



L'applicazione del Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica: una sfida e un'opportunità per tutto "il sistema della ricerca" nel nostro Paese

A cura del dott. **Carmino Pinto**
Presidente FICOG

Il Regolamento N. 536/2014 deliberato il 16 aprile 2014 dal Parlamento e dal Consiglio Europeo (UE) in merito alla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE, è entrato in vigore il 16 giugno 2014, ma la sua applicazione è stata poi subordinata all'attivazione del Portale unico e della Banca dati UE, che, come riportato nella Gazzetta Ufficiale (GU) UE del 31/07/2021, "hanno raggiunto la piena funzionalità e sono conformi alle specifiche funzionali di cui all'articolo 82, paragrafo 2, del regolamento (UE) n. 536/2014". Il Regolamento UE mette tutto il mondo della ricerca, dai ricercatori alle istituzioni competenti e al mondo dell'industria, di fronte ad uno scenario completamente rinnovato per il quale è indispensabile rimodulare e modernizzare il "sistema ricerca" sia a livello europeo che nei singoli Stati membri. Anche per l'Italia quindi il nuovo Regolamento rappresenta un'occasione da non perdere per il rilancio della ricerca ed è pertanto indispensabile procedere con cambiamenti normativi, strutturali e organizzativi. I

vantaggi sono numerosi con l'opportunità unica di dare un impulso a tutto il settore della ricerca e innovazione al fine di garantire una maggiore competitività a livello globale e permettere ai pazienti di accedere a nuove e innovative terapie in tempi più brevi.

Il Regolamento UE stabilisce alcuni principi fondamentali che riguardano la standardizzazione e l'uniformità nell'ambito della Comunità europea del fascicolo autorizzativo, la semplificazione amministrativa, la certezza dei tempi di valutazione e approvazione, la garanzia di qualità e del monitoraggio degli studi clinici e la necessità di partecipazione e informazione consapevole dei pazienti e associazioni di pazienti.

Come già riportato nel testo del Regolamento, pubblicato nella GU della UE del 27/05/2014, la precedente direttiva 2001/20/CE era finalizzata a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione, ma "l'esperienza ha dimostrato che l'obiettivo di un approccio armonizzato

alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche è stato raggiunto solo in parte, con conseguenti difficoltà, in particolare, nella conduzione di una sperimentazione clinica in diversi Stati membri". Lo sviluppo scientifico indica che in futuro le sperimentazioni cliniche saranno orientate verso popolazioni di pazienti più selezionate, come i sottogruppi identificati sulla base di informazioni genomiche. Per coinvolgere un numero sufficiente di pazienti in tali sperimentazioni cliniche può risultare necessaria la partecipazione di molti o di tutti gli Stati membri.

Pertanto, "il nuovo Regolamento al fine di semplificare le procedure di presentazione di un fascicolo di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, si propone di evitare la presentazione multipla di informazioni in gran parte identiche, sostituendola con la presentazione di un solo fascicolo di domanda a tutti gli Stati membri interessati mediante un Portale unico". Poiché le sperimentazioni cliniche realizzate in un solo Stato membro sono ugualmente importanti per la ricerca clinica europea, anche il fascicolo di domanda per simili sperimentazioni cliniche dovrà essere presentato tramite il Portale unico. Nel nostro Paese questa esigenza di semplificazione e armonizzazione nella predisposizione di adempimenti autorizzativi è stata riportata da molto tempo dall'intero mondo della ricerca ed è stato poi oggetto di attenzione a livello normativo come chiaramente espresso nella Legge N.3 dell'11 Gennaio 2018, che prevede la necessità di "semplificazione degli adempimenti meramente formali in ordine alla presentazione della domanda per il parere del Comitato Etico e alla conduzione e valutazione degli studi clinici".

La criticità dei tempi di valutazione



e approvazione degli studi clinici viene affrontata nel nuovo Regolamento UE, che prevede che i termini per la valutazione di un fascicolo di domanda di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche dovranno essere sufficienti da consentirne la valutazione garantendo nel contempo un rapido accesso a nuovi trattamenti innovativi, e questo “per consentire che l’UE rimanga attrattiva come luogo di conduzione di sperimentazioni cliniche”. In tale contesto, come riportato nella GU della UE del 27/05/2014, la direttiva 2001/20/CE ha introdotto il concetto di “autorizzazione tacita”, che “andrebbe mantenuto per assicurare il rispetto dei termini”. Inoltre qualora insorga una crisi in tema di salute pubblica, come avvenuto per la pandemia da SAS-Cov-2, gli Stati membri avrebbero così la possibilità di valutare e autorizzare rapidamente una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica, senza stabilire termini minimi per l’approvazione.

A ciascun Stato membro interessato viene “lasciata la facoltà di identificare quali siano l’organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e di organizzare la partecipazione dei comitati etici entro i termini definiti per l’autorizzazione a detta sperimentazione clinica”. In sede di determinazione dell’organismo o degli organismi appropriati gli Stati membri dovrebbero sempre assicurare la partecipazione alla presenza delle competenze necessarie e la disponibilità di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti. In base agli orientamenti internazionali la valutazione dovrebbe essere tuttavia effettuata congiuntamente da “un numero ragionevole di persone collettivamente in possesso delle qualifiche e dell’esperienza necessarie. Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento”.

Al fine di sfruttare al massimo il

contributo di promotori non commerciali e incentivare ulteriormente le loro ricerche, senza tuttavia compromettere la qualità delle sperimentazioni cliniche, l’UE con il nuovo Regolamento sollecita fortemente gli Stati membri “ad adottare apposite misure per incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali”.

Nel nostro Paese, per stabilire i principi ed i criteri direttivi per l’adeguamento normativo richiesto dal Regolamento N. 536/2014 è stata emanata la Legge N.3/2018 che ha conferito delega al Governo ad adottare uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. In particolare, il DL 52 del 14/05/2019 “Attuazione della delega per il riassetto e la riforma in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano” ha individuati gli adempimenti in quest’ambito. Sono state così definite diverse aree per le quali è richiesto un intervento normativo e quindi organizzativo/strutturale tempestivo al fine di garantire il necessario coordinamento con il Regolamento UE, quali:

- l’individuazione dei requisiti per i centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche tutte le fasi della ricerca clinica (fasi I-IV);
- lo sviluppo e l’individuazione dei centri per le fasi I e la loro distribuzione più omogenea sul territorio nazionale;
- l’implementazione della ricerca per le malattie rare;
- la semplificazione delle procedure per l’utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche;
- la riorganizzazione e riduzione del numero dei comitati etici territoriali e il loro monitoraggio in merito alla performance di attività;
- la semplificazione, armonizzazione e velocizzazione delle procedure amministrative per gli studi clinici a livello dei centri sperimentali e dei comitati etici;

- l’armonizzazione della documentazione concernente gli studi clinici tramite modelli predefiniti e disponibili dell’Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica, e la realizzazione di un sistema di interscambio della stessa modulistica standard (contratto unico nazionale, moduli conflitto d’interesse, consenso informato, moduli di fattibilità locale, ecc.) per rendere attuabile un parere unico nazionale, del resto, come prevede il nuovo Regolamento UE;
- l’applicazione di linee di indirizzo nazionali per la formulazione raccolta del consenso informato del paziente;
- l’identificazione, la formazione e la strutturazione del personale di supporto per la ricerca con la definizione normativa dei profili professionali specifici richiesti per la gestione dei dati ed il coordinamento degli studi;
- il potenziamento delle infrastrutture digitali a supporto della ricerca;
- l’implementazione del Centro Nazionale di Coordinamento (costituito con Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018 e già operante) con il coinvolgimento attivo di tutte le istituzioni e gli stakeholders interessati;
- la standardizzazione e la semplificazione degli atti relativi a trasparenza, conflitti di interesse, indipendenza della ricerca;
- la possibilità di cessione a fini registri dei dati e dei risultati degli studi ottenuti da sperimentazioni senza scopo di lucro, anche a bassa intensità di intervento;
- la riformulazione e la razionalizzazione dell’apparato sanzionatorio per la violazione delle norme vigenti.

Tutti queste aree del “sistema ricerca”, che restano attualmente ancora fortemente critiche, richiedono una rapida e tecnicamente adeguata attuazione del DL52 che dovrebbe tradursi in un veloce e strutturato intervento al fine di rendere possibile l’adeguamento anche del nostro Paese al nuovo Regolamento, come richiesto dalla UE, a partire dai primi mesi del 2022.

Impatto della ricerca nel sistema pubblico: risorse e innovazione

A cura del dott. **Sergio Scaccabarozzi**
*Gestione operativa della ricerca,
Fondazione IRCCS San Matteo di Pavia*

Dopo anni di attese, discussioni, convegni, siamo forse arrivati ad uno snodo cruciale per la ricerca clinica nel nostro paese: l'entrata in vigore del regolamento europeo sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano.

Le aspettative intorno a questo momento sono alte, soprattutto da parte degli addetti ai lavori, medici ricercatori, personale dello staff degli studi clinici quali studi coordinator/data manager, infermieri di ricerca, oltre che del mondo dell'industria farmaceutica. Il regolamento europeo è nato con lo scopo di rendere competitiva attrattiva la ricerca clinica in Europa. Se da un lato standardizzare e in qualche modo semplificare gli aspetti amministrativi ha una valenza positiva, i tempi lunghi di gestazione, la veloce evoluzione degli aspetti metodologici e scientifici della ricerca, la complessità dell'Europa, i cui 28, ora 27 paesi, spesso rivendicano le proprie peculiarità, fanno in modo che tale regolamento sia già in parte superato nel momento stesso della sua applicazione. Per quanto riguarda l'Italia, i ritardi nell'emanazione dei decreti attuativi nel nostro paese, attesi ormai da circa 4 anni, al momento dell'entrata in vigore del regolamento su tutto il territorio Europeo, Italia compresa, non fanno altro che aggiungere confusione in un contesto già delicato e debole per vari aspetti.

La mancata consapevolezza che quello della ricerca clinica, sui farmaci, ma anche sui dispositivi e test diagnostici, questi ultimi oggetto oltre ai farmaci di recenti regolamenti europei, deve essere considerato un elemento prioritario nell'agenda politica, è un

rischio per il nostro paese, non solo per l'impossibilità di cogliere nuove opportunità, ma anche per il rischio di compromettere quanto finora acquisito a livello internazionale.

Cerchiamo quindi di analizzare perché la ricerca clinica è importante nel sistema pubblico del nostro paese, anche se dividere l'impatto sul settore pubblico e privato rischia di essere un approccio semplificativo date gli ovvi collegamenti tra i due settori.

Nel 2018 è stato pubblicato un modello per la valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN¹. Altems (alta scuola di economia e management dei sistemi sanitari) ha creato nel 2020 il laboratorio sul management delle sperimentazioni cliniche, che vede la partecipazione delle principali aziende farmaceutiche in termini di attività di ricerca clinica nel nostro paese, di rappresentanti della ricerca indipendente, oltre che delle istituzioni, e associazioni di categoria. Il rapporto pubblicato nell'aprile 2021 ha confermato su un'ampia casistica il modello². Sulla base di una stima di Farmindustria di un finanziamento da parte delle aziende farmaceutiche per la ricerca sponsorizzata di circa 700 milioni all'anno, e considerando il valore del farmaco fornito che secondo il modello è superiore a quanto viene pagato ai vari ospedali, con un effetto moltiplicatore superiore a 2, si può stimare che il risparmio per il sistema sanitario nazionale sia superiore a 1,5 miliardi di euro all'anno. Se da un lato questo concetto è passato ormai a tutti i livelli, ci si può chiedere come mai questo non è stato in grado fino-

ra di fare entrare nell'agenda politica l'importanza della ricerca clinica. Forse la difficoltà nel rendere visibili nei bilanci degli ospedali e delle regioni queste cifre, dà la falsa percezione che questo sia un dato consolidato, e che i miglioramenti normativi, in termini di nuove regole e semplificazione, possano portare solo ad un vantaggio aggiuntivo. In realtà la grande e crescente competizione a livello internazionale, per questi investimenti, rischia di portare ad una riduzione delle cifre sopra riportate. In termini pratici quale potrebbe essere l'impatto di una perdita di competitività? Consideriamo la regione Lombardia che esprime circa il 40% dei pareri unici del nostro paese, stimando una quota di attività di ricerca clinica pari al 40% del paese, questo si traduce in un impatto di 600 milioni all'anno risparmiati grazie alla ricerca clinica. Una perdita di competitività dell'Italia del 10% si traduce nella necessità per la regione di reperire 60 milioni di euro all'anno aggiuntivi per finanziare la normale assistenza. La perdita del 10% si può oltretutto considerare ottimistica in relazione alla crescente competitività internazionale.

In Italia un quarto circa delle sperimentazioni (circa 160 all'anno) si configurano come "no-profit". Il valore della ricerca indipendente (no-profit) nel nostro paese è stato ampiamente trattato in un libro bianco del 2019 di Fondazione Roche e Fondazione Fadoi a cura di Gualberto Gussoni³. Le grandi competenze cliniche e scientifiche dei gruppi accademici, delle società scientifiche, dei gruppi cooperatori che conducono queste sperimentazioni e svolgono an-



che il ruolo di sponsor rappresentano un asset importante per il nostro paese. Tale tipologia di studi è sottofinanziata dal sistema pubblico e frequentemente è in parte sostenuta da finanziamenti non finalizzati da aziende farmaceutiche che spesso forniscono gratuitamente anche il farmaco qualora non sia già registrato per l'indicazione in studio. Se da un lato questi finanziamenti si aggiungono a quelli precedentemente menzionati, e quindi rappresentano un vantaggio per il paese, la mancanza di un quadro normativo adeguato, rende al momento impossibile che i risultati di tali ricerche possano avere una valenza commerciale. In altre parole, il valore aggiunto portato dalla ricerca indipendente, non è riuscito finora a trovare una valorizzazione economica, utile ad autofinanziare future ricerche, ma anche a fornire ai pazienti delle alternative terapeutiche che possono scaturire dalle ricerche stesse. L'impatto del regolamento Europeo sulla ricerca indipendente e le potenzialità della ricerca collaborativa per le strutture pubbliche che svolgono ricerca clinica, è stato brillantemente trattato di recente in un capitolo del libro bianco sul rapporto pubblico privato sulla ricerca biomedica a cui si rimanda⁴.

Un aspetto finora un pò trascurato è quello dei dispositivi medici e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, oggetto di rispettivi regolamenti europei. Tali regolamenti rendono necessario che i dispositivi siano oggetto di una valutazione clinica prima e successivamente alla immissione in commercio. Tale settore è importante per vari motivi: sempre più spesso ci si trova ad avere studi clinici con farmaci in cui vengono anche utilizzati dispositivi, il settore alla pari dei farmaci esprime un altissimo livello di innovazione, rappresenta un asset importante da un punto di vista economico per il paese. Basta osservare alcuni numeri per un'ulteriore giustificazione della necessità di attenzione da parte delle istituzioni sugli aspetti normativi per la ricerca in tale settore, che si intrecciano con quelli della ricerca sui farmaci.

In Italia ci sono circa 4.000 aziende operanti in questo settore, con un fatturato che supera i 16 miliardi di euro all'anno, con oltre 75.000 addetti, e con oltre 5 miliardi di export, e con aree di eccellenza nel nostro paese riconosciute a livello internazionale. La necessità di indagini cliniche pre e post market sui dispositivi si intreccia inevitabilmente con la ricerca clinica sui farmaci. Occorre una valutazione dell'autorità regolatoria, una valutazione del comitato etico, la necessità di risorse formate nelle strutture ospedaliere che conducono queste indagini. Purtroppo, al momento, i percorsi normativi non si parlano a tutti i livelli in modo adeguato, accrescendo il livello di complessità e confusione.

È difficile valutare l'impatto occupazionale del mondo della ricerca clinica. Si può stimare comunque il numero di addetti con alta qualificazione a qualche decina di migliaia nel mondo delle aziende farmaceutiche e delle CRO, senza trascurare l'indotto che questo genera. Ancor più difficile stimare l'impatto sulle strutture di ricerca che negli ospedali rendono possibile la ricerca sponsorizzata dalle aziende e ancor più la ricerca indipendente. La creazione e la gestione di unità di ricerca clinica (Clinical trial center/clinical research unit) nei nostri ospedali e centri di ricerca, invece di essere sostenuta, è spesso ostacolata da diversi fattori: la mancanza di un inquadramento delle figure professionali (data manager/study coordinator, infermieri di ricerca, statistici, data scientist, etc...), la precarietà delle posizioni, gli aspetti retributivi non competitivi con il mondo privato.

Sulla base di queste considerazioni risulta difficile pensare ad un livello di competitività accettabile del nostro paese rispetto ai nostri concorrenti a livello europeo e internazionale, senza una profonda riflessione che deve venire dal nostro mondo politico, che deve prendere consapevolezza, definire un piano d'azione e degli attori con responsabilità chiare e definite. Teniamo conto che queste considerazioni si applicano anche a investimenti in ricerca e sanità che potrebbero derivare dal PNRR. Sarebbe un vero peccato avere fondi e non poterli utilizzare per mancanza di percorsi normativi chiari e di figure chiave che dovrebbero portare avanti i progetti.

Gli aspetti legati ai benefici della ricerca clinica sull'assistenza ed i benefici per i pazienti sono ovvi, quasi scontati, e ampiamente riconosciuti da anni.

Tirando le conclusioni potremmo affermare che le risorse economiche per condurre ricerche ci potrebbero essere, le competenze ci potrebbero essere, i ritorni in termini di innovazione ed economici ci potrebbero essere. Affinché tutto questo diventi realtà e crei finalmente un circolo virtuoso, di cui tutti si gioverebbero, i pazienti in primo luogo, occorre un cambiamento culturale da parte di tutti gli attori, che lascino da parte aspetti ideologici o puramente formali. È importante nella classe politica la consapevolezza della necessità e urgenza, ma soprattutto la volontà di guidare una svolta in un settore chiave per il paese, che è quello della tutela della salute, e che vede tutti come cittadini e potenziali pazienti i beneficiari finali.

Bibliografia

1. Cicchetti A, Adesso D, Leone FE, Amato A, Angerame L, D'Aversa A, et al. *Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN*. Edra, Milano, 2018.
2. Angerame L, Cicchetti A, Di Paolo MG, Pluchino G, *Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia- Report 2020*. KOS Editrice, 2021
3. Gussoni G. *Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia*. Edra, Milano, 2019
4. Manfellotto D, Pinto C, Remuzzi G, Damato A, Mancino A, Vignetti M. *Le sfide del Regolamento Europeo per la sperimentazione clinica: ricerca profit, no profit e collaborativa. La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato*. Edra, Milano, 2021

Lo studio LIBIMAB

Titolo dello studio	LIBIMAB
Numero Eudract	2020-005078-82
Gruppo cooperativo	Istituzione: Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia
Numero centri partecipanti	93
Figura del disegno dello studio	Studio di fase III in pazienti con tumore del colon-retto metastatico, RAS/BRAF wild type sul tessuto tumorale e RAS mutato su biopsia liquida con l'obiettivo di confrontare una terapia di prima linea con schema FOLFIRI in associazione a cetuximab o bevacizumab
Criteri di Inclusione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consenso informato scritto. 2. Età superiore a 18 anni. 3. Diagnosi di tumore del colon-retto confermata istologicamente RAS/BRAF wild-type (metastasi primaria e/o correlata). 4. Tumore del colon-retto metastatico non candidabile alla chirurgia e non trattato in precedenza con chemioterapia per malattia metastatica. 5. Pazienti con tumore del colon-retto sinistro. 6. Pazienti candidabili a una chemioterapia di prima linea. 7. Aspettativa di vita > 3 mesi. 8. Presenza di almeno una lesione misurabile in accordo ai criteri RECIST (Solid Tumors) versione 1.1 9. ECOG Performance status ≤ 2 10. Pazienti con adeguate funzionalità del midollo osseo, epatiche e renali valutate prima di iniziare il trattamento in studio 11. Se lo stato dell'enzima diidropirimidina-deidrogenasi (DPYD) è noto, deve essere wild type. Nessuna restrizione viene applicata se lo stato DPYD è non noto. 12. Le donne potenzialmente fertili devono avere un test di gravidanza negativo entro 24 ore prima dell'inizio del trattamento in studio. Per questa sperimentazione, sono definite potenzialmente fertili tutte le donne dopo la pubertà, a meno che non siano in postmenopausa per almeno 12 mesi, chirurgicamente sterili o siano sessualmente inattive. 13. I pazienti e i loro partner devono essere disposti ad evitare una gravidanza durante lo studio e fino a 5 mesi per WOCBP (Women of Childbearing Potential) o fino a 7 mesi per i soggetti maschi con partner WOCBP dopo l'ultimo trattamento in studio. I pazienti maschi con partner femminili potenzialmente fertili e pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili devono, pertanto, essere disposti a utilizzare un metodo contraccettivo adeguato e approvato dallo sperimentatore (misure contraccettive o contraccezione orale).
Numero di pazienti previsti	869 pazienti con RAS wild type su tessuto da screenare e 285 pazienti per l'arruolamento.
Obiettivi primari	L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare se in pazienti con mCRC RAS mutato su biopsia liquida e RAS WT su tessuto una terapia di prima linea con schema FOLFIRI in associazione a bevacizumab sia superiore rispetto alla stessa terapia di prima linea con schema FOLFIRI in associazione a cetuximab, in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS).
Obiettivi secondari	<p>Gli obiettivi secondari sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> – valutare se l'associazione bevacizumab e chemioterapia sia superiore all'associazione chemioterapia e cetuximab in termini di sopravvivenza complessiva (OS) – valutare se l'associazione bevacizumab e chemioterapia sia superiore all'associazione chemioterapia e cetuximab sia superiore in termini di tasso di risposte obiettive (ORR) – descrivere la prevalenza della mutazione di RAS valutata su biopsia liquida in una popolazione mCRC RAS WT su tessuto tumorale – descrivere la safety dei due bracci di trattamento. Gli eventi avversi (AE) saranno descritti utilizzando termini MedDRA (versione 20.0) e classificati secondo l'NCI-CTCAE versione 5.0 – descrivere la compliance dei due bracci di trattamento
Inizio dello studio	12/07/2021
Numero pazienti attualmente reclutati	14 pazienti sono stati screenati e di questi 1 paziente è risultato RAS mutato.

CAPRI 2 GOIM study

Titolo dello studio

CAPRI 2 GOIM study: investigate the efficacy and safety of a biomarker driven cetuximab-based treatment regimen over 3 treatment lines in mCRC patients with RAS/BRAF wt tumors at start of first line.

Numero Eudract

2020-003008-15

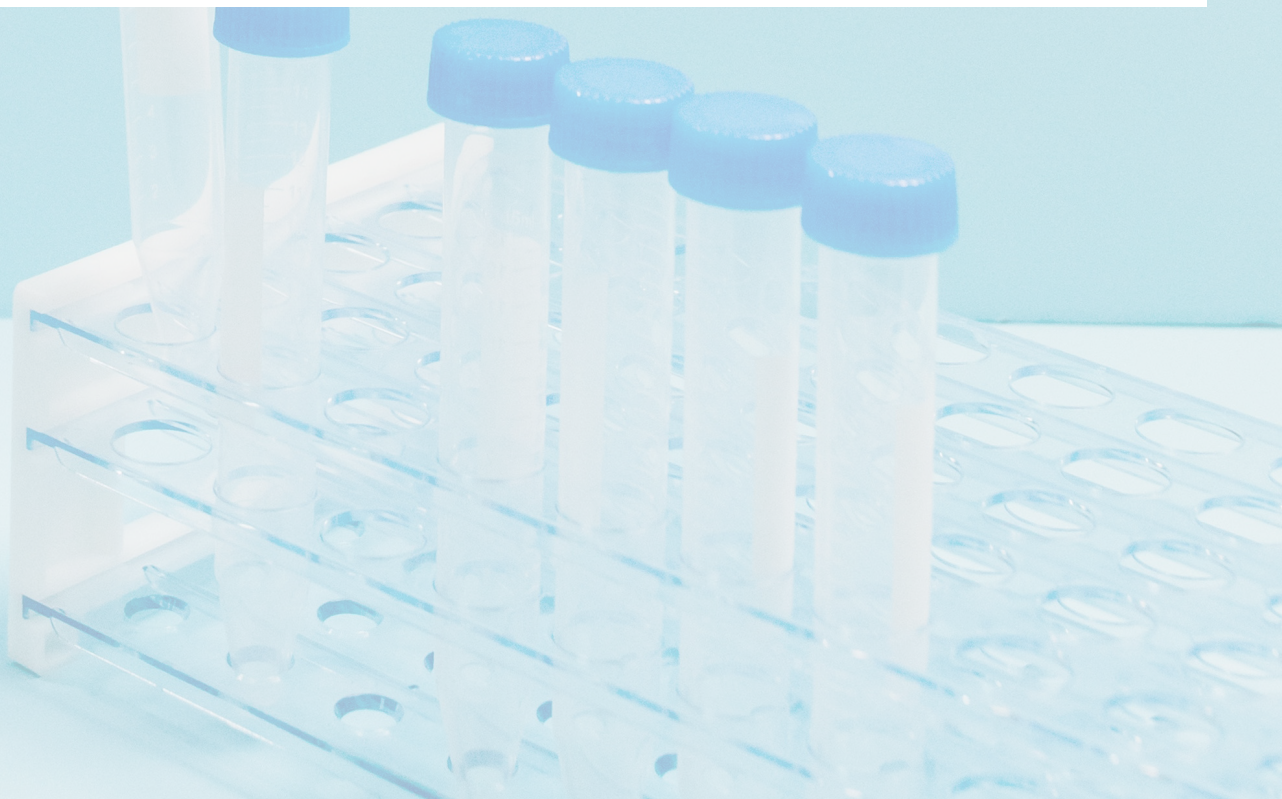
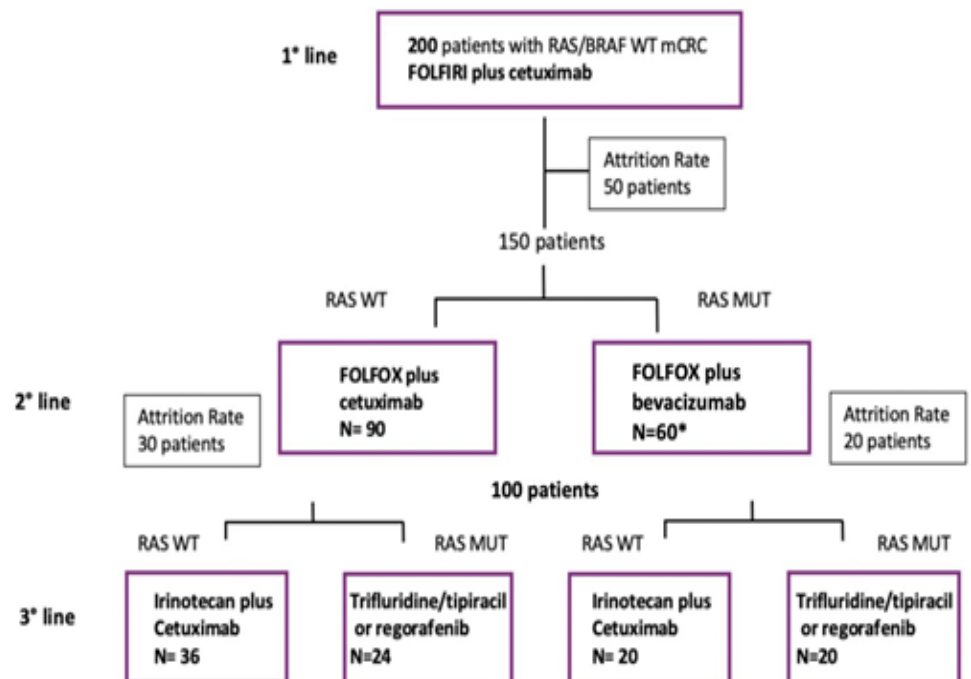
Gruppo cooperativo

GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale)

Numero centri partecipanti

25

Figura del disegno dello studio



Criteria di inclusione

Patients eligible for inclusion in this study have to meet all of the following criteria at the start of first line treatment:

1. Histologically proven diagnosis of colorectal adenocarcinoma
2. Diagnosis of metastatic disease
3. RAS and BRAF wild-type status of FFPE analysis of primary colorectal cancer and/or related metastasis
4. Measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST criteria, vers.1.1)
5. Male or female patients ≥ 18 years of age
6. ECOG Performance Status 0,1
7. Adequate bone marrow, liver and renal function assessed within 14 days before starting study treatment as defined by the following parameters:

Bone marrow:

- Absolute Neutrophil Count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
- Hemoglobin (Hgb) ≥ 9 g/dL
- Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$

Liver function:

- Serum total bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN) Aspartate aminotransferase (AST) (serum glutamic oxaloacetic transaminase [SGOT]) and ALT (SGPT) ≤ 2.5 x ULN, except in patients with tumor involvement of the liver who must have AST and ALT ≤ 5 x ULN

Renal function:

- Serum creatinine ≤ 1.5 x ULN or 24-hour clearance ≥ 50 mL/min

8. If female and of childbearing potential, have a negative result on a pregnancy test performed a maximum of 7 days before initiation of study treatment
9. If female and of childbearing potential, or if male, agreement to use adequate contraception (e.g., abstinence, intrauterine device, oral contraceptive, or double-barrier method), during the study and until at least 3 months after last dose of study treatment administration, based on the judgment of the Investigator or a designated associate
10. Signed informed consent obtained before screening.

Numero di pazienti previsti

200 patients

Obiettivi primari

To investigate the efficacy and safety of a biomarker-driven cetuximab-based treatment regimen over 3 treatment lines in patients with RAS/BRAF wild type (WT) mCRC at start of first line therapy.

Obiettivi secondari

To assess the efficacy of a biomarker-driven cetuximab-based treatment regimen over 3 treatment lines in patients with RAS/BRAF WT mCRC at start of first line, based on additional measures according to secondary endpoints:

- Progression free survival (PFS) for each line
- Overall survival (OS)
- Safety profile
- Quality of life (QoL)

Molecular profiles of tumor tissue and liquid biopsy samples (somatic mutations identified in tumor tissue by next generation sequencing) and surrogate markers of treatment activity (changes in molecular profile of liquid biopsies). Analysis of the composition of gut microbiome and the influence on treatment outcome and tolerability.

Inizio dello studio (se già in corso)

May 2021: authorization y AIFA and CEC.
19th July 2021: first patient enrolled.

Numero pazienti attualmente reclutati (per gli studi già in corso)

25 patients

Lo studio RATIONAL

Titolo dello studio	Registro Nazionale Delle Mutazioni “Actionable” – Studio RATIONAL
Numero Eudract	–
Gruppo cooperativo	Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
Numero centri partecipanti	60
Figura del disegno dello studio	Osservazionale, non interventistico, multicentrico
Criteri di inclusione	<p>Criteri di inclusione comuni ai percorsi A, B e C</p> <ul style="list-style-type: none"> – Età >18 anni – Diagnosi di neoplasia solida maligna, in stadio avanzato – Consenso informato alla registrazione dei dati e ai fini della privacy – Aspettativa di vita ≥ 6 mesi – ECOG performance status ≤ 2 <p>Criteri ulteriori di inclusione percorso A</p> <ul style="list-style-type: none"> – Disponibilità del risultato dell’analisi ad ampio spettro di alterazioni genetiche effettuata con metodiche di NGS su campioni biologici (tessuto neoplastico; campioni citologici; DNA tumorale circolante) <p>Criteri ulteriori di inclusione Percorsi B e C</p> <p>Uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pazienti con diagnosi di NSCLC non squamoso, non pretrattato; – Pazienti con neoplasie delle vie biliari, pancreas, esofago, stomaco, timo, SNC, rinofaringe, ghiandole salivari, endometrio e urotelio; – Pazienti con qualsiasi patologia (compreso NSCLC) che siano in progressione di malattia dopo trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. Per questi pazienti è necessaria la disponibilità di un campione biologico post-trattamento; – Pazienti con tumore primitivo ignoto (CUP); – Pazienti giovani (<40 anni) o pazienti che hanno esaurito le linee standard di terapia, con qualsiasi neoplasia in stadio avanzato/metastatico che, a giudizio dello sperimentatore, possano beneficiare di una caratterizzazione genetico-molecolare ad ampio spettro finalizzata ad un intervento con terapie a bersaglio molecolare; – Disponibilità di materiale biologico per la esecuzione del test; – Consenso informato finalizzato all’esecuzione del test. <p>Sono esclusi pazienti che abbiano già ricevuto analisi con NGS o con altre metodiche di high throughput nella stessa fase di malattia.</p>
Numero di pazienti previsti	Circa 1000
Obiettivi primari	Descrizione della frequenza di mutazioni actionable nell’ambito di quei pazienti che ricevano una caratterizzazione genetico-molecolare con metodiche di high throughput.
Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> – Valutare la correlazione tra alterazioni genetiche e caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti arruolati (sesso, età, variante istologica, sede ed estensione della neoplasia, comorbidità, familiarità per neoplasie). – Descrivere, ove possibile, la eventuale variazione del profilo molecolare per i pazienti che sono sottoposti ad analisi di screening genetico in diverse fasi della malattia. – Registrare in maniera retrospettiva i dati clinici di efficacia e tossicità quando viene intrapresa una terapia target sulla base delle alterazioni molecolari rilevate.
Inizio dello studio	15/10/2018
Numero pazienti attualmente reclutati (per gli studi già in corso)	1046

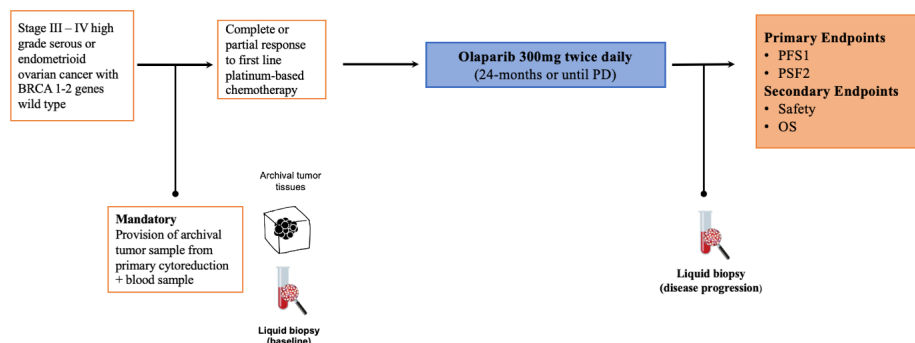
Lo studio Mito 35 A

MITO35a prevede un importante obiettivo traslazionale, volto a validare un test accademico HRD. La validità del test elaborato sarà testata comparandolo con il test Myriad MyChoice disponibile.

Grazie alle diverse abilità maturate nei laboratori del gruppo MITO, cinque diverse istituzioni [Centro Ricerche Oncologiche (CRO) Aviano, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Università Federico II, Istituto Nazionale Tumori di Milano, e Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale di Napoli] collaboreranno alla pianificazione del progetto traslazionale.

Titolo dello studio	MITO 35a: studio multicentrico, prospettico, a singolo braccio, di Olaparib come terapia di mantenimento in pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico, primitivo peritoneale o delle tube di Falloppio, BRCA 1 / 2 wild type.
Numero Eudract	2021-000244-21
Gruppo cooperativo	MITO
Numero centri partecipanti	44 centri italiani MITO hanno presentato richiesta di adesione allo studio

Figura del disegno dello studio



Criteri di inclusione

Lo studio arruolerà pazienti BRCA 1 / 2 wild type, con diagnosi di carcinoma ovarico avanzato (stadio FIGO III e IV) e ad istotipo sieroso o endometrioido di alto grado, che abbiano avuto una risposta completa o parziale al trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino. Saranno considerate eleggibili pazienti con ECOG PS 0 o 1, con almeno 16 settimane di aspettativa di vita e che abbiano ricevuto l'ultima dose di chemioterapia non oltre le 8 settimane precedenti.

Per l'arruolamento sarà mandatoria la disponibilità del blocchetto paraffinato (ottenuto alla prima chirurgia [tessuto tumorale chemo-naive]), necessaria per l'obiettivo traslazionale dello studio.

Sono esclusi gli istotipi mucinosi, a cellule chiare, i tumori mulleriani misti maligni/ carcinosarcoma, i tumori non epiteliali ed i tumori a basso potenziale di malignità.

Inoltre, pazienti che abbiano ricevuto terapia biologica in prima linea di trattamento, incluso il Bevacizumab, non potranno essere arruolate.

Numero di pazienti previsti Circa 200 pazienti

Obiettivi primari

- Valutare l'efficacia in termini di PFS di Olaparib quando somministrato come terapia di mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea, nelle pazienti BRCA 1 / 2 wild type;
- valutare il ruolo prognostico di determinate caratteristiche cliniche e biologiche e di biomarcatori tumorali in questo setting di pazienti in termini di PFS.

Obiettivi secondari

- Valutare la sicurezza di Olaparib;
- valutare l'efficacia di Olaparib in termini PFS2;
- valutare l'efficacia di Olaparib in termini di OS;
- valutare il ruolo prognostico di determinate caratteristiche cliniche e biologiche e di biomarcatori tumorali in termini di OS.

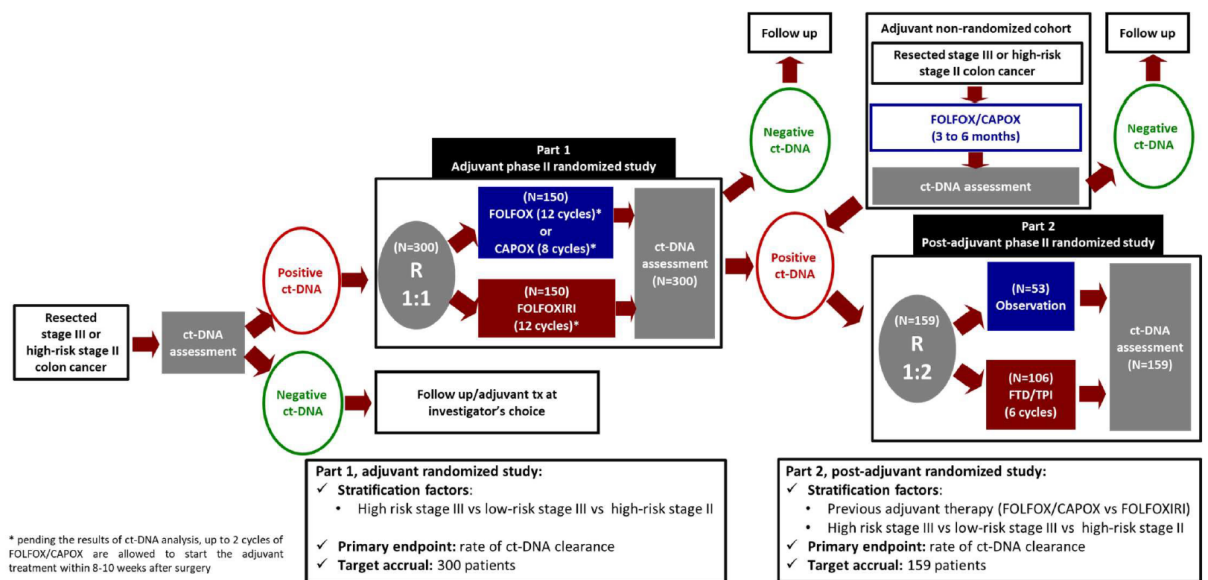
Numero pazienti attualmente reclutati

Appena partito. 1 paziente arruolata (al momento dell'invio di questo format)

Lo studio ERASE-CRC

Titolo dello Studio	Impiegare il dna tumorale circolante per intensificare il trattamento post-operatorio dei pazienti con carcinoma del colon operati in stadio iii o ii ad alto rischio con folfoxiri adiuvante e/o trifluridina/ tipiracile postadiuvante
Numero Eudract	2021-002169-16
Gruppo cooperativo	Fondazione GONO, con la partecipazione di GOIM e GISCAD
Numero centri partecipanti	50

Figura del disegno dello studio



Criteri di inclusione

Parte 1, fase adiuvante

- Consenso informato scritto alle procedure dello studio;
- Età compresa fra 18 e 70 anni con ECOG-PS≤1 o fra 71 e 75 anni con ECOG-PS=0;
- Diagnosi istologica di adenocarcinoma del colon, compreso il retto intraperitoneale, in stadio III o II ad alto rischio. Lo stadio II ad alto rischio corrisponde a tumori con almeno un fattore di rischio maggiore (pT4, meno di 12 linfonodi asportati, esordio con perforazione) o due o più fattori di rischio minori (G3/4, esordio con occlusione, invasione vascolare/linfatica/perineurale, elevato CEA pre-operatorio);
- Chirurgia curativa effettuata non meno di 4 settimane e non più di 12 settimane dalla data di randomizzazione (se in attesa dei risultati del ctDNA, sono permessi fino a un massimo di due cicli di FOLFOX/CAPOX per potere iniziare la terapia adiuvante entro 8-10 settimane dalla chirurgia);
- TC torace-addome con mdc (o RM dell'addome e TC torace diretta se il mdc della TC è controindicato) effettuata dopo la chirurgia e prima della data di randomizzazione negativa per localizzazione di malattia a distanza;
- Disponibilità di tessuto tumorale fissato in formalina e conservato in paraffina (FFPE) prelevato dal campione chirurgico e un campione di sangue per l'analisi del ct-DNA entro 28 giorni precedenti la randomizzazione;
- ct-DNA post-operatorio positivo (analisi centralizzata);
- Adeguata funzione ematologica: neutrofilii ≥1.5 x 10⁹/L, Platelets ≥100 x 10⁹/L, Hgb ≥ 9 g/dl;
- Adeguata funzione epatica: bilirubina totale <1.5 volte il limite superiore del valore normale (UNL), AST (SGOT) e/o ALT (SGPT) <2.5 volte l'UNL fosfatasi alcalina <2.5 volte l'UNL;
- Clearance della creatinina ≥50 mL/min o creatinina sierica <1.5 volte l'UNL

Criteri di inclusione

Parte 2, fase post-adiuvante

- Consenso informato scritto alle procedure dello studio;
- Età ≥ 18 anni;
- Diagnosi istologica di adenocarcinoma del colon, compreso il retto intraperitoneale, in stadio III o II ad alto rischio;
- Pregressa chemioterapia adiuvante con regimi contenenti fluoropirimidine e oxaliplatino per almeno 3 mesi (6 cicli di terapia a base 5-FU e oxaliplatino o 4 cicli di terapia a base di capecitabina e oxaliplatino) e non più di 6 mesi (12 cicli di terapia a base 5-FU e oxaliplatino o 8 cicli di terapia a base di capecitabina e oxaliplatino);
- TC torace-addome con mdc (o RM dell'addome e TC torace diretta se il mdc della TC è controindicato) effettuata entro 4 settimane dalla fine della chemioterapia adiuvante e 28 giorni antecedenti la data di randomizzazione, negativa per localizzazione di malattia a distanza;
- Disponibilità di tessuto tumorale fissato in formalina e conservato in paraffina (FFPE) prelevato dal campione chirurgico e un campione di sangue per l'analisi del ctDNA entro 28 giorni precedenti la randomizzazione;
- ct-DNA post-adiuvante positivo (analisi centralizzata);
- Adeguata funzione ematologica: neutrofilii $>1.5 \times 10^9/L$, piastrine $>100 \times 10^9/L$, emoglobina >9 g/dl;
- Adeguata funzione epatica: bilirubina totale <1.5 volte il limite superiore del valore normale (UNL), AST (SGOT) e/o ALT (SGPT) <2.5 volte l'UNL fosfatasi alcalina <2.5 volte l'UNL;
- Clearance della creatinina ≥ 50 mL/min o creatinina sierica <1.5 volte l'UNL.

Numero di pazienti previsti

300 per la parte 1; 159 per la parte 2

Obiettivi primari

Verificare se il trattamento adiuvante con FOLFOXIRI vs FOLFOX/XELOX o quello post-adiuvante con FTD/TPI vs osservazione sono in grado di incrementare il tasso di clearance del ctDNA.

Obiettivi secondari

Confrontare le strategie proposte in termini di DFS, OS, profilo di safety.
Verificare la "surrogacy" della clearance del ctDNA con la DFS

Inizio dello studio (se già in corso)

FPI atteso per maggio 2022

Numero pazienti attualmente reclutati

NA