FARMACI INNOVATIVI

Qualità Efficacia Appropriatezza

Garanzia dell'universalità delle cure sul Territorio Nazionale

Roma, giovedì 9 ottobre 2008

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini, Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

I FARMACI: CONOSCERLI BENE PER USARLI MEGLIO

Dott. Francesco Di Costanzo
Direttore S.C. Oncologia Medica Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze

Negli ultimi dieci-quindici anni si è assistito ad un vorticoso aumento di conoscenze in campo oncologico ed in particolare all''introduzione di numerosi farmaci chemioterapici e biologici (target therapy).

I risultati di outcome, come la sopravvivenza (OS), tempo libero da progressione (PFS), risposta al trattamento (RR), hanno avuto un significativo incremento rispetto al passato.

L'introduzione di farmaci particolarmente innovativi come Trastuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Rituximab, Sorafenib, Sutininib, Temsirolimus, ecc. hanno da un lato aperto nuove strategie terapeutiche, dall'altro evidenziato come la metodologia della ricerca clinica debba essere rapidamente migliorata ed aggiornata.

Il vorticoso incremento delle conoscenze biomolecolari ha messo in chiaro come il risultato della terapia sia dipendente dalla selezione dei pazienti e dalla determinazione di fattori biomolecolari predittivi di risposta. La possibilità per il clinico di avere a disposizione dei laboratori in grado di fare analisi biomolecolari, ha sicuramente un ruolo fondamentale e purtroppo nel nostro Paese ci sono ancora molte carenze, che non riguardano il know-how, ma aspetti organizzativi e fondi per l'acquisizione delle nuove tecnologie.

Altro punto che deve essere discusso è lo sviluppo dei farmaci dopo che sono stati immessi in commercio dalle aziende farmaceutiche.

La fase post marketing è molto importante per valutare le strategie terapeutiche, ampliare le indicazioni e valutare la tossicità a breve e lungo termine. Questa fase è attualmente a carico dei ricercatori clinici e deve essere coordinata , implementata e finanziata nell'interesse dei pazienti per ottenere farmaci con più ampie indicazioni terapeutiche e tossicità controllate.

I Farmaci Innovativi
Qualità Efficacia Appropriatezza

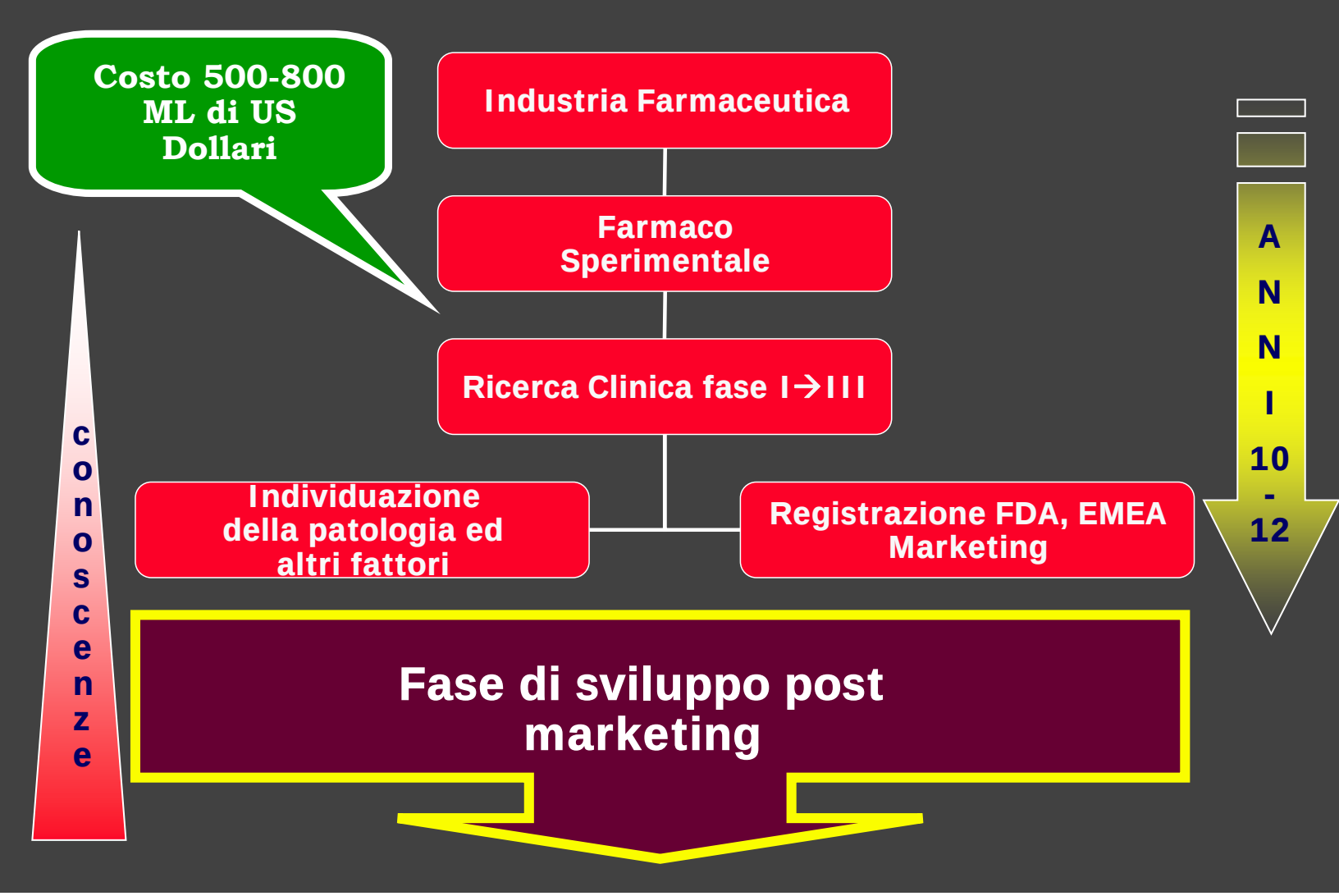
I Farmaci: Conoscerli Bene per Usarli Meglio

Palazzo Marini

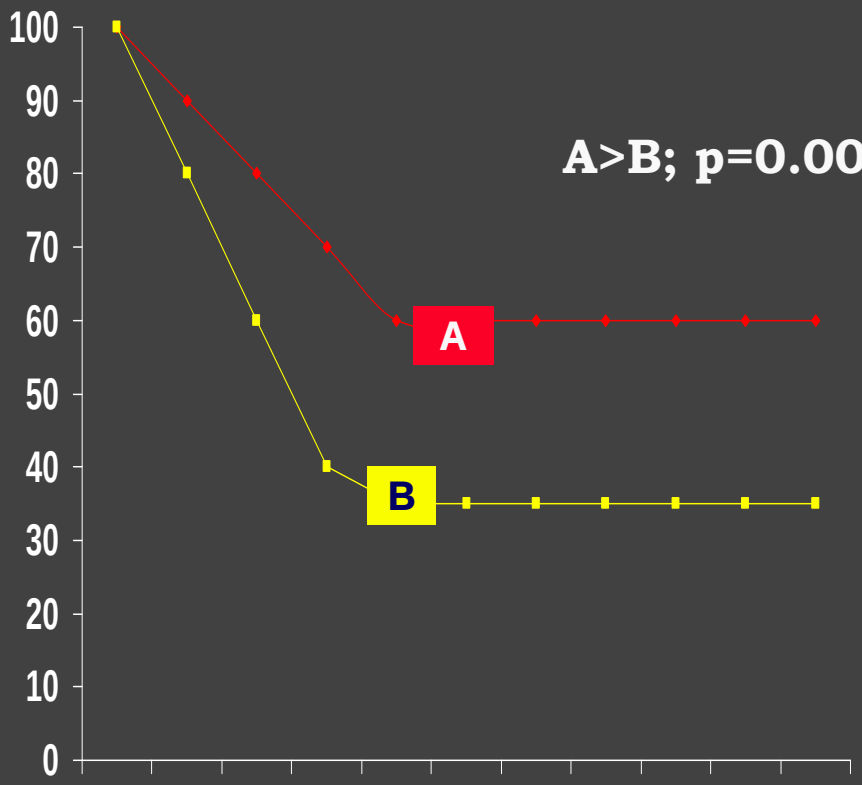
Roma 9 Ottobre 2008

Francesco Di Costanzo
Direttore SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
FIRENZE

I Farmaci per conoscerli bene ed usarli al meglio, devono essere sperimentati *correttamente*.


Costo 500-800 ML di US Dollari
Industria Farmaceutica
Farmaco Sperimentale
Ricerca Clinica fase I→III
Individuazione della patologia ed altri fattori
Registrazione FDA, EMEA Marketing
ANNI 10-12
conoscenze
Fase di sviluppo post marketing

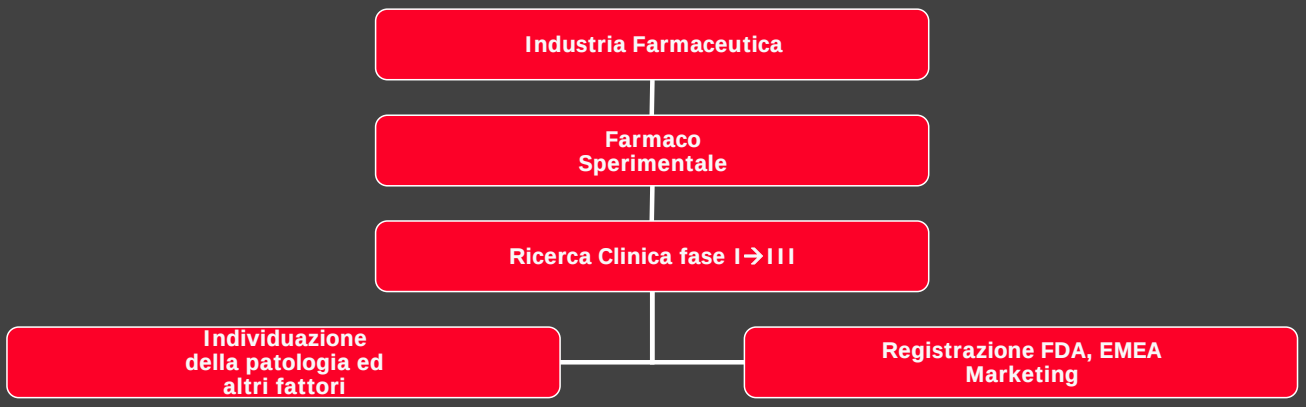
Ricerca Clinica Dell'Industria



A>B; p=0.000001



B = Trattamento standard # BSC



Fase di sviluppo post marketing. Ricerca clinica no profit

Ricerca di combinazioni, strategia, selezione dei pazienti, miglioramento delle conoscenze sulla tossicità, ecc

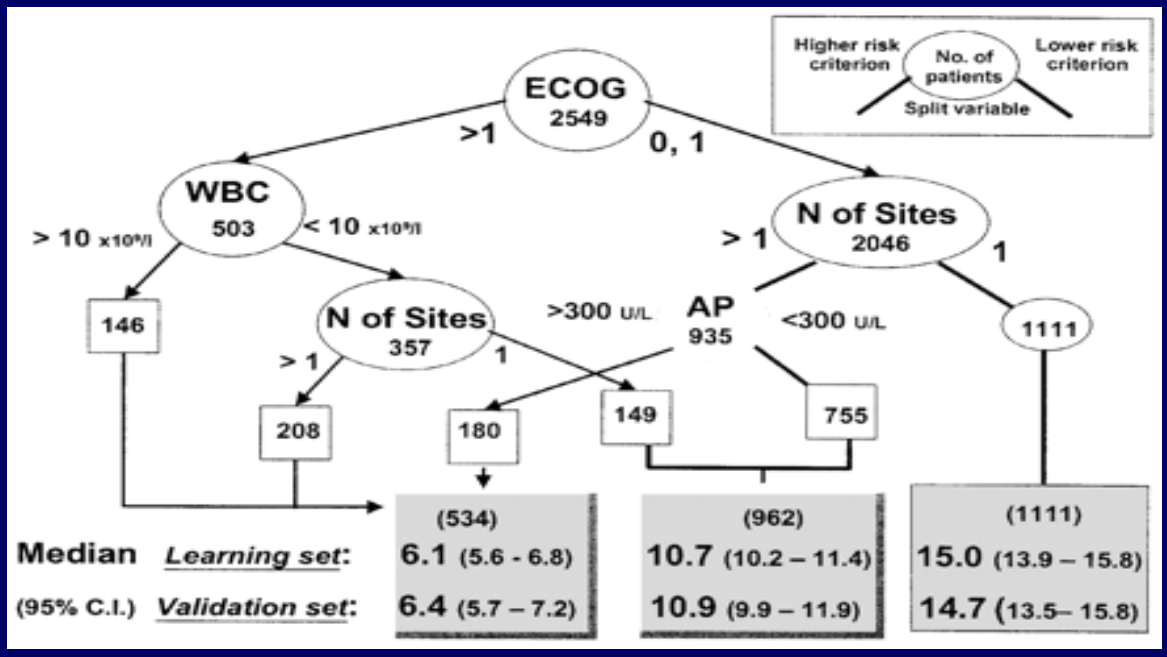
Selezione Clinica dei Pazienti



Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil- based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients

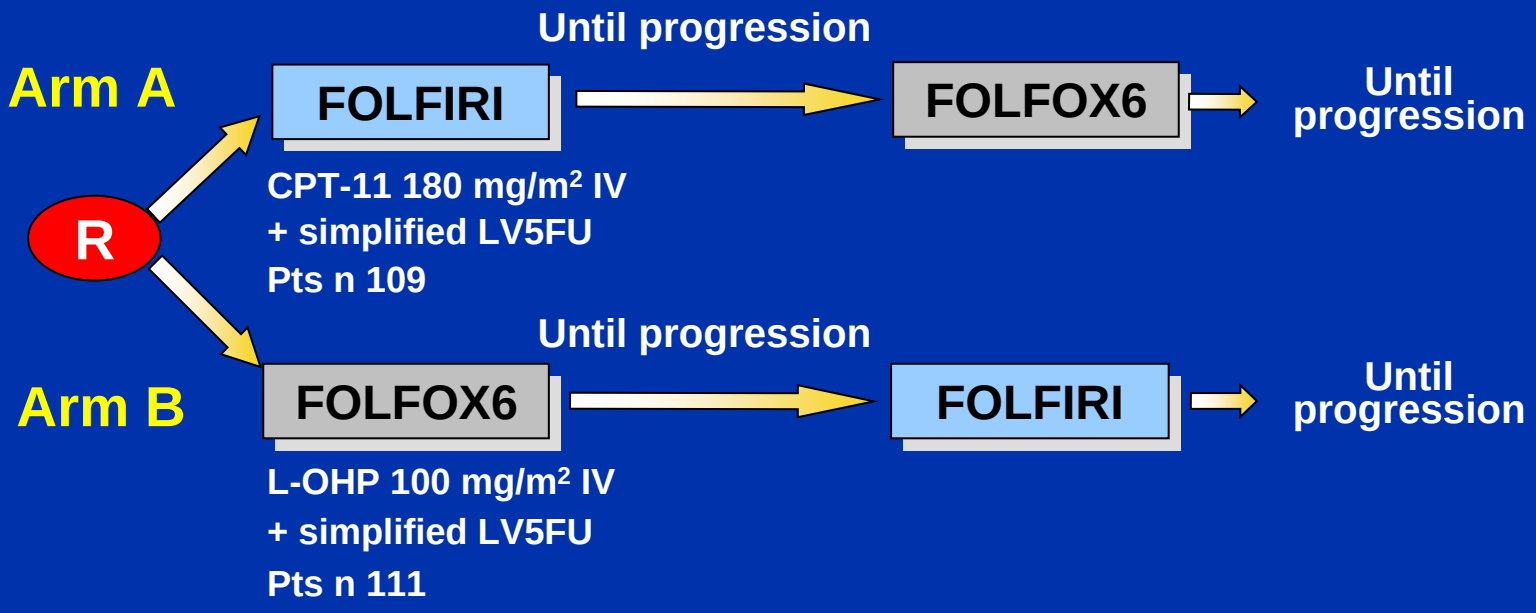
C.-H. Kohne, D. Cunningham, F. Di Costanzo, B. Glimelius, et al

Ann. Onc., 2002; 13(2): 308 - 317.



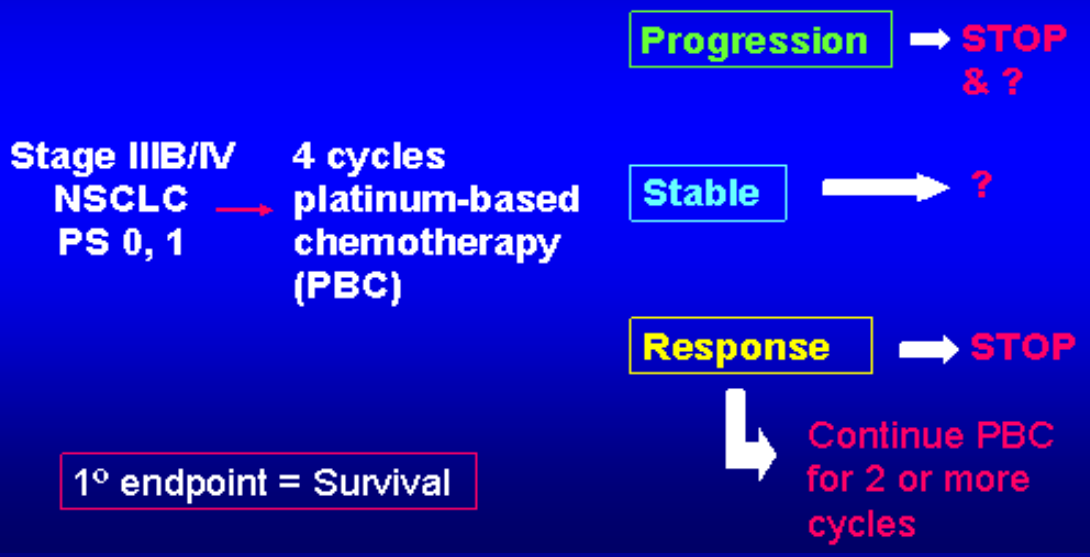
Strategie terapeutiche

Randomised, multicentre, prospective Phase III study



Tournigand et al, J Clin Oncol 2004;22:229–37

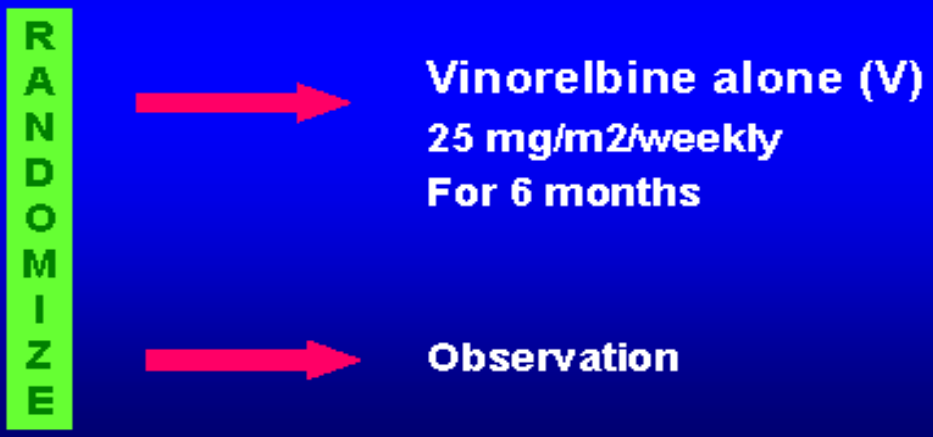
Optimal Trial Design to Determine the Added Benefit of "prolonged" therapy in Responding Patients



1º endpoint = Survival

Maintenance Therapy

In responding patients
Stratified by center and stage

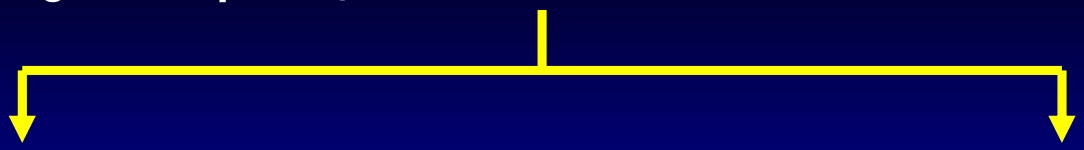


Trials per rispondere ai quesiti dei pazienti

Key questions by advanced colorectal cancer patients

Any Patients

- Will my survival be prolonged by CT ?
- If so, by how much ?
- What type of toxicity can I expect and how often ?
- If I get a response, will my survival be prolonged ?
- If I get a response, will I feel better ?



Symptomatic Patients

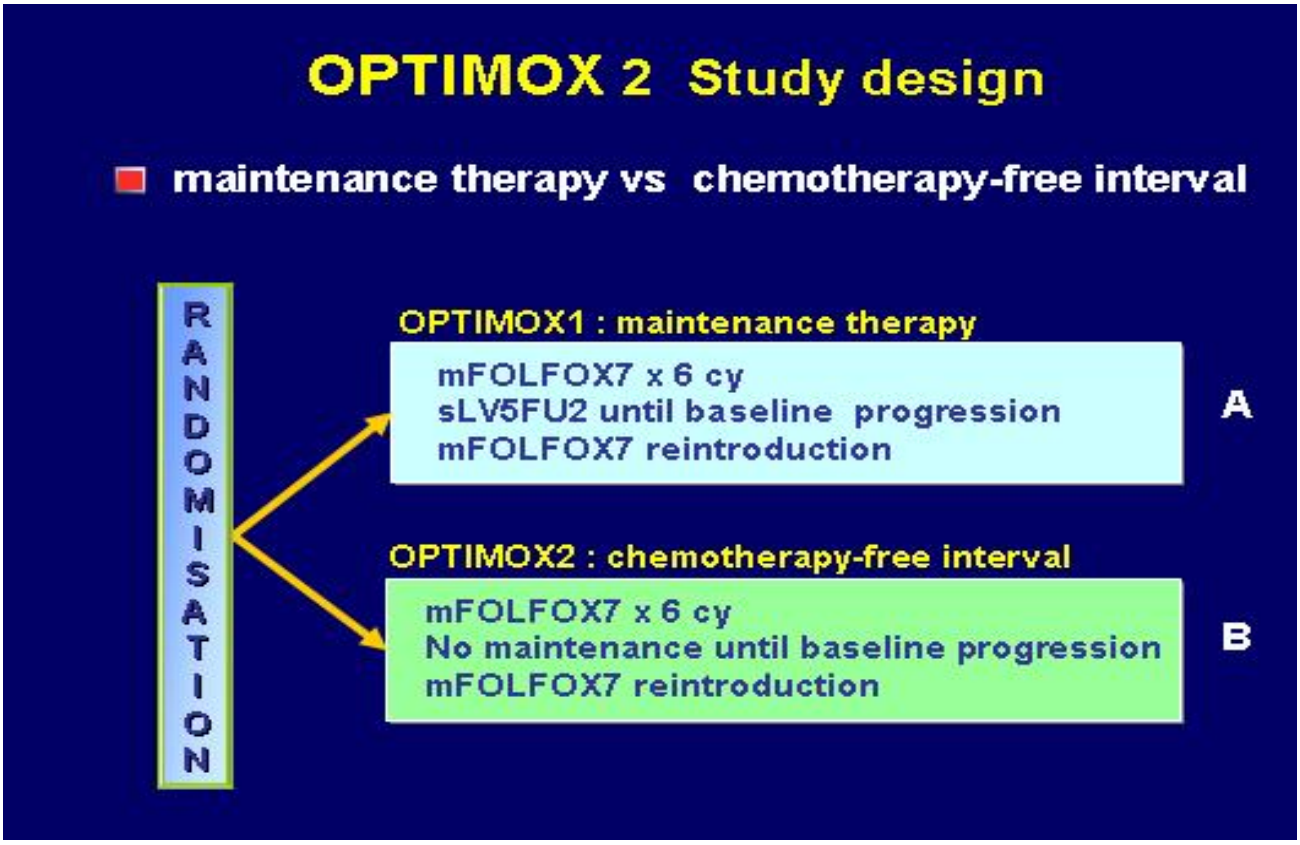
How frequently can I expect relief of my symptoms ?

How long will that benefit last ?

Asymptomatic Patients

Can I expect a longer of relative well being ?

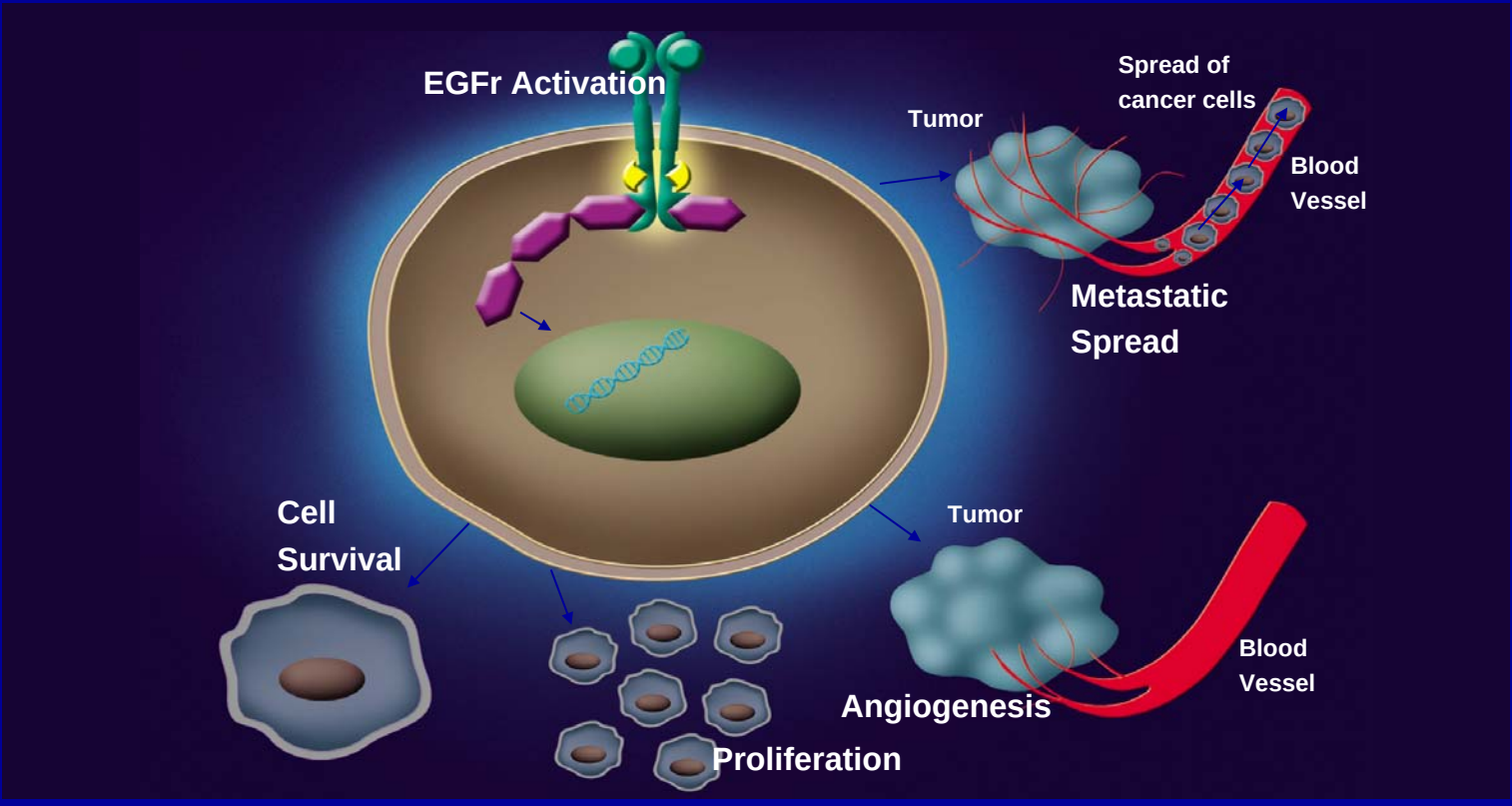
How long will that benefit last ?


OPTIMOX 2 Study design
maintenance therapy vs chemotherapy-free interval
RANDOMISATION
OPTIMOX1 : maintenance therapy
mFOLFOX7 x 6 cy
sLV5FU2 until baseline progression
mFOLFOX7 reintroduction
A
OPTIMOX2 : chemotherapy-free interval
mFOLFOX7 x 6 cy
No maintenance until baseline progression
mFOLFOX7 reintroduction
B

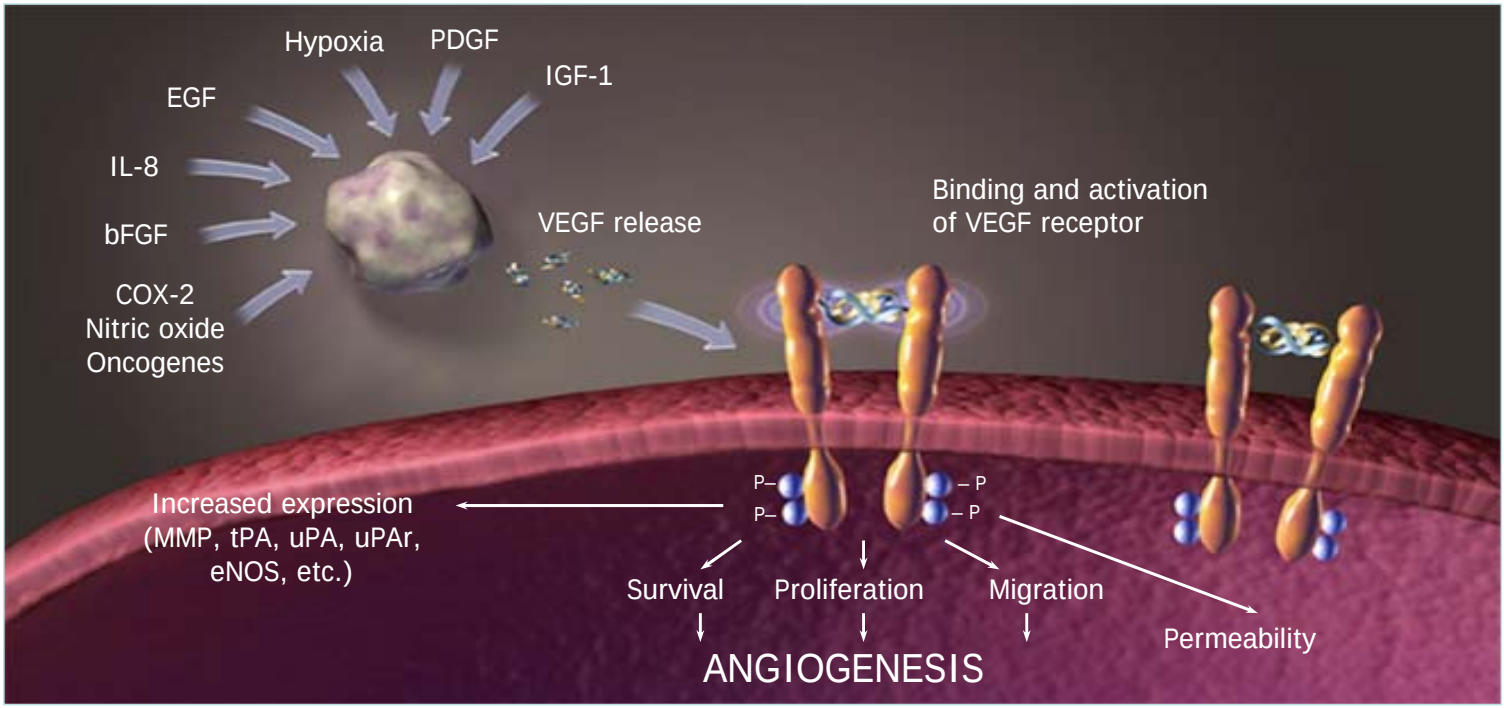
La moderna selezione dei pazienti

(Il Laboratorio biomolecolare)

EGFR Activation Mediates Several Processes

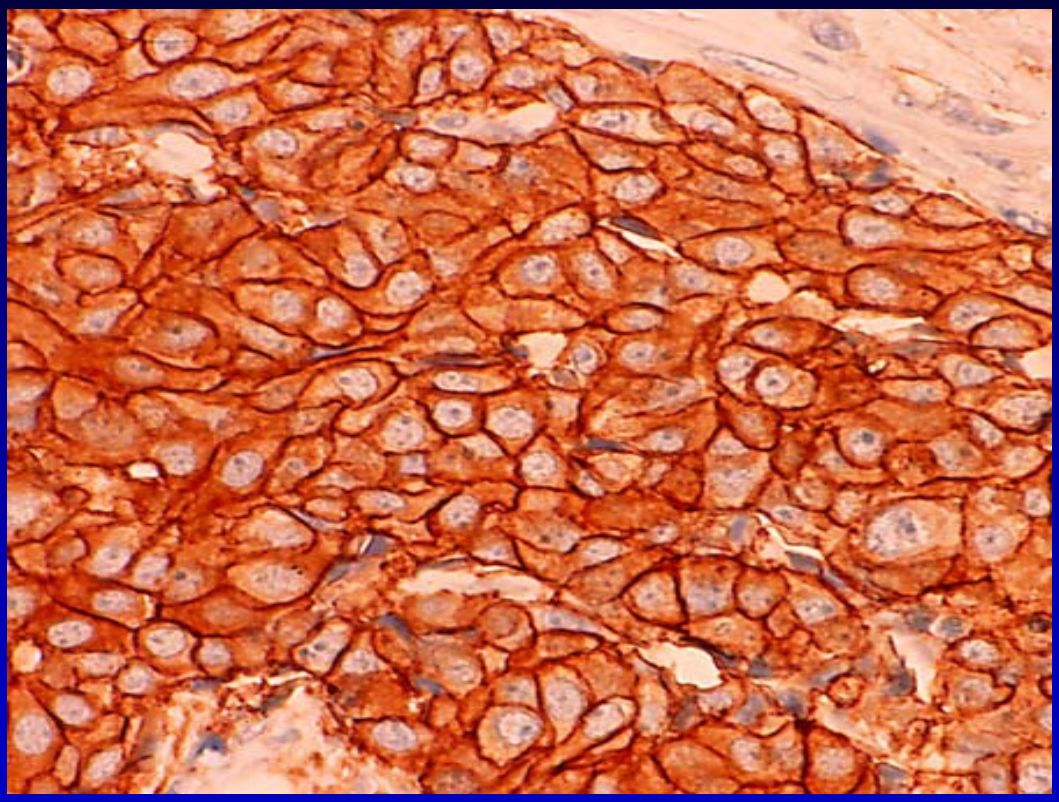


Tumour characteristics and environment promote VEGF expression



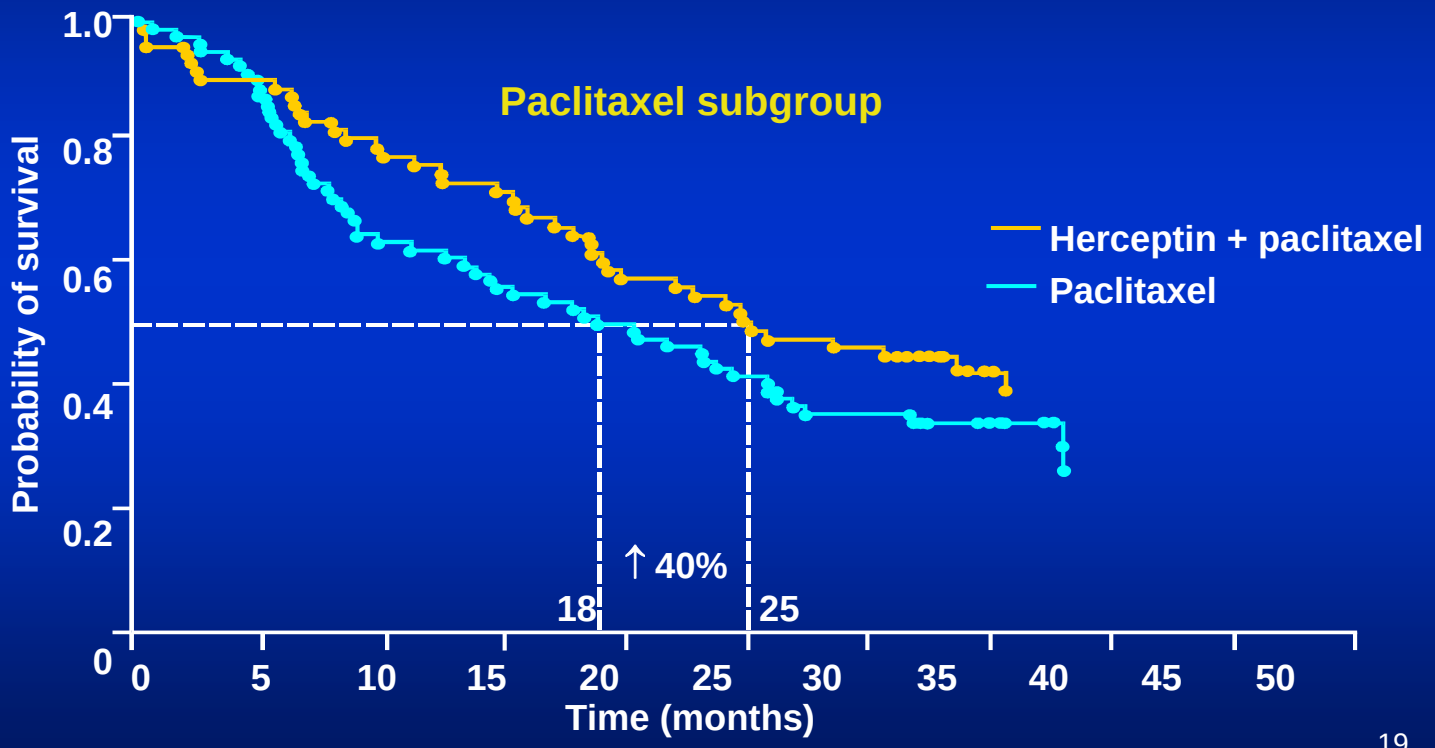
IGF = insulin-like growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor

Identificazione dell’oncogene HER2



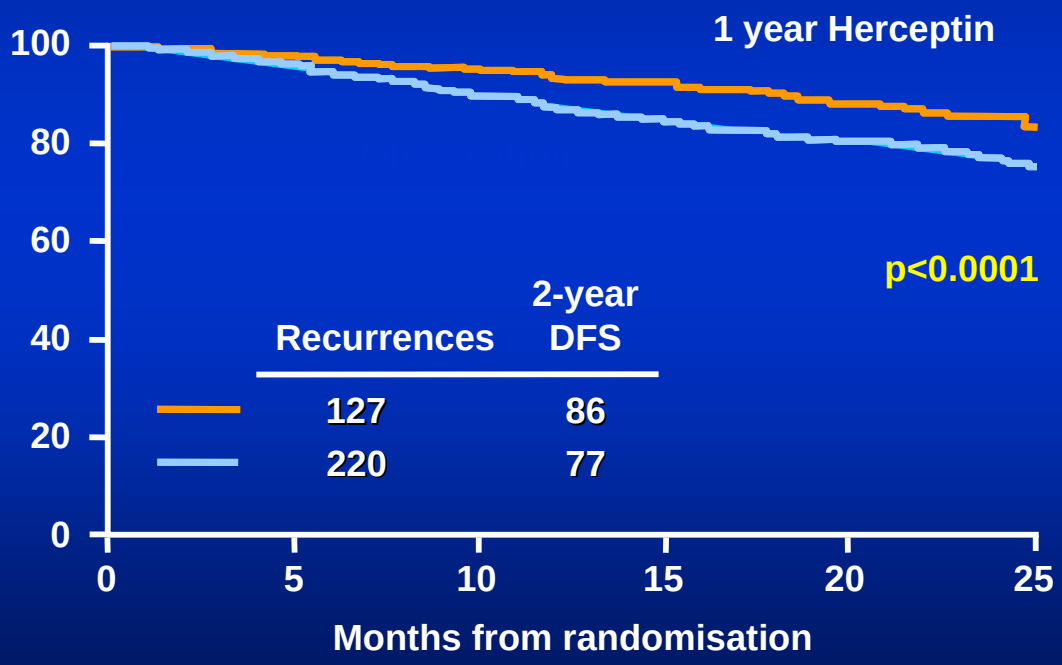
Molecular Targeting Unit, INT, Milan

OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH ADVANCED HER2-POSITIVE BREAST CANCER



Smith IE. Anticancer Drugs 2001;12:S3–10

HERCEPTIN REDUCES THE RISK OF RECURRENCE BY NEARLY HALF



Piccart et al 2005

CRYSTAL trial: Study design

Primary End point : PFS

EGFR-expressing metastatic CRC

R

Cetuximab + FOLFIRI

Cetuximab IV 400 mg/m^2 on day 1,
then 250 mg/m^2 weekly
+ irinotecan (180 mg/m^2)
+ 5-FU (400 mg/m^2 bolus +
2400 mg/m^2 as 46-hr
continuous infusion)
+ FA every 2 weeks

FOLFIRI

irinotecan (180 mg/m^2)
+ 5-FU 400 mg/m^2 bolus +
2400 mg/m^2 as 46-hr
continuous infusion)
+ FA every 2 weeks

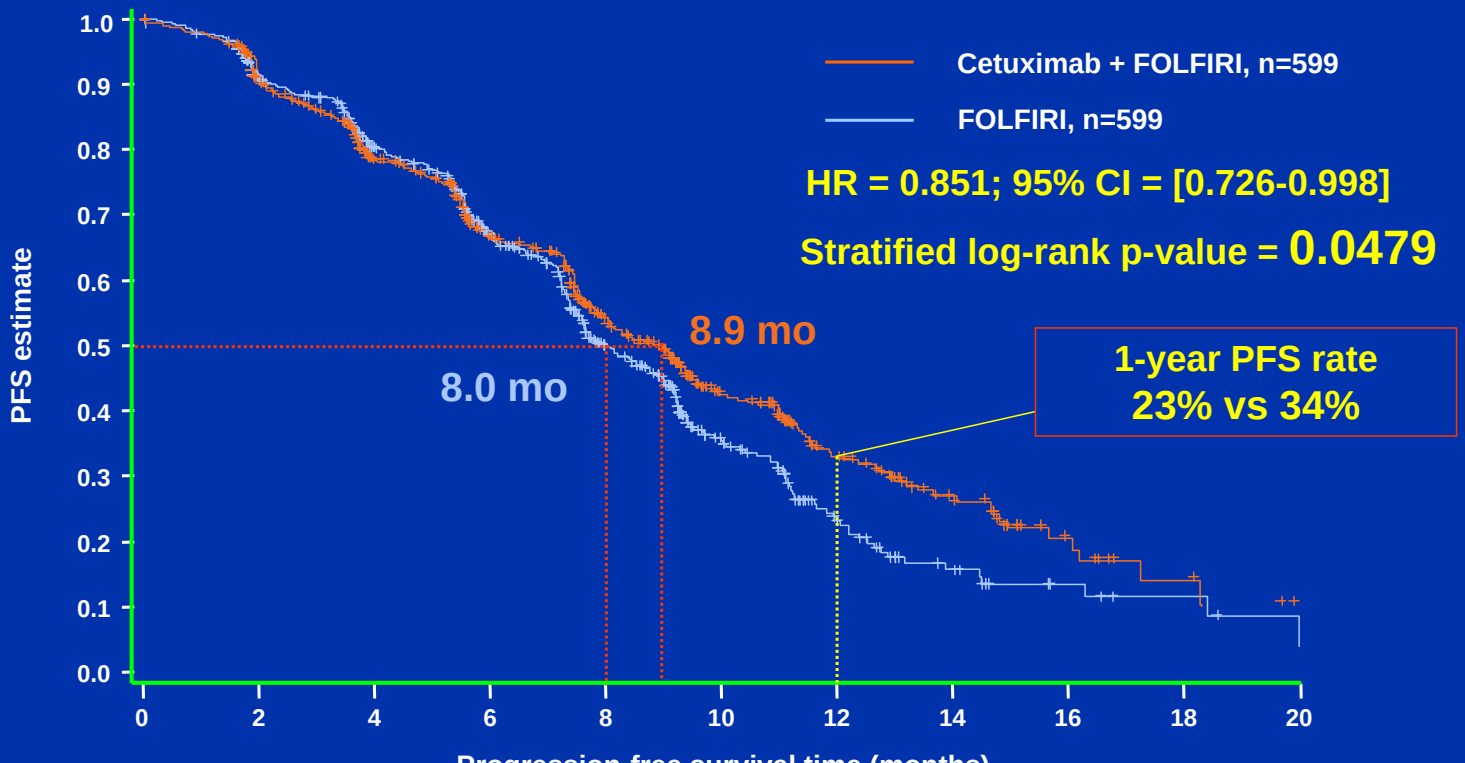
Stratification factors:

- Regions
- ECOG PS

Populations

- Randomized patients n=1217
- Safety population n=1202
- ITT population: n=1198

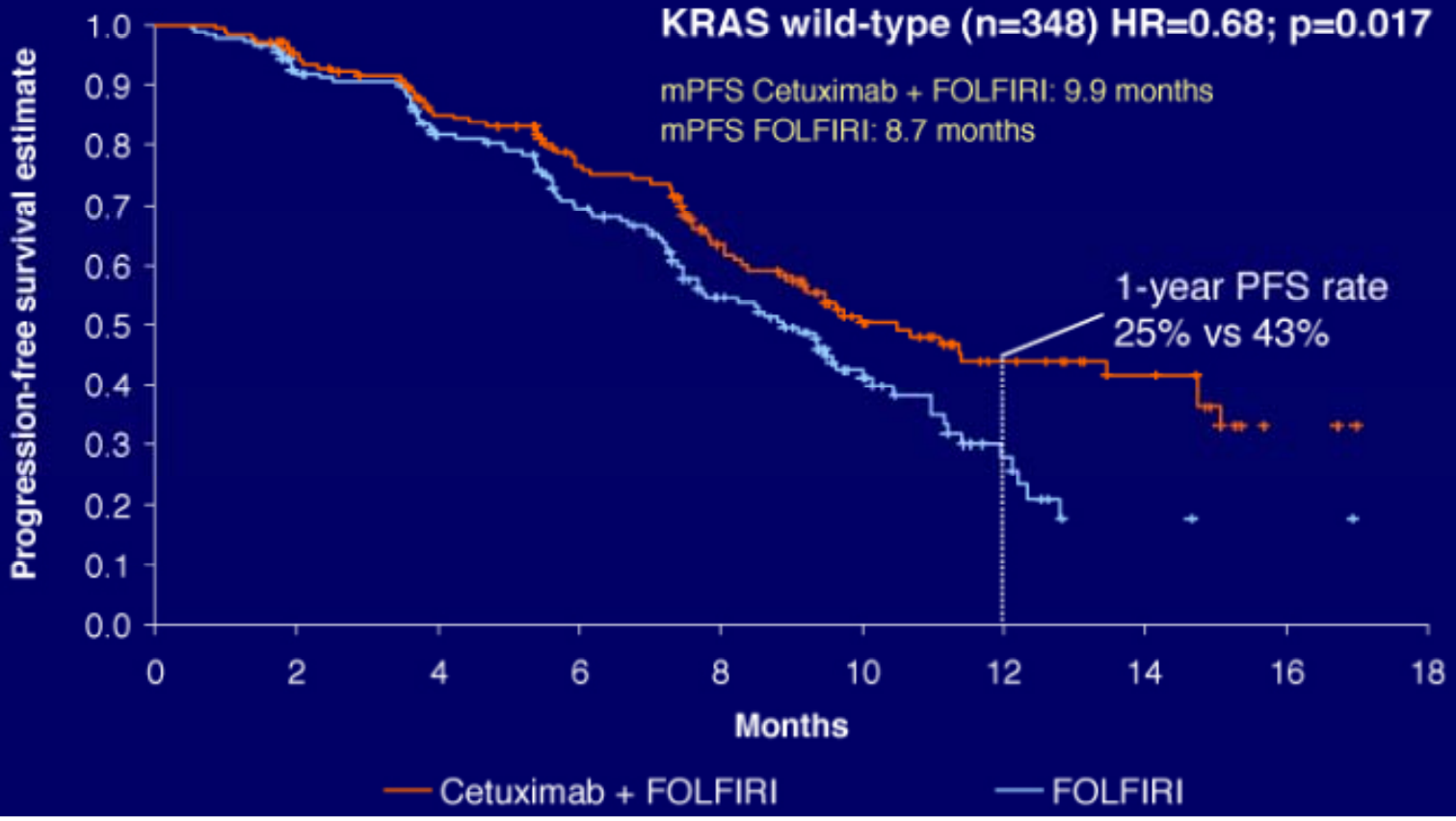
CRYSTAL trial: Primary endpoint PFS met ITT population independent review



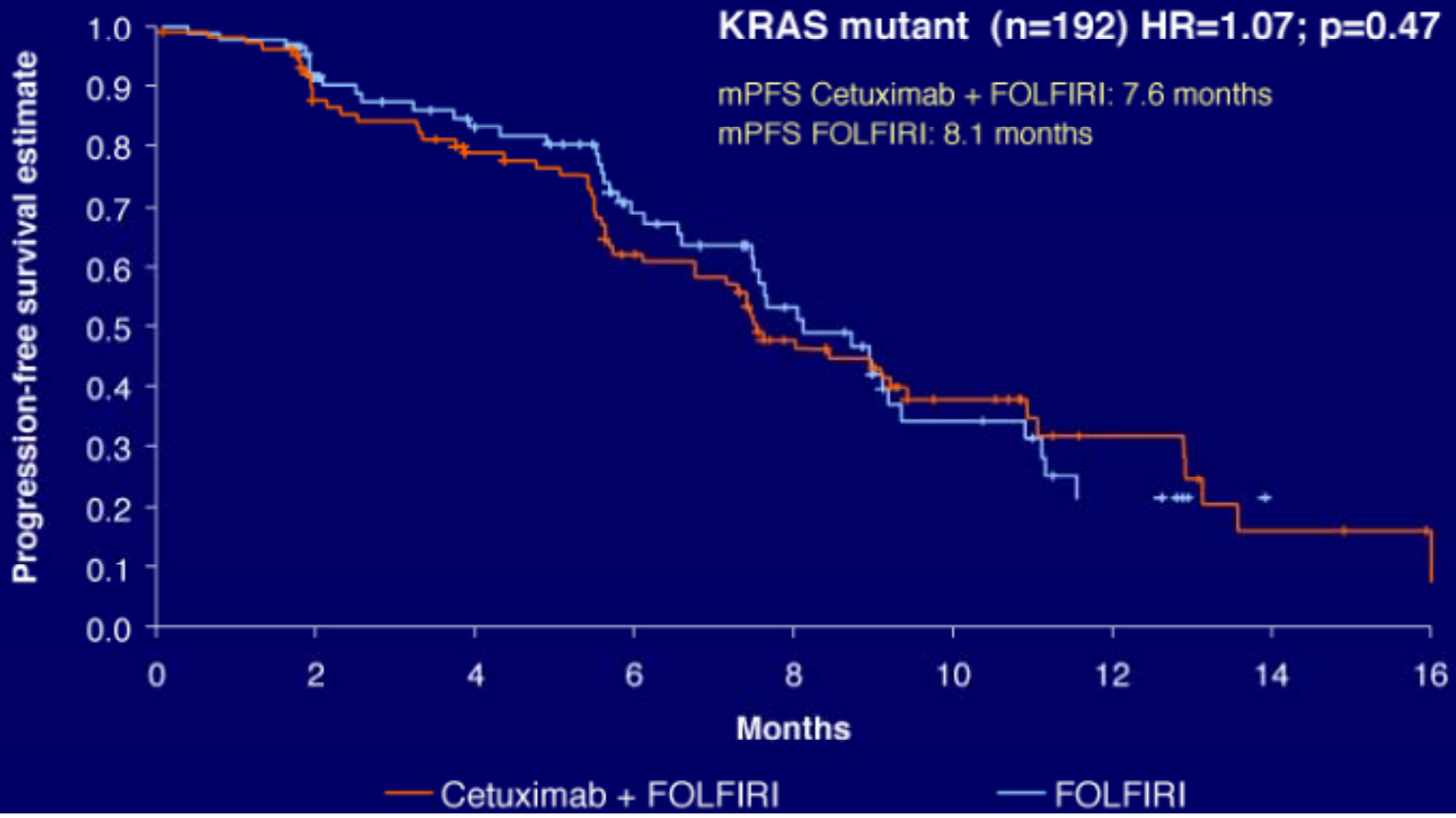
Subjects at risk

FOLFIRI alone	599	492	402	293	178	83	35	16	7	4	1
Cetuximab + FOLFIRI	599	499	392	298	196	103	58	29	12	5	1

Relating KRAS status to efficacy
Primary endpoint: PFS – KRAS wild-type



Relating KRAS status to efficacy
Primary endpoint: PFS – KRAS mutant



Era clinica della determinazione di fattori biomolecolari predittivi di risposta e prognostici

- TS
- C-erb2
- Microsatelliti
- Kras
- P-53
- EGFR
- Ecc…

Il laboratorio molecolare e la clinica?

Organizzazione delle strutture?

Risposta rapida ai quesiti emergenti?

Centralizzare in pochi lab?

I Farmaci:
Conoscerli Bene per Usarli Meglio

Il problema “costi”

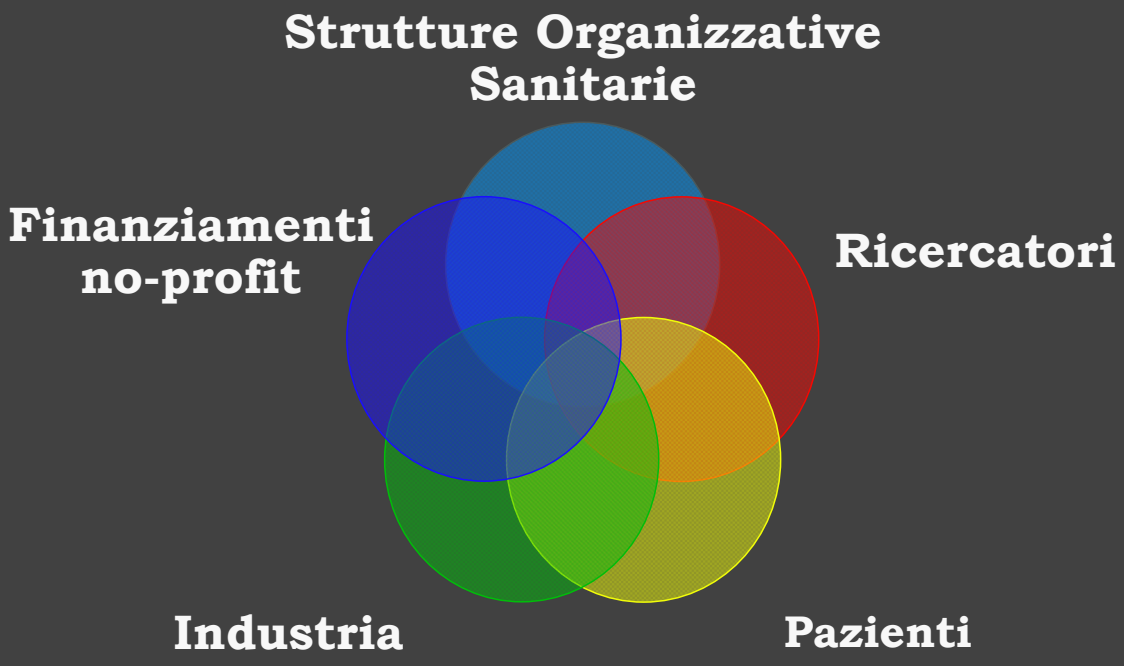




Iter per il miglioramento dell'outcome



I Farmaci:
Conoscerli Bene per Usarli Meglio





No-profit

Clinical researcher