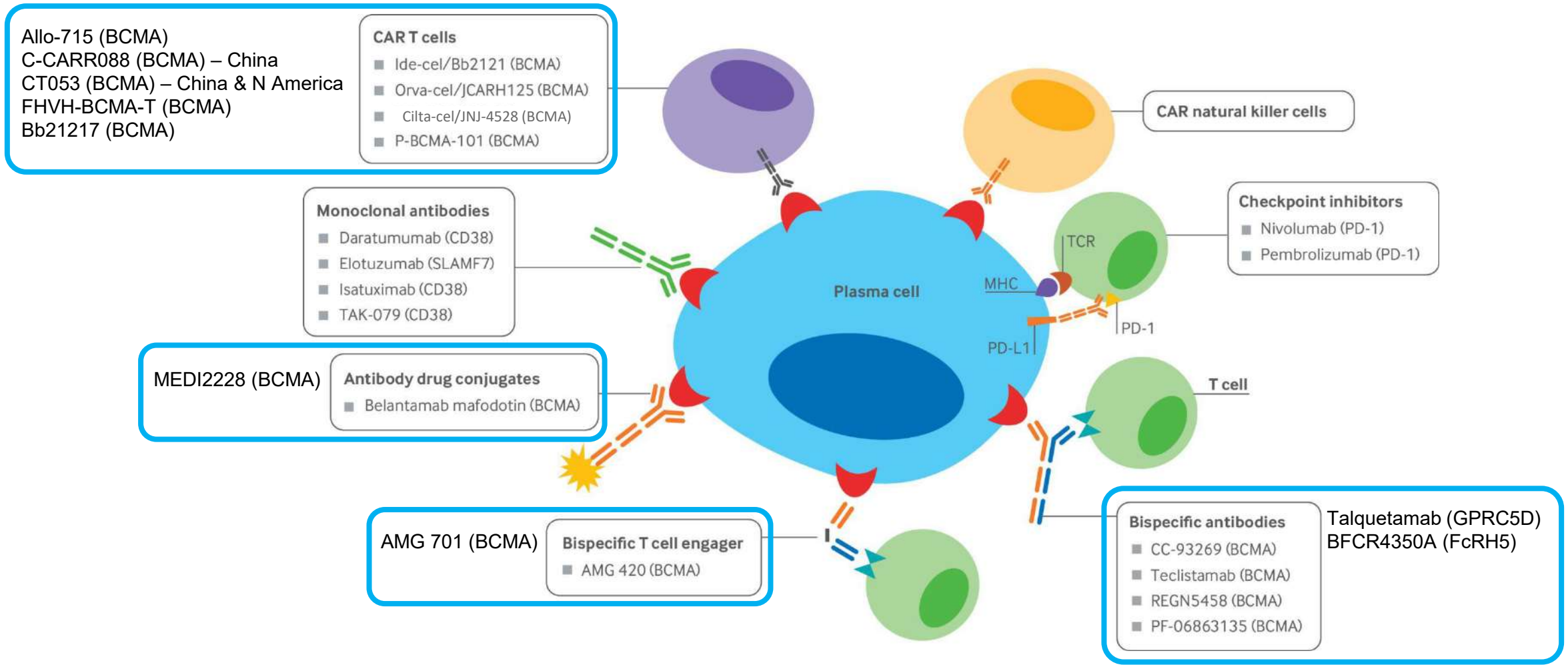
Cellule CAR-T in Italia (update 2024)

Prodotto	Azienda	Indicazioni	Note
Kymriah (tisagenlecleucel)	Novartis	LLA-B refrattaria o in seconda o ulteriore recidiva fino a 25 aa di età DLBCL in recidiva o refrattario in terza linea	DLBCL fino a 75 aa
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kyte, Gilead	DLBCL e HGBL in seconda linea DLBCL e PMBCL in terza linea FL in quarta linea	DLBCL, PMBCL e HGBL fino a 75 aa
Abecma (Idecabtagene vicleucel)	BMS	MM in quarta linea	
Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)	BMS	DLBCL, PMBCL e FL3B in terza linea	DLBCL e PMBCL fino a 75 aa
Tecartus (brexucabtagene autoleucel)	Kyte, Gilead	LLA-B refrattaria o in seconda o ulteriore recidiva dai 26 anni di età in su MCL in terza linea	
Carvycti (Ciltacabtagene autoleucel)	J&J	MM in seconda linea	NON ANCORA APPROVATO IN ITALIA (trattativa in corso)
Ebvallo (tabelecleucel)	Pierre Fabre	PTLD EBV+ recidivante o refrattaria	Farmaco orfano - Classe H (gennaio 2024)

Terapia genica in Italia (update 2024)

Prodotto	Azienda	Indicazioni	Note
Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)	Biomarin	Emofilia A grave (carenza congenita di fattore VIII)	Farmaco orfano - Classe H (gennaio 2024)
Hemgenix (etranacogene dezaparvovec)	SCL Behring	Emoflia B grave e moderatamente grave (carenza congenita fattore IX)	Farmaco orfano - AIC in corso di valutazione AIFA
Durveqtix (fidanacogene elaparvovec)	Pfizer	Emoflia B grave e moderatamente grave (carenza congenita fattore IX)	Richiesta di rimborso non ancora sottomessa
Casgevy (exagamglogene autotemcel)	Vertex	Beta-talassemia trasfusione dipendente e anemia falciforme severa	Farmaco orfano - AIC in corso di valutazione AIFA

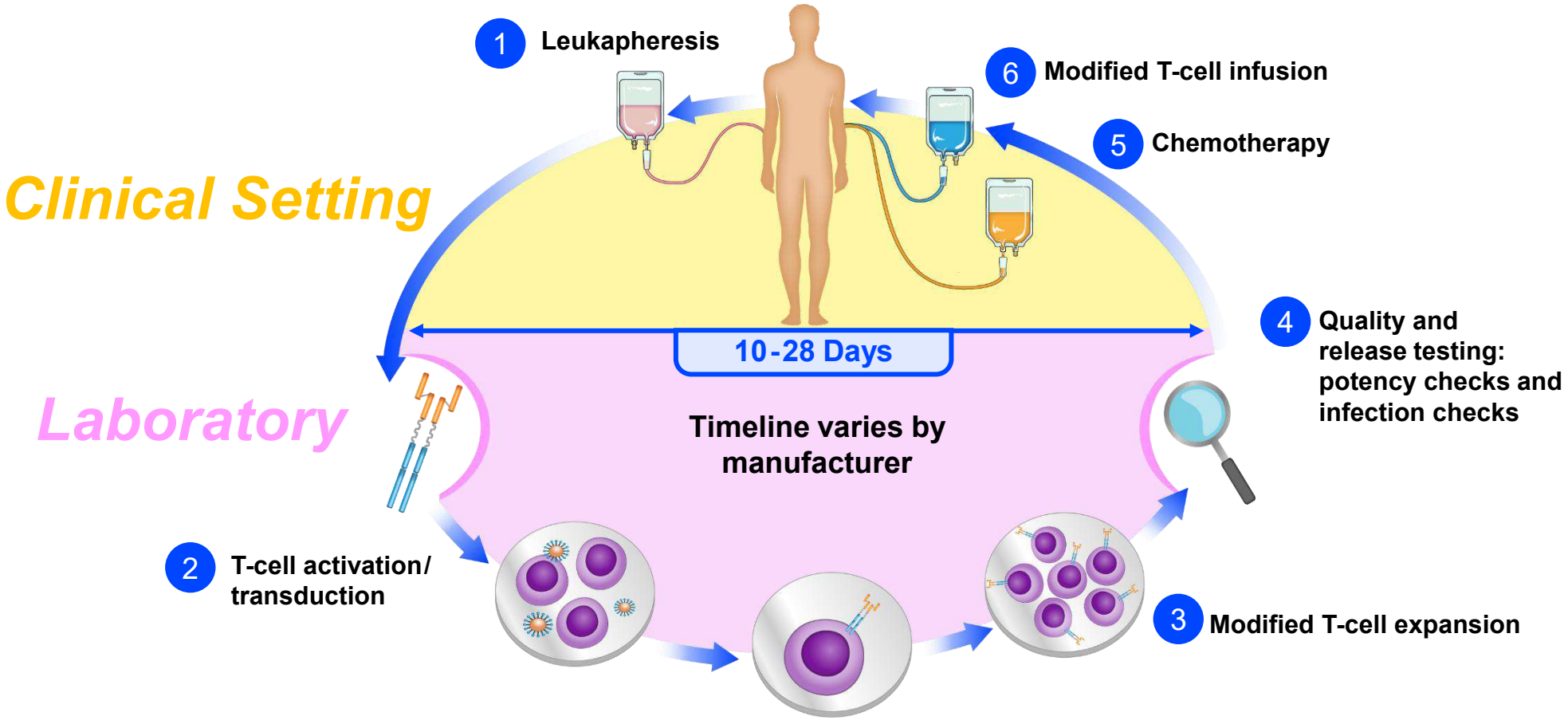
Recent Immunotherapeutic Approaches in Multiple Myeloma



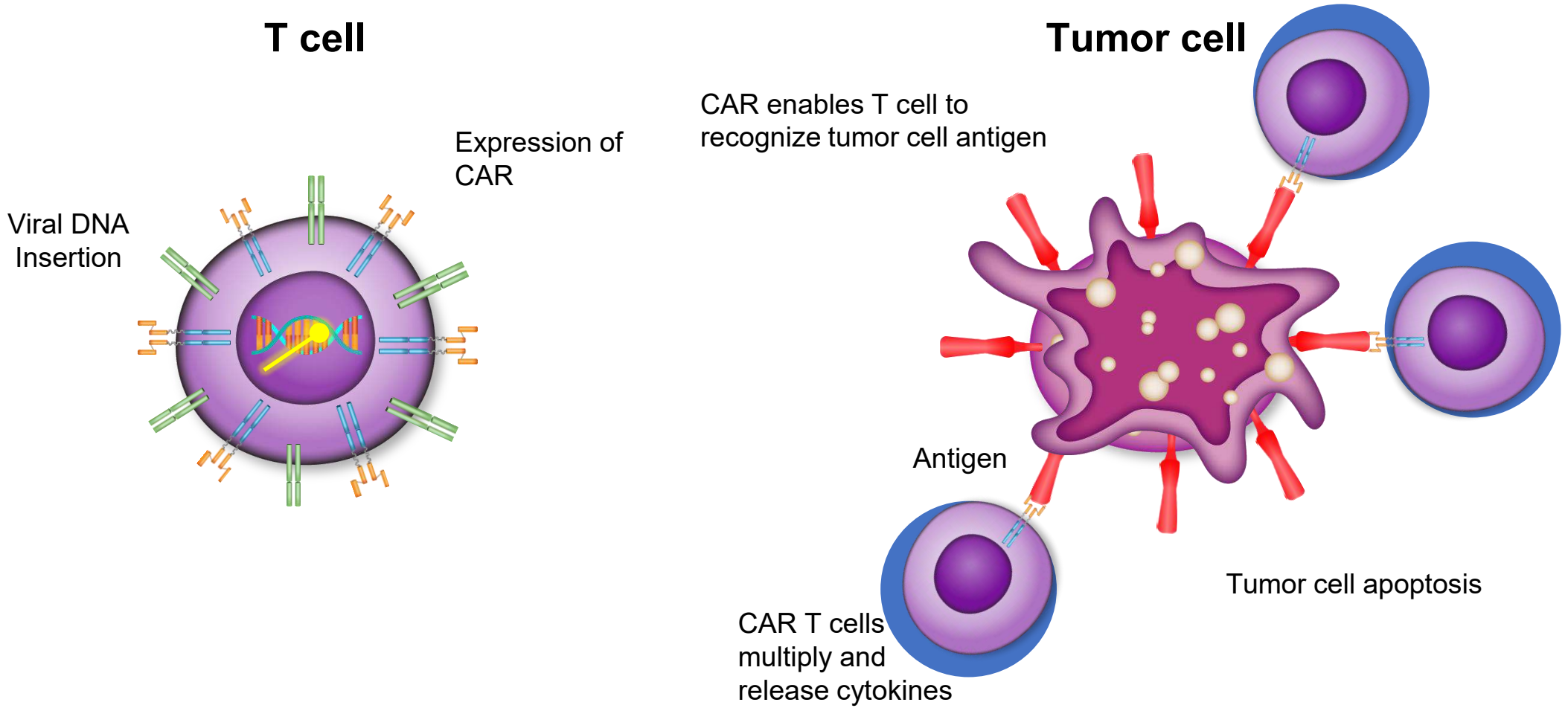
BCMA, B-cell maturation antigen; PD-1, programmed cell death protein 1.

Financial toxicity

Patient Journey



Mechanism of Action



Thank you for your attention!!