

ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

LA RICERCA CLINICA IN ONCOLOGIA

spiegata ai pazienti



Edizione 2022

agenas.  AGENZIA NAZIONALE PER
SERVIZI SANITARI REGIONALI

 ALLEANZA
CONTRO
IL CANCRO

 **A.N.I.S.C.**
Associazione Nazionale Italiana Senologi Oncofisiologi

 APS Senonetwork Italia
Senonetwork Italia
Senonetwork Italia
Senonetwork Italia

associazione
Periplo

 CENTER FOR
INTEGRATIVE
ONCOLOGY

 **FISGM**

 **LILT**
LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI
prevenire è vivere

 #oltrelnastrorosa

 SIAPEC - IAP

SIBioC
Medicina di Laboratorio

 SOCIETA ITALIANA DI EMATOLOGIA
E ONCOLOGIA - ROMA 1962

 **SIF**
SOCIETA ITALIANA DI FARMACOLOGIA

A cura di:

Michela Cinquini

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - IRCCS, Milano

Simona Duranti

Direzione Scientifica -Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Alessandra Fabi

Unità Medicina di Precisione in Senologia - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Stefano Giordani

Oncologia Territoriale AUSL Bologna - Direttore Scientifico Ass. Onconauti-

Stefania Gori

Direttore Dipartimento Oncologico - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Silvana Leo

Direttore UOC Oncologia Medica, Lecce

Gabriele Minuti

UOC Oncologia 2- Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Oriana Nanni

Direttore UOC Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRCCS IRST S.r.l. - Meldola (FC)

Fabrizio Nicolis

Direttore Sanitario IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Giovanni Pappagallo

Scuola Metodologia Studi Clinici - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Filippo Pietrantonio

Oncologia Medica Gastroenterologica-Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano

Claudia Santangelo

Presidente Associazione Vivere senza stomaco..si può!

SOMMARIO

INTRODUZIONE	4
1. LA RICERCA CLINICA: COME VIENE CONDOTTA?	5
1.1. LA STORIA DELLA RICERCA E I TIPI DI RICERCA	5
1.2. RICERCA CLINICA: LE FASI DELLA RICERCA CLINICA E GLI STUDI CLINICI	10
1.3. COME SI SVOLGONO GLI STUDI CLINICI?	19
1.3.1. Il protocollo di ricerca	19
1.3.2. Il comitato etico e il consenso informato	21
1.3.3. Rilevazione degli effetti collaterali durante uno studio clinico	23
1.3.4. Le figure professionali coinvolte nella ricerca clinica	24
1.3.5. Il nuovo regolamento europeo	25
2. COSA SIGNIFICA PER UN PAZIENTE ESSERE TRATTATO CON UNA TERAPIA ALL'INTERNO DI UNO STUDIO CLINICO? PERCHÉ È IMPORTANTE ACCETTARE DI ESSERE ARRUOLATI IN UNO STUDIO CLINICO?	27
2.1. Cosa significa per un paziente essere trattato con una terapia all'interno di uno studio clinico?	27
2.2. Perché è importante accettare di essere arruolati in uno studio clinico?	28
2.3. Quali benefici può avere un paziente partecipando a uno studio clinico?	28
2.4. A quali rischi può andare incontro un paziente partecipando a uno studio clinico?	29
2.5. Partecipando a uno studio clinico i pazienti aiutano anche altri futuri pazienti ad avere un trattamento migliore?	29
2.6. La tutela della privacy	30
3. STUDI CLINICI: QUALI SONO ATTIVI E DOVE VENGONO CONDOTTI? COME TROVARE QUESTE INFORMAZIONI?	31
4. I PROGRESSI OTTENUTI GRAZIE ALLA RICERCA CLINICA IN ONCOLOGIA	33
5. LA RICERCA CLINICA IN ITALIA	39

INTRODUZIONE

“Oggi, di cancro, si può guarire. E questo anche grazie alla ricerca”.

La ricerca è costituita da fatti concreti, che procede grazie alla identificazione di farmaci antitumorali nei laboratori di ricerca, nella loro valutazione nei pazienti oncologici mediante la conduzione di studi clinici e nell’analisi dei risultati prodotti.

E la ricerca procede anche grazie alla collaborazione dei pazienti stessi, attraverso la loro partecipazione agli studi clinici. Eppure, oggi in Italia (dove ogni anno vengono diagnosticati circa **376mila nuovi casi di tumori maligni**, esclusi i tumori cutanei e le riprese di malattia dopo una precedente diagnosi di tumore) sono **meno di 5 su 100 i pazienti oncologici adulti che accedono ai protocolli di ricerca**. Un dato tuttavia sovrapponibile a quello degli Stati Uniti d’America, dove solo il 3% dei pazienti oncologici adulti viene arruolato negli studi clinici. Troppo pochi. Questo dato si traduce non solo in minori possibilità terapeutiche per i pazienti, ma anche in un rallentamento nella conduzione degli studi clinici e quindi nell’ottenimento di risultati che potrebbero essere molto utili per i pazienti stessi.

Questo basso dato di partecipazione dei pazienti oncologici agli studi clinici dipende da vari fattori: innanzitutto dal numero di studi clinici autorizzati e portati avanti nelle varie strutture oncologiche italiane, dall’entità di risorse destinate alla ricerca clinica oncologica (sia economiche che professionali) e da una informazione probabilmente non adeguata nei confronti dei pazienti. È necessario quindi che pazienti, caregivers, cittadini possano avere una **informazione adeguata** relativa alla ricerca in oncologia, alle modalità con cui viene effettuata, alle problematiche esistenti in Italia. E alle opportunità che rappresenta per un paziente oncologico essere arruolato in uno studio clinico: tra queste, la possibilità di poter essere trattato con farmaci antitumorali prima che essi vengano resi disponibili dal Sistema Sanitario Nazionale.

“La maggior parte dei pazienti, quando viene correttamente informata sull’opportunità di essere arruolato in uno studio clinico, si dimostra infatti favorevole”. È sicuramente importante quindi anche la modalità di comunicazione adottata dagli oncologi su questo aspetto.

Come Rete Oncologica Pazienti Italiani - ROPI - abbiamo intrapreso un percorso informativo nei confronti dei pazienti, dei cittadini per aumentare la consapevolezza sul significato della ricerca in campo oncologico e l’adesione ai protocolli di ricerca: i grandi progressi compiuti in Oncologia in ambito diagnostico e terapeutico sono stati la conseguenza diretta dell’applicazione della ricerca, tant’è vero che circa il 40% degli studi autorizzati ogni anno da AIFA sono studi effettuati in campo oncologico.

Stefania Gori

*Direttore Dipartimento Oncologico - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar di Valpolicella (VR)
Presidente della Rete Oncologica Pazienti Italia (ROPI)*

1. LA RICERCA CLINICA: COME VIENE CONDOTTA?

1.1. LA STORIA DELLA RICERCA E I TIPI DI RICERCA

La storia della ricerca

La storia della medicina è molto antica. Nell'antico Egitto, Imhotep, rinomato stregone (all'epoca medicina e stregoneria coincidevano), fu elevato a Dio della Guarigione per la sua perizia nell'estrazione ed utilizzo di preparati medicinali ad origine vegetale. Nell'antica Grecia, Ippocrate, considerato il padre della medicina moderna e fautore dell'omonimo giuramento (il giuramento di Ippocrate), teorizzò il concetto dell'osservazione del paziente introducendo alla necessità di documentare le osservazioni mediche (le prime cartelle cliniche della storia!)

Il primo approccio sistematico per lo svolgimento di uno studio clinico fu introdotto nel 1025 da Avicenna, autore del testo "Canone della Medicina". Avicenna proponeva 7 principi da seguire durante la sperimentazione di nuovi farmaci che si ritiene siano fra le basi del moderno approccio investigativo della pratica clinica, tra cui:

- il farmaco deve essere testato sull'uomo prima di dare giudizi o considerazioni in merito alla sua efficacia: *"testare un farmaco in un leone o in un cavallo non prova nulla circa il suo effetto sull'uomo"*.

Ma il primo studio clinico della storia fu condotto in Inghilterra (nel 1747) da James Lind, che riuscì a dimostrare l'efficacia dell'acido ascorbico (vitamina C) per la cura dello scorbuto (patologia molto diffusa tra i marinai), utilizzando quella che era la prima forma di studio-controllato.

Lind selezionò 12 marinai affetti da scorbuto e li divise in 6 coppie fornendo ad ogni coppia la stessa dieta integrata con 6 diversi elementi: sidro; elisir di vetriolo; aceto; acqua di mare;

noce moscata; arance e limoni.

Al termine dell'esperimento Lind concluse che *"i più lampanti e ben visibili effetti curativi furono ottenuti dall'uso di arance e limoni"*.

Ogni anno **il 20 maggio si celebra la Giornata Internazionale dei Trial Clinici (International Clinical Trials Day-ICTD)**, proprio per commemorare il giorno in cui, nel 1747, James Lind avviò questo primo trial randomizzato che confrontava diversi trattamenti per lo scorbuto tra i marinai della *British Royal Navy*. L'obiettivo dell'International Clinical Trials' Day è infatti quello di aumentare la consapevolezza sull'importanza della ricerca clinica per migliorare la salute delle popolazioni e sulle metodologie che ne accrescono rilevanza clinica e valore sociale.

Questo evento è coordinato dall'*European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN)*.



L'industria farmaceutica moderna si è sviluppata nei secoli scorsi nei Paesi di cultura tedesca (Germania e Svizzera), a causa di molteplici fattori, quali: presenza di una importante industria chimica, disponibilità di notevole capitale economico, spirito imprenditoriale, innovativa visione medico-biologica. Nel 1827 il farmacista tedesco Henrich E. Merck trasformò

la spezieria, che la sua famiglia possedeva da tre secoli a Darmstadt, in una fabbrica per la produzione di cocaina e morfina. E poi a seguire sono nate importanti industrie come Bayer, Sandoz, Hoffman, Schering, CIBA, Dompè.



Con l'industria farmaceutica inizia la sintesi chimica dei farmaci, ancora oggi utilizzati con

**DAL XIX AL XX SECOLO:
CRONOLOGIA DELLE PRINCIPALI
SCOPERTE FARMACOLOGICHE**

1887	Fenacetina A. Kast C. Hinsberg
1888	Paracetamolo (Acetaminofene) von Mering
1897	Ac. acetilsalicilico (Aspirina) F. Hoffmann
1903	Barbital (Veronal) Fischer e von Mering
1909	Salvarsan (606) Paul Ehrlich
1928	A. Fleming scopre la penicillina
1937	Daniel Bovet realizza il primo antistaminico
1948	Corticosteroidi Kendall, Hench e Reichstein
1956	Primi contraccettivi orali

successo (paracetamolo, acido acetilsalicilico, penicillina, corticosteroidi).

La tragedia della talidomide

La talidomide è un sedativo-ipnotico messo in commercio nel 1957 dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal con il nome commerciale di Contergan. Il farmaco oltre che in Germania venne commercializzato in altri 46 Paesi del mondo con diverse denominazioni: Asmadion, Imidene, Quetimid, Sedoval, Valip, ecc. Una massiccia campagna pubblicitaria in Europa e nel mondo portò ad un rapido successo del farmaco, che si poteva anche acquistare in farmacia senza ricetta medica. Nel pubblicizzare la talidomide la ditta sottolineava in modo particolare la sua completa atossicità, raccomandandone l'uso anche per i neonati e i bambini. Il Contergan veniva anche descritto come il miglior farmaco da somministrare alle gestanti e alle madri che allattano poiché "non danneggia né la madre né il bambino".

Queste affermazioni si basavano essenzialmente sulla mancanza di tossicità acuta negli animali di laboratorio. Ma quale era la tossicità cronica? E quale era la tossicità sugli uomini e sulle donne? La Chemie Grünenthal tentò di convincere Laubenthal e Raffaut a non pubblicare le loro osservazioni di casi di neurite periferica, ma non riuscendo a convincerli agì sulla rivista che doveva pubblicare il loro articolo riuscendo a non farlo pubblicare. Furono proprio le evidenze di neuriti multiple che portarono la Food and Drug Administration a rifiutare la richiesta della Chemie Grünenthal di registrare la talidomide negli USA. In questo modo gli USA si salvarono dalla tragedia che colpì gli altri paesi del mondo. Va ricordato che il Dr. Kelsey, dell'ufficio medico della FDA, incaricato di esaminare la pratica di registrazione della talidomide nella sua valutazione nega-

tiva metteva in evidenza la possibilità di possibili rischi in gravidanza proprio perché il farmaco provocava neuriti periferiche nell'adulto.

In ogni caso il farmaco venne largamente utilizzato da molte donne gravide per trattare soprattutto fenomeni d'insonnia. Nel 1961 iniziarono i primi sospetti che il farmaco fosse tutt'altro che sicuro quando somministrato in gravidanza.

Già alla fine del 1960 pediatri e genetisti tedeschi avevano cominciato a notare un certo numero di bambini con malformazioni non usuali, tra le quali la focomelia (dal greco phoke= pinna e melos= arto).

Il rischio di embriopatia da esposizione alla talidomide nel primo trimestre di gravidanza è risultato poi pari al 10-50% , rischio che aumentava con il ripetersi di utilizzo del farmaco nel periodo di maggior suscettibilità.

Tuttavia la storia della farmacologia è stata segnata anche da eventi negativi, talora drammatici come quello della **talidomide**. E proprio **la tragedia della talidomide ha suscitato un ampio dibattito su diverse questioni relative alla ricerca** quali:

- l'affidabilità dei test condotti sugli animali relativamente a farmaci e la necessità di conoscere gli effetti collaterali nell'uomo;
- la necessità di condurre una ricerca clinica prima di commercializzare farmaci per l'uomo;
- la necessità di sorveglianza dei farmaci e delle loro tossicità anche dopo la loro commercializzazione;
- la necessità di un comportamento etico da parte dell'industria farmaceutica.

Da queste osservazioni e da queste esigenze sono nate **le regole e l'etica della ricerca**, con lo scopo di ricercare farmaci utili per i pazienti, nella trasparenza assoluta nelle modalità di conduzione della ricerca e di divulgazione dei risultati ottenuti (sia positivi che negativi).

La ricerca in oncologia ha permesso di ottenere progressi nel campo della prevenzione, diagnosi e terapia del cancro.

In linea generale, fare ricerca significa **formulare un'ipotesi**, e quindi **raccogliere informazioni, fare esperimenti e interpretarne i risultati, cercando di valutare se essi confermano o meno o meno tale ipotesi. Lo scopo**

della ricerca oncologica è aumentare le conoscenze sul cancro.

I TIPI DI RICERCA, OGGI

Seguendo le regole del metodo scientifico, i ricercatori di tutto il mondo lavorano per trovare modi per prevenire i tumori, diagnosticarli precocemente, diagnosticarli nella maniera più adeguata per permettere un trattamento personalizzato, prevedere come si comporteranno e curarli nella maniera più efficace.

La strada da percorrere in ogni ricerca è lunga e composta da molte tappe.

In base agli obiettivi dei ricercatori o al tipo di esperimenti che vengono effettuati vengono distinte vari tipi di ricerca:

- ricerca di base;
- ricerca preclinica;
- ricerca traslazionale;
- ricerca clinica;
- ricerca epidemiologica.

Ricerca di base

La ricerca di base è **guidata soprattutto dalla curiosità del ricercatore** che vuole conoscere, per esempio, il meccanismo molecolare che sta alla base di un particolare fenomeno biologico. È la ricerca portata avanti sui



banconi del laboratorio, tra provette e reagenti chimici, che ci fa capire come funzionano i geni o le proteine che lavorano all'interno del nostro organismo.

La ricerca di base rappresenta il punto di partenza per tutte le successive scoperte in campo oncologiche, anche quelle cliniche: conoscere, per esempio, i meccanismi che regolano l'espressione dei geni e che a volte portano la cellula a trasformarsi in un tumore è fondamentale per contrastare in modo sempre più efficace e sicuro la comparsa del cancro e per creare nuovi farmaci mirati verso bersagli precisi.

A volte questo tipo di ricerca riserva sorprese agli stessi scienziati: non sono rari i casi nei quali si parte per studiare una particolare molecola e si scopre che questa ha delle proprietà completamente diverse da quelle ipotizzate e che può, magari, essere utilizzata come bersaglio ideale di un farmaco. Sono molti i laboratori oncologici dedicati alla ricerca di base, alla quale viene riconosciuto **un ruolo fondamentale nel progresso della scienza.**

Ricerca preclinica

Se dalla ricerca di base provengono indicazioni per un nuovo bersaglio molecolare verso il quale indirizzare lo studio di farmaci contro

il cancro, prima di valutare gli effetti di una nuova cura negli esseri umani, i ricercatori **devono verificarne l'efficacia e soprattutto la sicurezza di tale farmaco in cellule di laboratorio e poi in animali di laboratorio.** È questa la ricerca preclinica, un tipo di ricerca essenziale prima di passare alla sperimentazione umana.

Questo tipo di ricerca serve per valutare un nuovo farmaco, ma anche nuovi strumenti clinici o diagnostici, nuove strategie per la somministrazione dei farmaci ed altro. I ricercatori che si occupano di ricerca preclinica portano avanti esperimenti in vitro, cioè in cellule in coltura, e in vivo, cioè con animali di laboratorio. L'utilizzo degli animali resta un passaggio imprescindibile anche per legge per la messa a punto di qualunque cura.

Gli esperimenti condotti nelle fasi precliniche sono sottoposti a stretto controllo da parte delle autorità competenti.

Per poter poi essere utilizzati come base per studi negli esseri umani, i risultati devono essere ottenuti seguendo regole ben precise, definite "Good Laboratory Practices" nelle linee guida internazionali.

Non è possibile fare a meno della ricerca preclinica, poiché sulla base dei risultati ottenuti in questi studi vengono progettati gli studi traslazionali e clinici che potrebbero portare all'approvazione del nuovo metodo di prevenzione o di diagnosi, prognosi o terapia.

Ricerca traslazionale

In campo oncologico la ricerca traslazionale verifica la possibilità di trasformare le scoperte scientifiche che arrivano dal laboratorio in applicazioni cliniche per ridurre l'incidenza del cancro e per ridurre, curando la meglio ogni paziente, la mortalità per cancro. Questo ramo della ricerca scientifica viene anche definito dalla frase "from bench to bedside" ("dal bancone del laboratorio al letto del paziente").

Si tratta, in altre parole, di costruire **un pon-**



te tra la scienza e la medicina, tra ricerca e pratica clinica, per poter utilizzare al meglio le scoperte dei ricercatori. Questo concetto ha assunto un significato molto diverso negli ultimi anni: fin dalla metà del secolo scorso esisteva uno stretto legame tra ricerca di base e medicina, ma oggi le due discipline viaggiano a velocità molto diverse. La ricerca di base è molto veloce, produce risultati a ritmi molto rapidi, mentre i tempi per portare questi risultati al letto del paziente sono piuttosto lunghi, a salvaguardia dei pazienti stessi, grazie a norme di legge che richiedono verifiche molto accurate prima che possa essere concessa l'approvazione da parte delle autorità competenti.

Serve dunque **un esperto capace di tradurre in pratica le scoperte della scienza**, cercando le strategie migliori per poter utilizzare l'ultima scoperta nel campo della genetica o della biologia molecolare al letto del paziente. Nei laboratori di oncologia più all'avanguardia nascono centri specifici di ricerca traslazionale presso i quali lavorano persone capaci di camminare in equilibrio tra i due ambiti: si tratta di ricercatori che conoscono la ricerca di base e allo stesso tempo hanno un'attenzione particolare per i pazienti e una grande capacità di comprendere le necessità di chi si prende cura dei malati ogni giorno nella pratica clinica.

Come precisano gli esperti del settore, il ponte che collega scienza e medicina è a due sensi di marcia. Il percorso tradizionale prevede che le informazioni che arrivano dal laboratorio vengano tradotte in strumenti utili da applicare al letto del paziente, cioè alla pratica clinica di tutti i giorni, ma non è raro che le informazioni o domande che arrivano dall'osservazione clinica stimolino i ricercatori a fare nuovi esperimenti in laboratorio.

Ricerca clinica

L'ultima fase della ricerca prima della richiesta di approvazione di un nuovo farmaco o di un nuovo tipo di trattamento è la ricerca clinica.



Durante la ricerca clinica vengono condotti **sperimentazioni cliniche (studi clinici o trial clinici) che coinvolgono pazienti** oncologici per valutare l'efficacia di una nuova molecola o di un nuovo trattamento e che in genere sono a loro volta divise in quattro fasi. Le prime tre fasi sono necessarie a ottenere l'approvazione del nuovo trattamento alla commercializzazione, mentre la quarta viene effettuata quando la terapia ha già ricevuto tale approvazione, per cogliere effetti rari, osservabili soltanto su larghissima scala.

Tutti i pazienti che prendono parte agli studi clinici lo fanno in maniera volontaria e sono tenuti a firmare un documento, il cosiddetto consenso informato. Questo autorizza i ricercatori a raccogliere i dati che riguardano i pazienti e che descrivono le reazioni al trattamento studiato. È importante sottolineare che le informazioni ottenute nel corso dello studio sono raccolte in forma anonima.

Può succedere che, durante il ricovero in ospedale, il medico chieda al paziente di fare parte di uno studio clinico per sperimentare, per esempio, un nuovo farmaco da affiancare o sostituire la terapia antitumorale tradizionale: il paziente è libero di decidere e il medico è

tenuto a fornire tutte le indicazioni necessarie per aiutarlo ad arrivare a una scelta consapevole, senza forzature o condizionamenti.

Ricerca epidemiologica

Gli studi di **tipo epidemiologico** esaminano la distribuzione di una malattia nella popolazione, i fattori di rischio per la sua comparsa e la relazione con abitudini e stili di vita.

Inoltre l'epidemiologia analizza l'efficacia degli **esami preventivi e degli screening** per la diagnosi precoce, valutando il rapporto tra costi e benefici. La struttura degli studi epidemiologici è simile a quella degli studi clinici: si selezionano gruppi di persone da osservare (coorti), a volte in modo retrospettivo (andando a verificare l'effetto di comportamenti o fattori pregressi sullo stato di salute al momento dell'osservazione), a volte in modo prospettico (si raccolgono dati riferiti al momento corrente, per poi seguirne l'evoluzione nel tempo). Si effettuano anche studi in cui un gruppo di persone è, o è stato, esposto a una sostanza che si vuole studiare mentre un secondo gruppo, di controllo, non è stato esposto.

Negli ultimi anni, in oncologia, hanno assunto sempre maggiore importanza gli studi di **epidemiologia molecolare**, in cui le analisi epidemiologiche sono messe in relazione con le caratteristiche genetiche degli individui.

1.2. RICERCA CLINICA. LE FASI DELLA RICERCA CLINICA E GLI STUDI CLINICI

Nell'ambito della ricerca clinica possono essere condotti **sperimentazioni cliniche (studi clinici o trial clinici) che coinvolgono pazienti** oncologici per valutare la tossicità, l'attività e l'efficacia di un nuovo farmaco o di una nuova combinazione di farmaci antitumorali oppure di un nuovo trattamento (chirurgico o radioterapico). Possono essere condotti anche studi

relativi a:

- terapie di supporto per valutare farmaci e procedure che possono ridurre il dolore, mitigare gli effetti indesiderati dei farmaci antitumorali;
- esami clinici e di laboratorio che consentano di diagnosticare i tumori nella fase iniziale in individui apparentemente sani.

Nel caso di nuovi farmaci antitumorali, l'ultima fase della ricerca prima della richiesta di approvazione di un nuovo farmaco o di un nuovo tipo di trattamento è rappresentato dalla ricerca clinica.

Durante la ricerca clinica vengono infatti condotti **sperimentazioni cliniche (studi clinici o trial clinici) che coinvolgono pazienti** oncologici per valutare tossicità, attività e efficacia di un nuovo farmaco.

Tutti i pazienti che prendono parte agli studi clinici lo fanno in maniera volontaria e sono tenuti a firmare un documento, il cosiddetto consenso informato. Questo autorizza i ricercatori a raccogliere i dati che riguardano i pazienti e che descrivono gli effetti sul tumore e gli effetti collaterali del trattamento studiato. È importante sottolineare che le informazioni ottenute nel corso dello studio sono raccolte in forma anonima.

Può succedere che, durante la visita oncologica, il medico chieda al paziente di fare parte di uno studio clinico per sperimentare, per esempio, un nuovo farmaco da affiancare o sostituire la terapia antitumorale tradizionale: il paziente è libero di decidere e il medico è tenuto a fornire tutte le indicazioni necessarie per aiutarlo ad arrivare a una scelta consapevole, senza forzature o condizionamenti.

Perché sono importanti gli studi clinici?

Nel caso in cui gli studi clinici producano risultati positivi per i pazienti oncologici (in termini di riduzione della massa tumorale oppure in termini di allungamento della vita dei pazienti o miglioramento della loro qualità di vita),



possono permettere di trasferire nella pratica clinica questi risultati.

I trattamenti antitumorali convenzionali oggi utilizzati nella pratica clinica derivano da studi clinici condotti nel passato: infatti ogni farmaco o procedura terapeutica viene utilizzata nella pratica clinica perché studi clinici ne hanno dimostrato sicurezza e efficacia.

La decisione di investire su un progetto di ricerca dipende da numerosi fattori, scientifici ed economici: la più importante è rappresentata dalla necessità terapeutica per una data forma neoplastica.

LE FASI DELLA RICERCA CLINICA

Lo sviluppo di un farmaco inizia con il suo sviluppo in pre-clinica e successivamente la sperimentazione clinica di un farmaco promettente a seguito dei risultati degli studi farmacologici e tossicologici su modelli in vitro e sperimentali viene effettuata nella ricerca clinica, nella quale vengono identificate quattro fasi: le prime tre fasi sono necessarie a ottenere l'ap-

provazione del nuovo trattamento alla commercializzazione da parte delle Autorità regolatorie (FDA in USA; in Europa: EMA e poi, in Italia, AIFA) mentre la quarta fase viene effettuata quando la terapia ha già ricevuto tale approvazione, per valutare eventuali effetti collaterali rari, osservabili soltanto su larghissima scala.

Il ruolo delle Autorità regolatorie è molto importante, a tutela della salute dei pazienti. Tali autorità determinano il rispetto di una serie di regole necessarie all'immissione sul mercato di nuovi farmaci in ciascuno Stato:

- FDA: Food & Drug Administration, creata nel 1930 negli stati Uniti;
- EMA: European Medicines Agency, istituita nel 1960 in Europa;
- AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco, istituita nel 2003 in Italia.

Passando ad analizzare le fasi singolarmente, si identifica la FASE 0 o FASE PRE-CLINICA, che non si svolge su esseri umani. Inizialmente vengono infatti eseguiti **gli studi "in vitro"**



al fine di comprendere le caratteristiche della molecola chimica da cui si ritiene di poter ricavare un farmaco.

Soltanto quando si è appurato in laboratorio che la molecola possiede potenziali effetti terapeutici si può passare alla sperimentazione sugli animali (**studi "in vivo"**) per definirne dose e modalità di somministrazione.

Al termine della FASE 0, durante la quale è stata confrontata la potenza dei differenti composti in

modo da selezionare quelli dotati di un profilo migliore, vengono determinate le concentrazioni relative all'attività e alla tossicità dei vari composti e la dose e la modalità di somministrazione che potrà poi essere utilizzata per la prima volta nel trial clinico nei pazienti oncologici.

STUDI CLINICI DI FASE I

Gli studi clinici di FASE I, in oncologia, vengono effettuati in pazienti oncologici che non

presentino altre opzioni terapeutiche. Non vengono effettuati in volontari sani perché i farmaci antitumorali sono trattamenti tossici e quindi non è etico somministrarli in questi soggetti. Obiettivi degli studi clinici di FASE I sono:

- valutare la tossicità del farmaco,
- determinare il meccanismo d'azione del farmaco sull'uomo,
- valutare la sicurezza e gli effetti collaterali a diversi dosaggi e
- determinare la dose

Ricerca clinica in oncologia	
	Fase I Fase II Fase III Fase IV
Popolazione	Pazienti oncologici senza altre opzioni terapeutiche
Obiettivi	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo di sicurezza e tollerabilità - Farmacocinetica e farmacodinamica - DMT (massima dose tollerata: dose massima che può essere somministrata a un paziente ma che abbia una tossicità reversibile) - <u>Questo tipo di studi NON servono a stabilire l'efficacia di un nuovo farmaco</u>
Disegno	<ul style="list-style-type: none"> - Dose escalation (3+3) - Continual Reassessment method (CRM)
Numero pazienti	20-50 pazienti

Sviluppo del farmaco →

massima tollerata (DMT), cioè la massima dose che può essere somministrata ad un paziente, ma con tossicità che sia reversibile.

Il disegno tipico di questi studi di FASE I è quello di “dose escalation” in cui a piccoli gruppi di pazienti si somministra una dose crescente del farmaco in studio finché non si osservano effetti indesiderati non tollerabili. I piccoli gruppi sono di 3-6 pazienti. Si definisce così la MTD (massima dose tollerata): massima dose la cui tossicità sia reversibile.

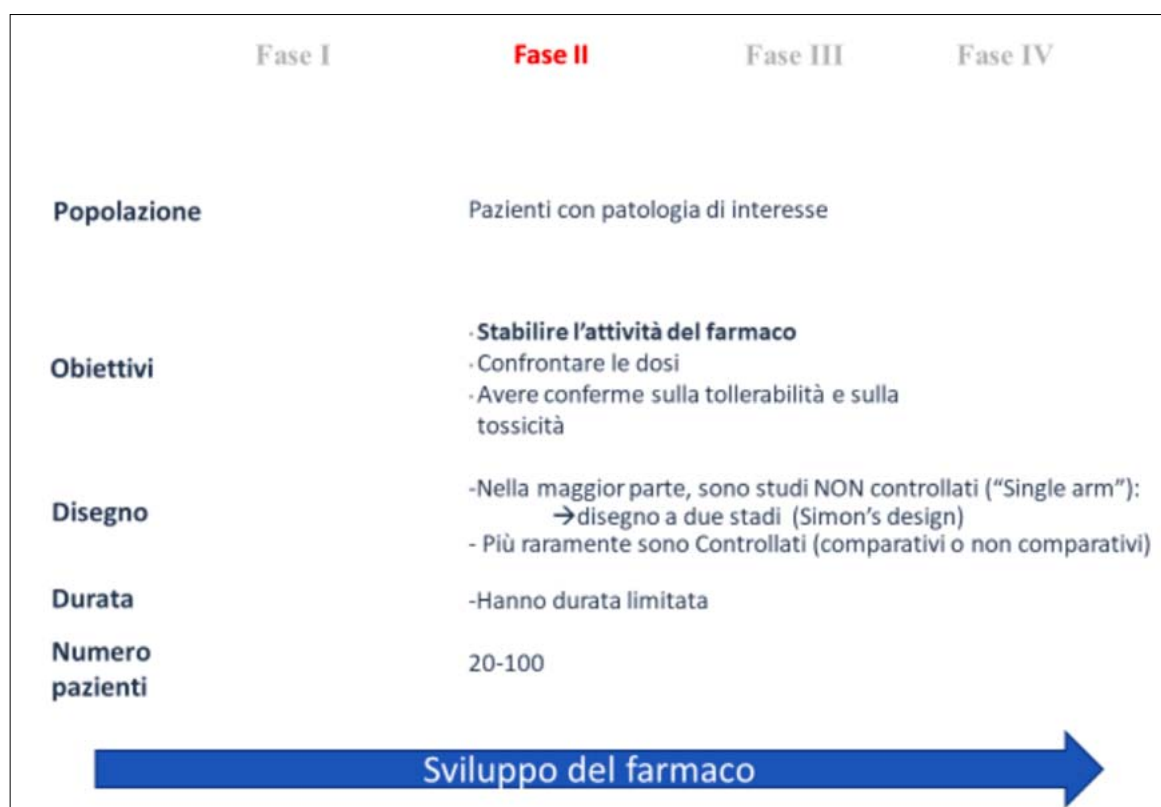
La scelta della dose iniziale è guidata da studi farmacologici e farmacocinetici condotti precedentemente sugli animali e la dose iniziale nell’uomo è pari a 1/10 di quella che provoca la morte degli animali. Questi studi mirano a individuare un modello di distribuzione del farmaco e di formulare un’opportuna posologia. Una volta identificata la Massima Dose Tollerata, questa viene utilizzata in USA per gli studi di FASE II, mentre in Europa e in Giappone si utilizza per gli studi di FASE II la dose di livello inferiore alla MDT.

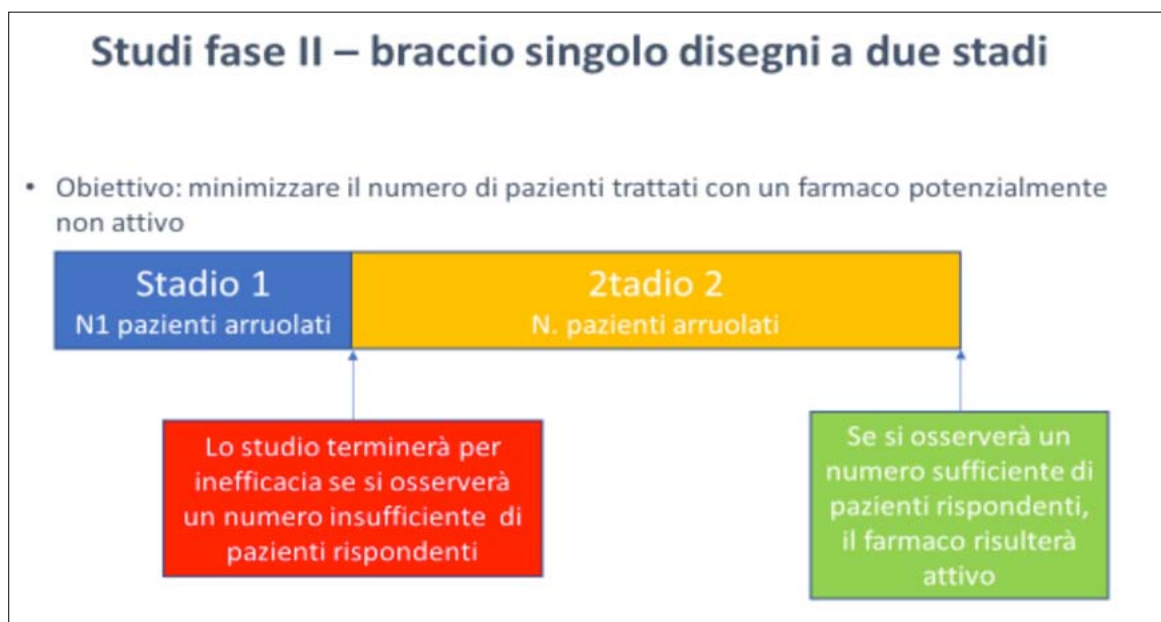
STUDI CLINICI DI FASE II

Una volta stabilita la Massima Dose Tollerata, si passa alla **FASE II dove si valuta l’attività antitumorale del nuovo farmaco**. Vengono comunque ancora studiate le dosi del farmaco, perché non è detto che la dose migliore per ottenere una attività antitumorale sia la Massima Dose Tollerata.

In oncologia l’attività di un farmaco viene valutata misurando la risposta obiettiva (secondo i criteri RECIST), cioè la riduzione delle dimensioni delle masse tumorali (perché si presume di ottenere benefici dalla riduzione delle dimensioni del tumore).

La maggior parte degli studi di FASE II sono studi a braccio singolo con disegno a due stadi (Simon’s design), con l’obiettivo di minimizzare il numero di pazienti trattati all’interno di uno studio con un farmaco che potrebbe essere potenzialmente non attivo. Nello stadio 1 dello studio viene arruolato un numero minimo di pazienti: lo studio di FASE II terminerà per inef-





ficacia nel caso in cui si osserverà un numero insufficiente di pazienti che dimostrano una risposta al nuovo farmaco (in termini di riduzione delle dimensioni tumorali).

Nel caso in cui invece si osserverà un numero sufficiente di pazienti rispondenti al nuovo farmaco, si passerà allo stadio 2 e verranno arruolati altri pazienti: se al termine dello studio di osserverà un numero sufficiente di pazienti rispondenti, il farmaco risulterà attivo e si passerà alla FASE III.

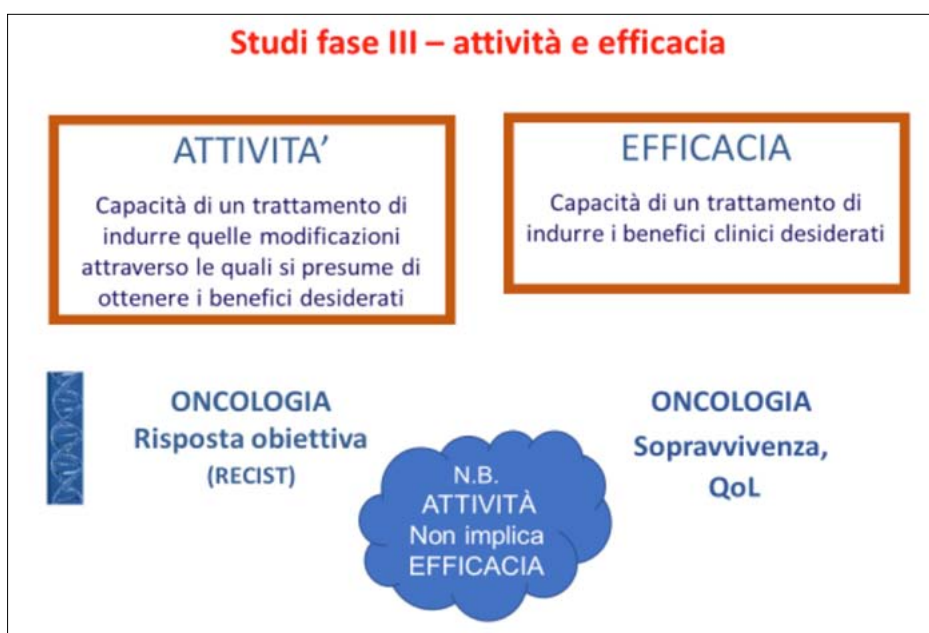
dimostrata di un nuovo farmaco (cioè la dimostrata capacità di ridurre le dimensioni tumorali) in uno studio di fase II non garantisce che il farmaco sia anche efficace, cioè determini un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti ai quali è stato somministrato e/o un miglioramento della loro Qualità di vita.

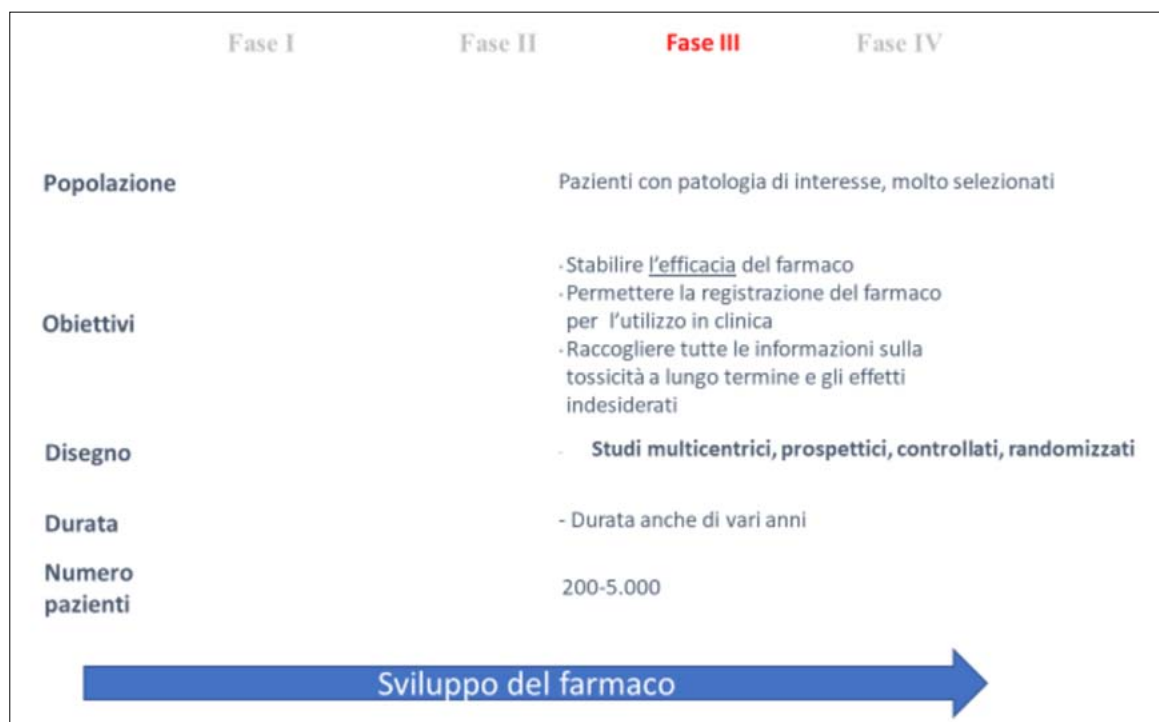
Infatti, negli studi di fase II, dove spesso non è presente un gruppo di controllo, è difficile valutare il reale impatto del farma-

STUDI CLINICI DI FASE III

Gli studi di FASE III verificano **l'efficacia di un nuovo farmaco antitumorale, valutata in termini di sopravvivenza** (sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da ripresa di malattia nei pazienti con malattia oncologica in fase iniziale; sopravvivenza libera da progressione di malattia nei pazienti metastatici) **e/o di qualità di vita (QoL= Quality of Life).**

È importante condurre studi di fase III in quanto l'attività





co sulla sopravvivenza dei pazienti arruolati e/o sulla loro Qualità di vita e spesso è stato osservato come farmaci nuovi che hanno dimostrato un successo in studi di FASE II (in termini di attività) non dimostrano una efficacia negli studi di fase III.

Nella maggior parte dei casi i nuovi farmaci antitumorali passano alla fase III solo dopo che nelle fasi I e II siano state documentate la dose e la modalità di somministrazione più adeguate, la tossicità e l'attività antitumorale.

Agli studi di fase III possono partecipare anche centinaia o migliaia di pazienti che vengono arruolati (secondo criteri di eleggibilità ben specificati) in diversi centri oncologici nazionali e/o internazionali (**studi multicentrici**).

In generale gli studi di fase III mettono a confronto due (o più) trattamenti: uno sperimentale (con il nuovo farmaco antitumorale) e l'altro convenzionale (con la

miglior terapia antitumorale al momento disponibile nella pratica clinica per quella patologia neoplastica in quello stadio di malattia). Alla fine di un periodo di osservazione adeguato (durante il quale vengono eseguiti periodicamente esami clinici e strumentali) viene eseguito il confronto in termini di efficacia tra i pazienti che erano stati trattati con il nuovo farmaco antitumorale e i pazienti trattati con la terapia standard (convenzionale).

Come avviene l'assegnazione dei pazienti al gruppo (detto anche "braccio") di studio con il nuovo farmaco

(gruppo o braccio sperimentale) oppure al gruppo di controllo che riceverà la terapia convenzionale

(gruppo o braccio di controllo)?

Tale assegnazione avviene tramite una procedura chiamata **RANDOMIZZAZIONE**. Questo metodo permette di assegnare al gruppo sperimentale o al gruppo convenzionale i pazienti in maniera casuale ("Equipose principle", il medico può eticamente assegnare in modo casuale i

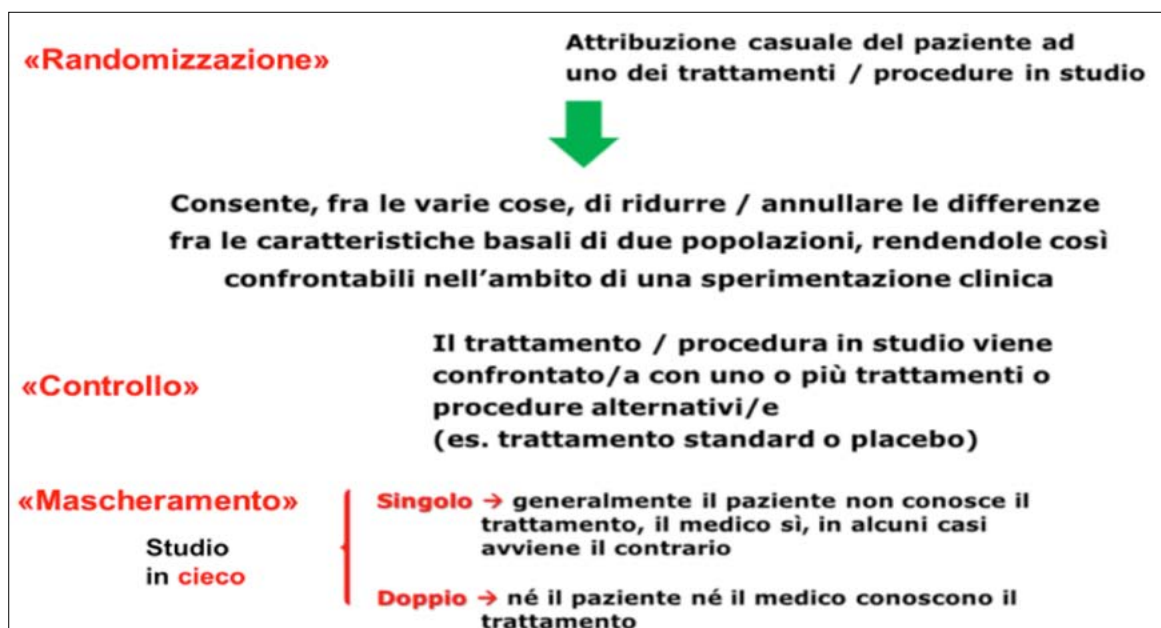


pazienti ai trattamenti sotto l'assunto di incertezza professionale su quale sia il trattamento migliore): in tal modo si ottengono gruppi di pazienti simili per tutti i fattori prognostici noti e non noti al fine di eliminare le eventuali interferenze /bias di selezione dei trattamenti. Si evita cioè che i due gruppi di pazienti differiscano in maniera sistematica per fattori confondenti e l'unica differenza sistematica tra i gruppi

rimane il TRATTAMENTO antitumorale che verrà somministrato.

Gli studi che seguono questo metodo di distribuzione dei pazienti vengono definiti randomizzati.

La randomizzazione ha lo scopo di evitare che i risultati dello studio siano condizionati da scelte operate dall'uomo nell'attribuzione a uno dei due gruppi di trat-



tamento o da altri fattori. In tal modo si confronteranno i due gruppi di pazienti in cui le caratteristiche sono simili e l'unica differenza è costituita dal diverso trattamento somministrato.

Gli studi di fase III sono **controllati**: il nuovo farmaco in studio viene confrontato con un trattamento convenzionale (standard). Vengono quindi identificati (tramite randomizzazione) due gruppi di pazienti: ad un gruppo verrà somministrato il farmaco sperimentale (il nuovo farmaco da valutare e all'altro gruppo di pazienti il farmaco convenzionale, standard).

Solo nel caso in cui non sia disponibile nella pratica clinica un trattamento convenzionale, il nuovo farmaco verrà messo a confronto con un placebo (= sostanza priva di principi attivi specifici, ma che viene somministrata come se avesse veramente proprietà farmacologiche).

In alcuni studi clinici di fase III randomizzati avviene il **mascheramento**, non viene cioè rivelato ai pazienti oppure ai pazienti se il farmaco somministrato è il nuovo farmaco (sperimentale) oppure il farmaco convenzionale: si parla in tal caso di studio di fase

III randomizzato **a singolo cieco**. Nel caso in cui né pazienti né medici conoscono il farmaco somministrato, si parla di studio di Fase III randomizzato **a doppio cieco**. Ciò avviene quando la conoscenza del trattamento da parte dei pazienti e/o dei medici potrebbe influire sulla valutazione dei loro effetti.

Gli studi clinici di fase III possono essere studi di superiorità o di inferiorità.

Scopo di uno studio di **superiorità** è dimostrare che il nuovo farmaco sia superiore al farmaco convenzionale.

Obiettivo degli studi di **non inferiorità** è quello di dimostrare che un nuovo farmaco non sia peggiore rispetto a quello di confronto in termini di sopravvivenza, per esempio (stabilendo a priori una differenza limite che si possa considerare irrilevante dal punto di vista clinico e che permetta di considerare il nuovo intervento non inferiore rispetto a quello di confronto) e al contempo abbia un vantaggio in termini ad esempio di profilo di eventi avversi, Qualità di vita, costi (inferiori rispetto al trattamento convenzionale).





STUDI CLINICI DI FASE IV

Gli studi clinici di fase IV vengono condotti una volta che è stata stabilita l'efficacia del nuovo farmaco in studi di fase III, il farmaco è stato registrato e immesso sul mercato e quindi nella pratica clinica.

Gli studi di fase IV o post-registrativi, hanno l'obiettivo di:

- ottenere informazioni aggiuntive sull'efficacia del farmaco nella pratica clinica utilizzato in un numero elevato di pazienti,
- studiare più accuratamente il profilo di tossicità, permettendo di evidenziare anche eventuali reazioni avverse rare,
- valutare gli effetti avversi a lungo termine (follow up molto lunghi),
- valutare il rapporto beneficio/rischio del farmaco.

Possono inoltre essere effettuate valutazioni di farmacoeconomia.

Gli studi di fase IV rappresentano uno strumento importante per acquisire ulteriori conoscenze sui nuovi farmaci e sui nuovi trattamenti introdotti nella pratica clini-

ca, ad esempio per caratterizzare meglio il profilo di tossicità anche a lungo termine in pazienti meno selezionati rispetto a quelli inseriti negli studi clinici di fase III registrativi oppure per descrivere l'impiego del nuovo farmaco in categorie di pazienti poco rappresentate negli studi condotti nelle fasi precedenti della ricerca clinica (**sorveglianza postmarketing**).

Qualsiasi **effetto collaterale**, sia pur minimo e non notato nelle fasi precedenti, evidenziato dagli studi di FASE IV viene **segnalato alle autorità** competenti (AIFA) che ne considerano l'importanza ed eventualmente cambiano le indicazioni o il foglietto illustrativo del farmaco. Addirittura a seguito dei risultati degli studi di fase IV e delle segnalazioni acquisite dopo la commercializzazione e non evidenziate durante la conduzione di precedenti studi clinici effettuati su un numero inferiore di pazienti, è possibile che si verifichi il ritiro del nuovo farmaco dal commercio.

1.3. “COME” SI SVOLGONO GLI STUDI CLINICI?

L’ETICA DELLA RICERCA

Dopo le sperimentazioni condotte nei campi di concentramento nazisti, la comunità internazionale decise di darsi delle regole per la sperimentazione con esseri umani. Era il 1947 e il documento, noto come Codice di Norimberga, proclamava che “il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario”. Questa nuova regola fu compresa e applicata gradualmente nei decenni successivi, attraverso un percorso che non è stato uniforme nei vari Paesi.

Oggi il principale documento che regola l’eticità delle sperimentazioni nell’uomo è la Dichiarazione di Helsinki, redatta nel 1964 dalla World Medical Association (Associazione mondiale dei medici). Il documento regola i diritti degli esseri umani coinvolti nella sperimentazione dei farmaci. Al paziente viene riconosciuto il diritto alla riservatezza sui dati raccolti e il diritto di sapere chi gestisce i propri dati clinici. Ogni paziente può decidere di negare il proprio consenso alla partecipazione in qualsiasi momento, senza ripercussioni sul diritto di cura. Non è inoltre tenuto a dare spiegazioni in caso di rifiuto a partecipare oppure se decide di abbandonare lo studio. In ogni caso ha diritto a ricevere la migliore terapia al momento disponibile.

In Italia non è possibile condurre una sperimentazione clinica con esseri umani prima che i proponenti abbiano ricevuto il parere favorevole di un comitato etico. Il comitato etico è composto da esperti di diversi settori (non solo personale sanitario) che hanno il compito di valutare i protocolli di ricerca in termini di valore scientifico, etico e di fattibilità. Secondo i dati AIFA del maggio 2019 esistono novanta di questi comitati distribuiti tra ospedali e ASL, ma un decreto ministeriale diventato legge a fine 2017 prevede una riduzione drastica di tale numero, che non dovrebbe superare i 40 comitati territoriali con l’aggiunta di tre a livello nazionale (uno dei quali dedicato agli studi in ambito pediatrico). L’obiettivo è evitare dispersioni e decisioni contraddittorie tra un comitato e l’altro.

1.3.1. IL PROTOCOLLO DI RICERCA

Il protocollo di ricerca clinica è un elaborato costruito su basi condivise a livello internazionale, che comunque nasce da una IDEA, dalla necessità di valutare per esempio un nuovo farmaco antitumorale in una data neoplasia.

Il protocollo di ricerca clinica viene scritto da clinici, metodologi e statistici e da alcuni anni la comunità europea sta promuovendo il coinvolgimento di Associazioni pazienti anche nel momento in cui il protocollo di ricerca viene elaborato.

In Italia questo coinvolgimento deve prevedere norme adeguate in termini di spe-

rimentazioni e ROPI sta iniziando Corsi di formazione per pazienti esperti in tale ambito.

Perché scrivere un protocollo di ricerca clinica?

Poiché l’importanza della ricerca non può mai giustificare la violazione dei diritti delle persone che partecipano alla sperimentazione, l’Unione Europea ha adottato un insieme di norme- Good Clinical Practice (Buona Pratica Clinica)- che regolano la



correttezza della ricerca. Proprio le norme di Buona Pratica Clinica mettono in luce che “la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti nella sperimentazione prevale sugli interessi della scienza e della società”.

Bisogna infatti partire dal presupposto che nessun farmaco, neanche il più “intelligente”, è privo di **effetti collaterali**: tutti possono fare danni, grandi o piccoli, e tali danni devono essere individuati e compresi prima che la cura sia a disposizione di tutti i pazienti. Per questo la **ricerca clinica** su una nuova molecola parte dall’elaborazione del cosiddetto ‘**protocollo**’.

Cos’è un protocollo di ricerca clinica?

Il protocollo di ricerca è costituito da tre elementi fondamentali:

1. identificazione del problema terapeutico o diagnostico che vuole essere affrontato,
2. definizione degli obiettivi della ricerca
3. indicazione della metodologia utilizzata.

Il protocollo spiega le modalità di svolgimento di ogni studio clinico, viene redatto in maniera dettagliata riportando le informazioni sotto indicate.

- Illustrazione dei motivi per cui è stato deciso di effettuare la ricerca clinica.
- Indicazione degli obiettivi dello studio clinico e i criteri con cui saranno valutati i risultati.

Indicazione delle caratteristiche (età, sesso, tipo di neoplasia, stadio, caratteristiche biologiche del tumore, trattamenti precedenti consentiti, malattie concomitanti ammesse) che devono avere i pazienti per poter essere arruolati nello studio (criteri di eleggibilità) e i criteri di esclusione.

L’applicazione dei criteri di eleggibilità è molto importante perché permette di ar-

ruolare nello studio clinico pazienti con caratteristiche cliniche simili e ridurre al massimo la possibilità di “interferenze” nei risultati ottenuti. Contribuisce cioè a garantire l’affidabilità dei risultati.

I criteri di eleggibilità assicurano inoltre la sicurezza dei pazienti perché evitano di esporre a rischi inutili pazienti per i quali il nuovo farmaco oggetto dello studio clinico potrebbe avere effetti negativi (per esempio, rischio eccessivo di cardiotoxicità in pazienti già affetti da malattie cardiache gravi concomitanti; rischio di tossicità per condizioni cliniche generali molto precarie; ecc).

- indica il numero di pazienti che dovranno essere arruolati sulla base del disegno statistico dello studio.
- indica i trattamenti previsti dal protocollo e le modalità con cui verranno eseguiti i trattamenti previsti dallo studio.
- riporta gli esami clinici e gli esami strumentali cui verranno sottoposti i pazienti e la frequenza con cui verranno effettuati.
- illustra i possibili vantaggi e i possibili svantaggi derivanti dalla partecipazione allo studio.

Tutti i medici che sono coinvolti nello studio clinico devono attenersi al protocollo anche se, nel singolo paziente, possono intervenire considerazioni cliniche che possono giustificare una deviazione dal protocollo fino alla sospensione del trattamento, cioè all’esclusione del paziente dallo studio.

Inoltre ogni paziente arruolato in uno studio clinico è libero, in ogni momento, di ritirare il proprio consenso (per qualsiasi motivo) e uscire dallo studio clinico. Il paziente verrà poi trattato secondo la pratica clinica.

Il Protocollo di Ricerca

➤ Documento che descrive il razionale dello studio, l'obiettivo, il piano di studio, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio

Il protocollo è un manuale procedurale che accompagna lo studio in tutte le sue fasi, e deve quindi guidare in maniera il più possibile non ambigua tutte le persone coinvolte nella realizzazione della ricerca

- Schema
- Introduzione
- Obiettivi
- Popolazione in studio
- Assegnazione al trattamento
- Trattamento
- Esami di base e di follow up
- Criteri di valutazione
- Considerazioni statistiche
- Gestione dei dati
- Schede per la rilevazione
- Bibliografia

1.3.2. IL COMITATO ETICO E IL CONSENSO INFORMATO

I due passaggi fondamentali per l'AVVIO e la REALIZZAZIONE di una Ricerca e quindi di un protocollo di ricerca, a tutela dei pazienti che verranno arruolati, sono rappresentati dalla comunicazione al Comitato etico e dalla comunicazione al paziente (Consenso informato).

Comitato Etico

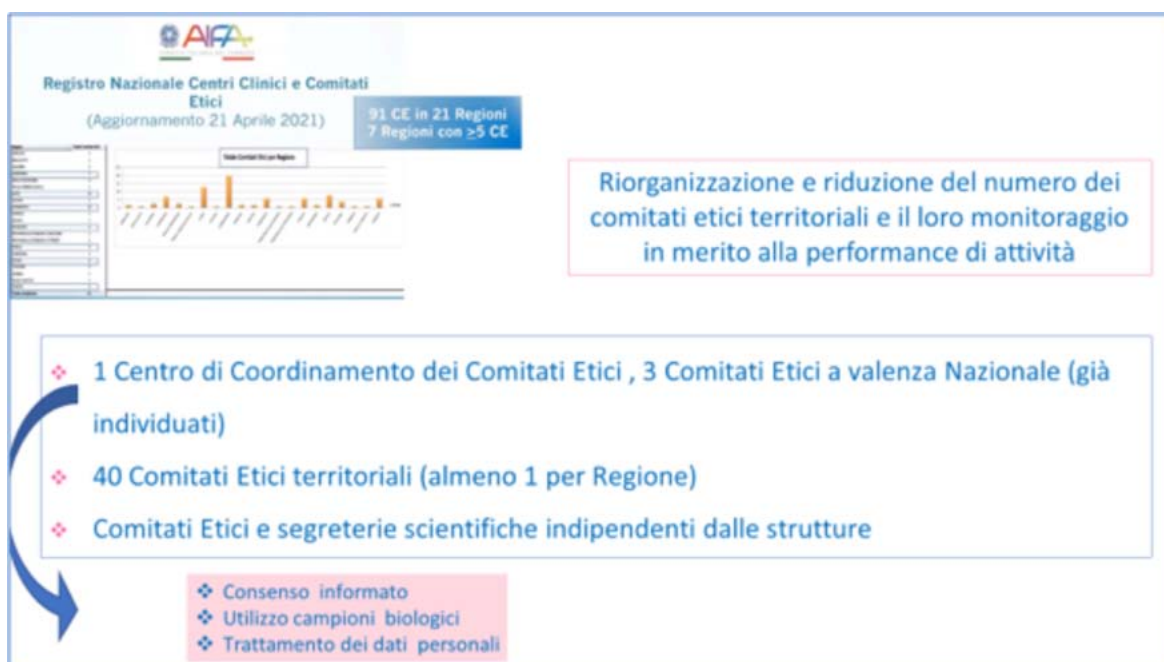
Per garantire la sicurezza dei pazienti, il protocollo di ogni studio clinico, prima del suo inizio, deve essere valutato e approvato da AIFA e dal Comitato Etico di riferimento del centro oncologico in cui viene effettuata la sperimentazione.

Ogni Comitato Etico è composto da clinici, farmacisti, farmacologi, statistici, epidemio-

I 2 Passaggi Fondamentali per l'AVVIO e la REALIZZAZIONE di una Ricerca



La Comunicazione di una ricerca da parte dello Sperimentatore verso un ORGANO UFFICIALE e verso il PAZIENTE



logi e anche da rappresentanti dei pazienti, da esperti di etica e di diritto, religiosi.

Infatti il Comitato Etico deve esprimere una valutazione dal punto di vista scientifico, metodologico e anche etico. Deve cioè verificare che la sperimentazione abbia basi scientifiche appropriate e anche accertare che non esponga i pazienti che verranno arruolati a rischi superiori a possibili benefici.

Il nuovo Regolamento Europeo sulla ricerca sui medicinali del 2014, è finalizzato a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea e, tra l'altro, prevede, oltre alla riorganizzazione e riduzione del numero dei comitati etici territoriali e il loro monitoraggio in merito alla performance di attività, anche la presenza nei Comitati etici di un paziente esperto o rappresentante del volontariato/ associazioni pazienti.

Consenso informato

Per poter partecipare ad uno studio clinico il paziente deve leggere una informati-

va relativa allo studio clinico che riporta tutte le informazioni disponibili, compresi rischi e benefici potenziali. Tale informativa viene consegnata al paziente per una attenta lettura e per eventuali successive consultazioni.

Nel caso il paziente accetti di partecipare allo studio clinico, dovrà firmare un consenso informato, un modulo con il quale il paziente autorizza i medici e i professionisti sanitari a iniziare i trattamenti previsti dallo studio stesso, esprimendo la sua volontà a partecipare allo studio e firmando e datando il Modulo di consenso informato. Il consenso informato viene firmato e datato in doppia copia: una copia sarà consegnata al paziente e un'altra sarà archiviata nel fascicolo dello studio.

Firmare il modulo di consenso informato con il quale il paziente acconsente a partecipare allo studio clinico non significa che è obbligato a portarlo a termine: può infatti revocare il proprio consenso in ogni momento e uscire dallo studio clinico, con il diritto di essere trattato con altre opzioni terapeutiche disponibili nella pratica clinica.



Il diritto all'informazione del paziente è tutelato per tutta la durata dello studio. Infatti, il paziente sarà informato di qualunque notizia emerga o abbia implicazioni sulla conduzione dello studio. Può anche accadere che nel caso in cui gli sperimentatori si rendessero conto che i rischi per un paziente di partecipare allo studio possano superare i benefici, lo studio clinico venga interrotto prima del previsto. In tal caso i pazienti partecipanti allo

studio verranno in tal caso informati nel più breve tempo possibile.

1.3.3. RILEVAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI DURANTE UNO STUDIO CLINICO

Quando un paziente partecipa ad uno studio clinico vengono in maniera costante e rigorosa rilevati gli effetti collaterali determinati dal nuovo farmaco in corso di valutazione e, nel caso di studi randomizzati, anche dei farmaci convenzionali.

Questi effetti collaterali (eventi avversi) vengono graduati secondo criteri internazionali molto particolareggiati (Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE- Versione 5.0 del 27 novembre 2017) per permettere a livello mondiale il confronto dei risultati ottenuti.

Tutti i possibili eventi avversi (nausea, vomito, diarrea, anemia, leucopenia, piastrinopenia ecc) vengono annotati dai medici che seguono il paziente all'interno di un protocollo.



Gravità (Serio/Non Serio)

Un evento avverso serio o una reazione avversa seria è da considerarsi come qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, presenta uno o più dei seguenti criteri:

- Ha esito fatale
- Mette il pericolo la vita del soggetto
- Richiede un ricovero ospedaliero o un prolungamento dello stesso
- Comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata
- Comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita
- Altro evento clinicamente rilevante

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

In generale :

Grado 1: evento avverso di grado lieve

Grado 2: evento avverso di grado moderato

Grado 3: evento avverso di grado severo

Grado 4: evento avverso di grado pericoloso per la vita.

Nel caso in cui venga registrato dal medico un evento avverso serio o una reazione avversa seria, è necessario valutarne l'eventuale relazione con il farmaco somministrato e se ne deve dare in ogni caso informazione in tempi rapidi al promotore dello studio e quindi a tutti i medici che partecipano anche in altri centri oncologici a quello stesso protocollo clinico.

Questo per tutelare la salute dei pazienti arruolati nei protocolli.

1.3.4. LE FIGURE PROFESSIONALI COINVOLTE NELLA RICERCA CLINICA

Ogni paziente che sceglie di aderire a uno studio clinico viene preso in carico in un

centro oncologico qualificato per la cura dei tumori e verrà seguito da una equipe comprendente medici, infermieri e altre figure professionali che lavorano in stretta collaborazione con i clinici, quali infermieri di ricerca, study coordinator (data manager) e statistici.

Nel Regolamento Europeo del 2014 (leggere Paragrafo su Regolamento Europeo) è infatti prevista, al fine di implementare la ricerca, anche l'identificazione, formazione e strutturazione del **personale di supporto** per la ricerca con definizione normativa dei profili professionali specifici richiesti per la gestione dei dati ed il coordinamento degli studi (figura dello study coordinator o data manager).

I medici e gli infermieri e altri operatori partecipanti allo studio clinico sono sempre a disposizione dei pazienti per rispondere a domande relative allo studio, modalità di partecipazione, terapie previste all'interno dello studio clinico.

1.3.5. IL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO

Il REGOLAMENTO europeo n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano è entrato in vigore il 16 giugno 2014. Il documento comprende 99 articoli e 6 allegati, e abrogando la direttiva 2001/20/CE, è finalizzato a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione. Essendo un **Regolamento**, esso **rappresenta un Atto legislativo vincolante per ogni Stato Membro, da applicare in tutti i suoi elementi nell'intera Unione Europea.**

Le finalità di questo regolamento (attualmente in fase attuativa in Italia) sono:

- abrogare la Direttiva 2001/20/EC (la Direttiva era un Atto legislativo che stabiliva un obiettivo comune per tutti i Paesi UE ma ciascun paese può decidere come procedere)
- garantire coerenza nelle norme dei trial

nell'UNIONE Europea

- **eliminare inutili duplicazioni di studi**
- creare un ambiente favorevole alla conduzione dei trial
- garantire tempistiche certi e stringenti
- aumentare la trasparenza nella conduzione dei trial.

L'attuazione del Regolamento Europeo prevede anche la riorganizzazione e riduzione del numero dei comitati etici presenti nel territorio italiano e il loro monitoraggio in merito alla performance di attività (leggere anche Paragrafo Comitato Etico). Prevede inoltre la presenza nei Comitati etici di un paziente esperto o rappresentante del volontariato/associazioni pazienti. Gli obiettivi finali del regolamento Europeo 2014 sono:

- mantenere attrattività dell'Unione Europea come luogo di conduzione di sperimentazioni cliniche.
- consentire ai pazienti coinvolti un accesso precoce a farmaci innovativi, poiché gli studi clinici multicentrici e multina-

"REGOLAMENTO (UE) n. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano";



...finalizzato a semplificare e *armonizzare* le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione

- Abrogare la Direttiva 2001/20/EC
- Garantire coerenza nelle norme dei trial nell'UNIONE Europea
- **Eliminare inutili duplicazioni di studi**
- Creare un ambiente favorevole alla conduzione dei trial
- Garantire tempistiche certi e stringenti
- Aumentare la trasparenza nella conduzione dei trial

27.5.2014 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 118/1

I
(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO
del 16 aprile 2014
sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE
(Testo rilevante ai fini del SEE)

- Il Regolamento UE stabilisce alcuni principi 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
 - La necessità di **partecipazione e informazione consapevole** dei pazienti e associazioni di pazienti

zionali comportano un miglioramento dell'assistenza sanitaria, con ricadute positive anche per Servizio Sanitario

Nazionale

- Sviluppare studi clinici per dare risposte strategiche ai nuovi bisogni dei pazienti.

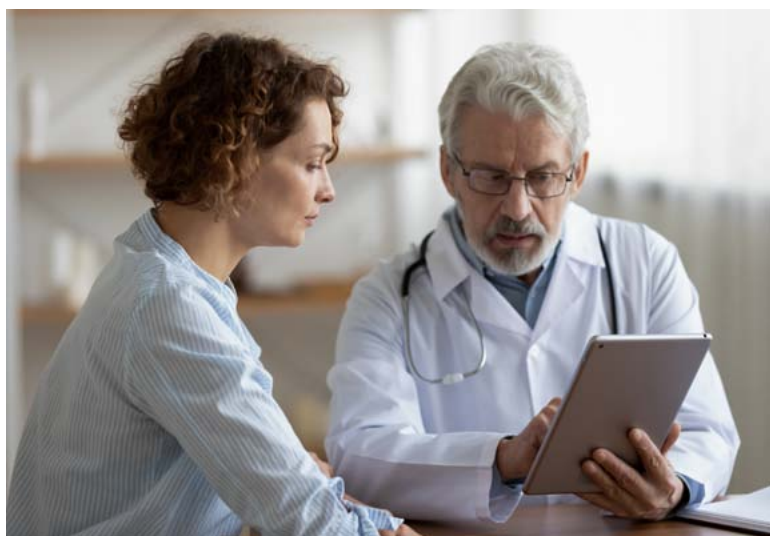
2. COSA SIGNIFICA PER UN PAZIENTE ESSERE TRATTATO CON UNA TERAPIA ALL'INTERNO DI UNO STUDIO CLINICO? PERCHÉ È IMPORTANTE ACCETTARE DI ESSERE ARRUOLATI IN UNO STUDIO CLINICO?

2.1. COSA SIGNIFICA PER UN PAZIENTE ESSERE TRATTATO CON UNA TERAPIA ALL'INTERNO DI UNO STUDIO CLINICO?

Un paziente oncologico può ricevere la proposta di partecipare a uno studio clinico dai medici del centro in cui è seguito, se lo studio è attivo presso quello stesso centro, oppure può essere indirizzato dal medico in un altro centro in cui lo studio è attivo. Non in tutti i centri oncologici italiani sono infatti attivi tutti gli studi clinici disponibili.

A tutela di ogni paziente esiste una prassi rigorosa che prevede l'elaborazione di un protocollo di ricerca (leggere paragrafo Protocollo di Ricerca) clinica secondo alcuni criteri ben identificati, l'approvazione da parte del Comitato Etico dopo attenta valutazione, prima che possa essere proposto al paziente. Dopo l'illustrazione del protocollo clinico da parte del medico al paziente, viene fornita al paziente una informativa e, successivamente, un Consenso Informato che il paziente dovrà firmare prima di essere arruolato nello studio (leggere paragrafo Il comitato etico e il consenso informato).

Durante lo studio il paziente verrà preso in carico da una equipe di professionisti (leggere paragrafo Le figure professionali coinvolte nella ricerca clinica) e verranno



riportati secondo modalità rigorose gli effetti collaterali (leggere paragrafo Rilevazione degli effetti collaterali durante uno studio clinico) e gli effetti sul tumore del farmaco in corso di valutazione.

Il paziente, durante la partecipazione allo studio clinico, sarà sottoposto a una serie di esami rigorosi, con un numero di visite mediche e esami che potrebbero essere in numero anche superiore a quello previsto per i pazienti in trattamento al di fuori dello studio clinico: questo per assicurare una continua attenzione a ogni effetto collaterale del nuovo farmaco e assicurare una assistenza ancora più attenta del paziente, a tutela della sua salute visto che è in trattamento con un farmaco ancora non entrato nella pratica clinica.

Al paziente verrà chiesto di seguire il piano terapeutico che i medici prescriveranno, come accade per qualsiasi trattamento. Potrà essere chiesto ai pazienti di riportare in maniera attiva i farmaci assunti ogni giorno (per i farmaci orali) oppure di rispondere a questionari che prevedono domande sul loro stato di salute.

Le Associazioni pazienti e la rete Oncologia pazienti Italia-ROPI- costituiscono un punto di riferimento per i pazienti che vogliono avere informazioni relative

all'eventuale inserimento in uno studio clinico.

Al termine dello studio verranno effettuate analisi statistiche relative ai risultati ottenuti, che dovranno essere resi noti alla comunità scientifica e ai pazienti.

2.2. PERCHÉ È IMPORTANTE ACCETTARE DI ESSERE ARRUOLATI IN UNO STUDIO CLINICO?

Domandare a un paziente “Perché partecipare a un trial clinico?” determina varie tipi di risposte che dimostrano una scarsa consapevolezza e scarsa informazione.

È invece importante che ogni paziente abbia consapevolezza relativa a benefici e rischi derivanti dalla partecipazione a uno studio clinico: deve ricevere quindi una informazione adeguata.

Innanzitutto ogni paziente deve discutere con il proprio medico di riferimento e anche con i familiari l'eventuale possibilità di partecipazione a uno studio clinico.

La decisione finale è sempre e comunque del paziente, che deve ricevere prima del-

le decisioni una informazione adeguata sulle opzioni terapeutiche possibili sia nella pratica clinica sia entrando in uno studio clinico.

Se il paziente dà il suo consenso a partecipare a uno studio clinico, il paziente inizierà il suo percorso tracciato dal protocollo di ricerca, sia come tipo che tempistica di esecuzione degli esami previsti sia come tipo di farmaci antitumorali che dovrà ricevere.

Durante lo studio il paziente verrà sottoposto a una rigorosa osservazione da parte di medici e infermieri allo scopo di controllare sia l'andamento della malattia tumorale che eventuali effetti collaterali delle terapie somministrate.

2.3. QUALI BENEFICI PUÒ AVERE UN PAZIENTE PARTECIPANDO A UNO STUDIO CLINICO?

- Partecipare a uno studio clinico assicura una assistenza oncologica di ottima qualità e sicuramente non inferiore a quella che ricevuta nella pratica clinica.
- Il paziente, informato adeguatamente sullo studio clinico, assume un ruolo attivo nelle decisioni che riguardano la

I pazienti rispondono alla domanda: «Perché partecipare ad un trial clinico?»

- Perché è giusto e perché la medicina senza i pazienti ed i trials non può progredire!
- Perché il mio medico mi dice che devo fare così
- Perché «ho letto qualcosa» e sono andato a cercare il meglio *per...me, mio padre, mia madre...*
- Perché non ho altre opzioni terapeutiche e il mio medico non mi può offrire altro

- gestione della sua vita e la sua malattia.
- Nel caso in cui un paziente partecipi a uno studio randomizzato (leggere paragrafo STUDI DI FASE III) e venga randomizzato al gruppo farmaco convenzionale e quindi non riceva il nuovo farmaco, gli sarà offerto comunque il trattamento migliore disponibile nella pratica clinica. Fino al termine dello studio non si saprà se il farmaco convenzionale abbia una efficacia inferiore o uguale a quella del nuovo farmaco.
 - Nel caso in cui un paziente partecipi a uno studio randomizzato e venga randomizzato al gruppo trattato con il nuovo farmaco (farmaco sperimentale) e il nuovo farmaco si dimostri efficace, sarà tra i primi pazienti a beneficiare del nuovo farmaco, in quanto ancora non è disponibile nella pratica clinica.
 - Alcuni studi randomizzati prevedono una randomizzazione sbilanciata: cioè più pazienti vengono randomizzati al gruppo trattato con il nuovo farmaco (sperimentale) per aumentare il numero di pazienti che possono accedere a questa nuova opportunità terapeutica.
 - Alcuni studi randomizzati prevedono il cosiddetto “cross-over” , cioè la possibilità, nel momento in cui il farmaco convenzionale non si dimostri più efficace nel singolo paziente, di ricevere il nuovo farmaco sperimentale.

2.4. A QUALI RISCHI PUÒ ANDARE INCONTRO UN PAZIENTE PARTECIPANDO A UNO STUDIO CLINICO?

- Nel caso in cui un paziente partecipi a uno studio randomizzato e venga randomizzato al gruppo trattato con il nuovo farmaco (farmaco sperimentale), può accadere che il nuovo farmaco si dimo-

stri meno efficace del trattamento convenzionale.

- Il nuovo farmaco in corso di valutazione all’interno di uno studio clinico può evidenziare effetti collaterali non previsti.
- Il nuovo farmaco in corso di valutazione all’interno di uno studio clinico può evidenziare effetti collaterali peggiori di quelli che si verificano con il trattamento standard.
- Il nuovo farmaco in corso di valutazione all’interno di uno studio clinico può evidenziare efficacia in media superiore a quella del farmaco standard, ma non è possibile garantire che funzioni nel singolo paziente. Tuttavia questo potrebbe verificarsi anche con il farmaco convenzionale.
- SE un paziente accetta di partecipare a uno studio randomizzato, potrebbe avvenire che venga randomizzato al gruppo di pazienti trattati con il farmaco convenzionale e questo potrebbe rappresentare una delusione delle aspettative del paziente.

2.5. PARTECIPANDO A UNO STUDIO CLINICO I PAZIENTI AIUTANO ANCHE ALTRI FUTURI PAZIENTI AD AVERE UN TRATTAMENTO MIGLIORE?

Partecipando a uno studio clinico, i pazienti permettono la conduzione di uno studio clinico e l’ottenimento di risultati che saranno poi pubblicati. Se i risultati saranno a favore del nuovo farmaco antitumorale, questo verrà valutato dalle Autorità regolatorie e se il giudizio sarà positivo sarà reso disponibile per altri pazienti nella pratica clinica.

E quindi, in tal modo, partecipando a uno studio clinico, i pazienti aiutano anche altri futuri pazienti ad avere un trattamento migliore.



2.6. LA TUTELA DELLA PRIVACY

Il garante per la protezione dei Dati Personali ha varato *le Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*:

(<https://www.garanteprivacy.it/home/docweb/-/docweb-display/docweb/1533155>) pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n.190 del 14-8-2008

(https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2008-08-14&atto.codiceRedazionale=08A05857&elenco30giorni=false).

Tali Linee guida valutano vari aspetti e contengono anche un modulo di riferimento per la manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali e per il foglio informativo che accompagna tale modulo.

3. STUDI CLINICI: QUALI SONO ATTIVI E DOVE VENGONO CONDOTTI? COME TROVARE QUESTE INFORMAZIONI?

In Italia è possibile avere informazioni relative agli studi clinici in corso e alle sedi in cui vengono condotti grazie al sito dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM):

<https://studiclinici.aiom.it/studi-clinici/1,108,1>,

In questo sito è possibile anche ai pazienti impostare criteri geografici e criteri relativi al tipo di neoplasia e tipo di farmaco per cercare informazioni utili per la propria malattia.

In alcune Regioni, all'interno delle Reti Oncologiche Regionali, è possibile consultare siti in cui sono elencati gli studi

clinici attivi e i centri oncologici coinvolti. Ad esempio, per la rete Oncologica del Veneto questo è il sito da consultare: <https://salute.regione.veneto.it/web/rov/studi-clinici-in-corso>

In Europa, il 31 gennaio 2022 è stato lanciato il Portale europeo centralizzato (CTIS= Clinical Trial Information System) sul quale sono pubblicate informazioni relative a tutti gli studi clinici attivi nell'Unione europea, accessibile a professionisti e a pazienti.

Con l'attivazione del portale è ufficialmente operativo dal 31 gennaio 2022 il Regolamento (UE) 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche (leggere paragrafo Regolamento Europeo), che porta a una trasformazione radicale del sistema e alla gestione armonizzata della valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea (UE) e nell'Area Economica Europea (EEA).



The screenshot shows the AIOM website interface. At the top, there are navigation tabs: HOME, STUDI FASE I, TUTTI GLI STUDI, CENTRI ADERENTI, RICERCA STUDI, and EXPANDED ACCESS. The main content area is titled 'STUDI CLINICI' and includes a map of Italy with a legend 'Numero degli Studi' ranging from 0 to 400. To the right of the map, there is a section titled 'GLI STUDI CLINICI IN ITALIA' with a sub-section 'L'IMPEGNO DI AIOM' containing text about the platform's purpose and search capabilities.

Il Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche e il *Clinical Trials Information System (CTIS)* rappresentano uno dei progetti più ambiziosi del network delle agenzie regolatorie europee del farmaco ed è stato disegnato con lo scopo di rafforzare il settore delle sperimentazioni cliniche in Europa, supportando la sua attrattività in materia, ma soprattutto rafforzando il coinvolgimento dei pazienti e il livello di garanzia sulle sperimentazioni e sui dati che queste potranno generare.

L'avvio ufficiale del Regolamento è il primo passo di una iniziativa globale di trasformazione delle sperimentazioni cliniche, che sarà declinato nei prossimi due anni anche mediante il progetto *Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU)*, che è parte integrante della *Network strategy to 2025* dell'Unione Europea e della strategia generale della Commissione Europea in materia di farmaco.

Negli Stati Uniti, il National Cancer Institute in collaborazione con la Food and Drug Administration (FDA, l'autorità competente americana per la valutazione dei nuovi farmaci) ha istituito un sito che rappresenta una banca dati costantemente aggiornata sulle sperimentazioni cliniche in corso negli Stati Uniti e nel mondo (<https://clinicaltrials.gov>).

In tale banca dati sono reperibili informazioni relative ai vari studi clinici in corso (titolo, malattia, trattamenti studiati, requisiti di eleggibilità dei pazienti per poter partecipare) e anche i risultati degli studi clinici conclusi.

Ad oggi è obbligatorio registrare gli studi clinici in questo sito solo nel caso in cui il promotore dello studio sia americano. Tuttavia ultimamente molti studi ideati e condotti in Italia iniziano a essere registrati in questo data base.

4. I PROGRESSI OTTENUTI GRAZIE ALLA RICERCA CLINICA IN ONCOLOGIA

Gli studi clinici condotti in oncologia hanno permesso di raggiungere progressi importanti in ambito diagnostico e terapeutico.

Va comunque evidenziato come di 8.000-10.000 nuove molecole che vengono studiate in laboratorio, solo 12-18 entrano in sviluppo e solo 6-9 entrano nella fase di sviluppo degli studi clinici e, alla fine, solo 1 nuovo farmaco entrerà in commercio (tasso di abbandono - drug attrition rate- che supera il 99%).

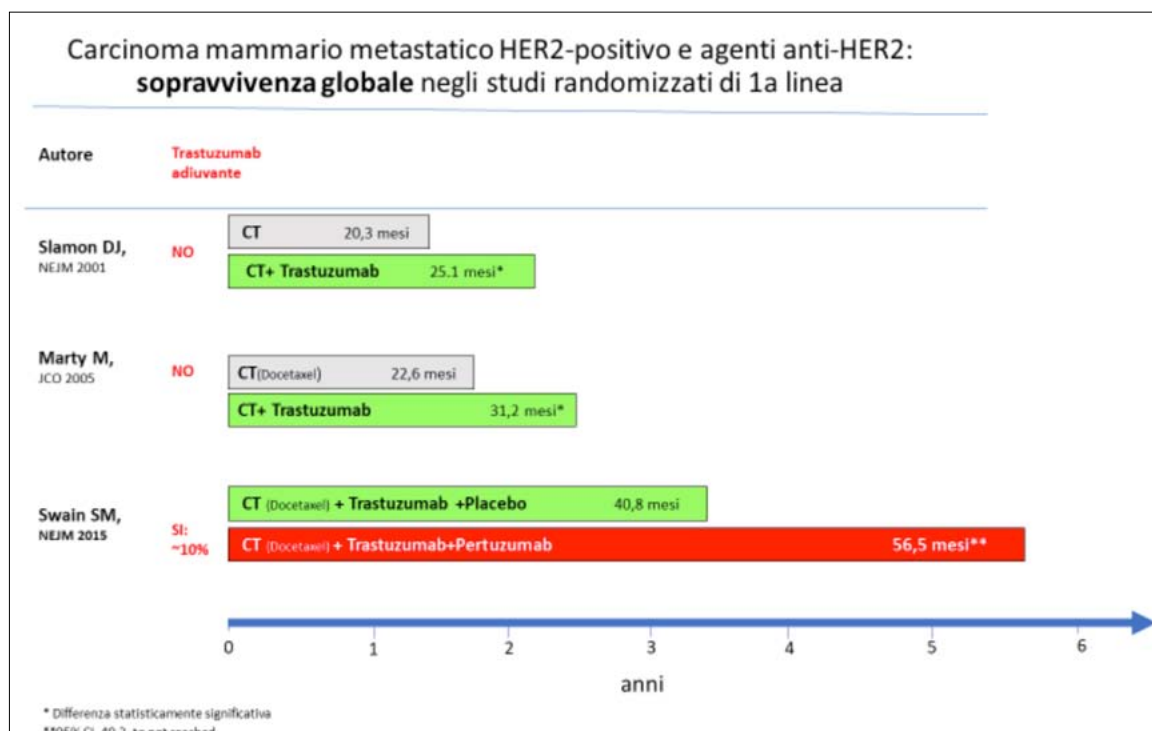
La sperimentazione ha tempi lunghi: circa 4 anni la fase preclinica, circa 6 anni gli studi clinici di fase I-II-III e circa 2 anni l'iter autorizzativo da parte delle Autorità regolatorie: servono quindi in media 12 anni dall'identificazione di un nuovo farmaco alla sua disponibilità (se riuscirà a superare tutti gli step della ricerca) prima di arrivare ad essere utilizzato per la terapia dei pazienti nella pratica clinica.

Grazie alla ricerca e agli studi clinici sono stati identificati molti nuovi farmaci più efficaci delle terapie finora utilizzate nella pratica clinica: farmaci mirati contro un bersaglio molecolare identificato nel singolo tumore grazie a test di biologia molecolare (per esempio nelle neoplasie polmonari, nei carcinomi mammari, ovarici, renali, nei melanomi, alcune leucemie) e farmaci immunoterapici, anticorpi che hanno come bersaglio le cellule del sistema immunitario del paziente nel quale aumentano la capacità di tenere sotto controllo la malattia e, talora, di eliminarla.

- Per quanto riguarda i farmaci a bersaglio molecolare, un esempio di quanto si è riusciti ad ottenere grazie alla ricerca clinica è rappresentato dal carcinoma mammario metastatico HER2-positivo (le cellule tumorali presentano cioè un maggior numero di recettori HER2 sulla propria superficie cellulare, indice di maggior tasso di proliferazione di queste cellule tumorali). Alla fine degli Anni Novanta era disponibile la chemioterapia per le pazienti con carcinoma mammario

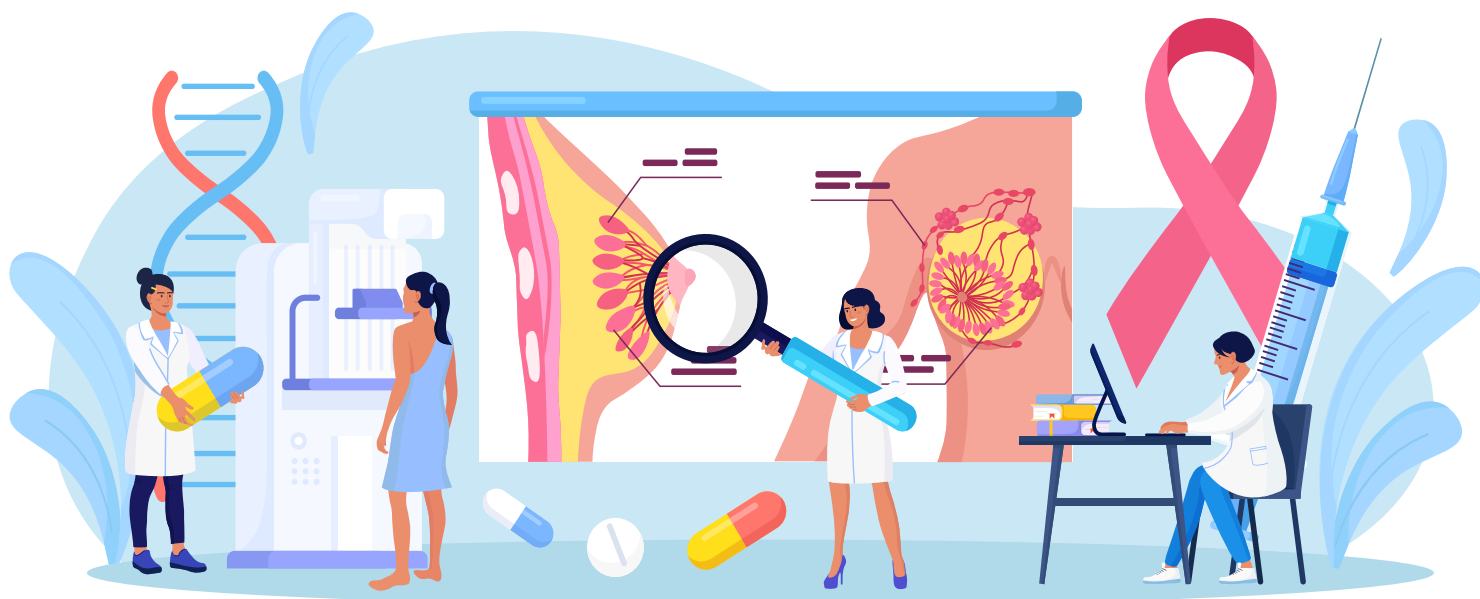
Tempi e Costi della Ricerca

Tasso di abbandono (drug attrition rate)		Quanto tempo dura la sperimentazione?	
Nuove molecole	8.000-10.000	Test preclinici	4 anni
Nuovi farmaci che entrano in sviluppo	12-18	Test clinici fase I	1 anno
Farmaci che entrano negli studi clinici	6-9	Test clinici fase II	2 anni
Farmaci che entrano in commercio	1	Test clinici fase III	3 anni
		Rev. delle autorità regolatorie	2 anni
		Tempo totale	12 anni

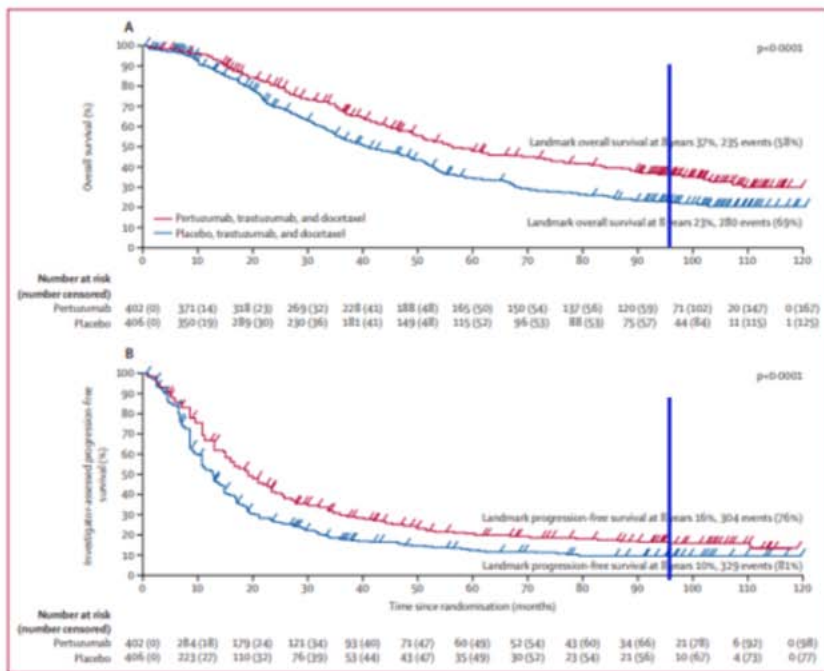


metastatico HER2-positivo che permetteva l'ottenimento di una sopravvivenza globale mediana di 20 mesi (meno di 2 anni). Ma l'aggiunta alla chemioterapia di un anticorpo monoclonale anti-HER2, il trastuzumab, ha dimostrato di allungare questa sopravvivenza portandola a 25-31 mesi. Nel 2015 un altro studio clinico di fase III, che ha confrontato, sempre in

pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, una chemioterapia aggiunta al trastuzumab rispetto alla stessa chemioterapia aggiunta a due anticorpi anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab), ha ripostato nel gruppo di pazienti trattate con due anticorpi monoclonali una sopravvivenza mediana di circa 6 anni!



Carcinoma
mammario
metastatico
HER2-positivo



Dopo 8 anni dall'inizio della terapia:

← **37% di pts vive**

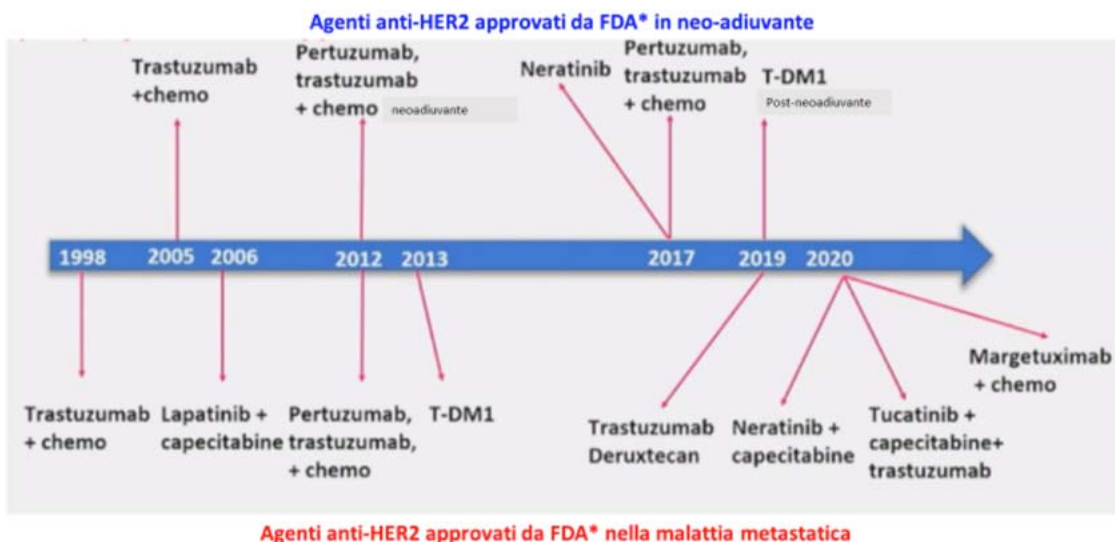
← **16% di pts senza progressione (guarite?)**

Swain SM et al, Lancet Oncol 2020

E un recente aggiornamento pubblicato nel 2020 ha evidenziato che il 16% di queste donne così trattate risultano essere ancora vive e senza progressione di malattia dopo 8 anni dall'inizio della terapia, tanto che si comincia a parlare di guarigione. Risultati impensabili un ventennio fa.

Molti altri studi sono stati condotti in questo sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, sia in ambito di malattia in stadio iniziale (setting neoadiuvante e adiuvante) che metastatico: ciò ha fatto sì che oggi negli Stati Uniti siano a disposizione molti schemi terapeutici.

Carcinoma mammario HER2-positivo e agenti anti-HER2 approvati da FDA* negli Stati Uniti



*FDA= Food and Drug Administration, l'ente regolatorio del farmaco in USA

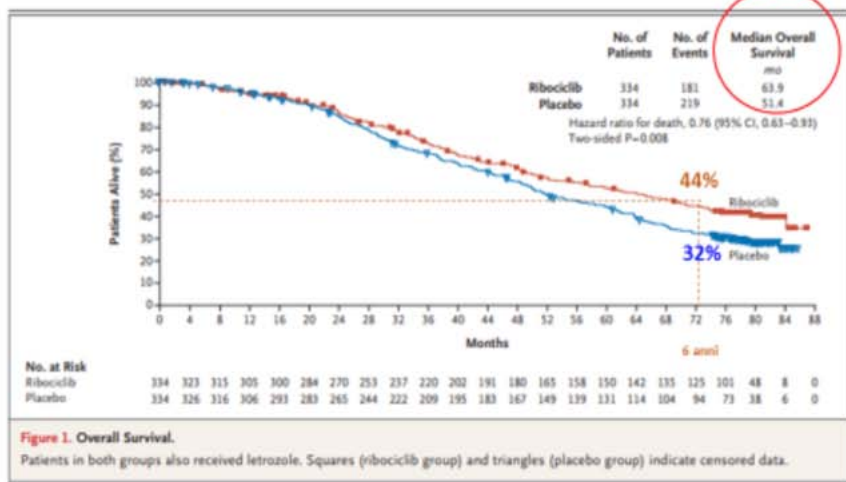
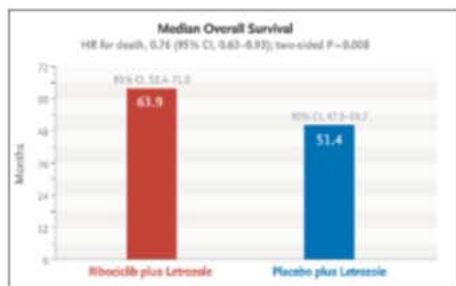


Figure 1. Overall Survival.

Patients in both groups also received letrozole. Squares (ribociclib group) and triangles (placebo group) indicate censored data.



Hortobagyi GN et al, NEJM 2022; 386:942-50

RIBOCICLIB- MONALEESA -2

Ormonoterapia + Ribociclib in 1a linea nel ca. mammario metastatico HR+/HER2-



Table 1. Overall Survival and Kaplan-Meier Estimates.

Variable	Ribociclib + Letrozole (N=334)	Placebo + Letrozole (N=334)
Death — no. (%) ^a	181 (54.2)	219 (65.6)
Data censored [†]	153 (45.8)	115 (34.4)
Median overall survival (95% CI) — mo	63.9 (52.4-71.0)	51.4 (47.2-59.7)
Kaplan-Meier estimated overall survival (95% CI) — %		
At 48 mo	60.9 (55.2-66.1)	55.2 (49.5-60.5)
At 60 mo	52.3 (46.5-57.7)	43.9 (38.3-49.4)
At 72 mo	44.2 (38.5-49.8)	32.0 (26.8-37.3)

^a The hazard ratio for death was 0.76 (95% CI, 0.63 to 0.93), as calculated with the use of a stratified Cox proportional-hazards model. A two-sided P value of 0.008 was calculated with a stratified log-rank test.

[†] Data for patients were censored on the date that the patient was last known to be alive.

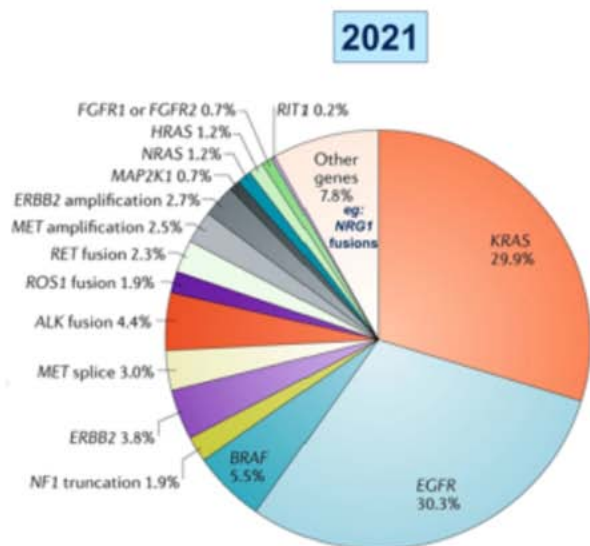
Inoltre, la ricerca condotta nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali per estrogeno e/o progesterone positivi e HER2-negativo, ha evidenziato come l'aggiunta di un inibitore delle cicline a ormonoterapia abbia permesso di raddoppiare la sopravvivenza libera da progressione ma anche un prolungamento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza globale.

Nell'ambito dell'adenocarcinoma del polmone avanzato, la ricerca traslazionale e clinica ha permesso di identificare numerosi bersagli molecolari e oggi in Italia dobbiamo conoscere almeno 5 caratteristiche molecolari di questi tumori prima di decidere il trattamento di prima linea (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRAK). Una terapia mirata, nel caso di presenza di

bersaglio molecolare, permette infatti di "spegnere un interruttore" importante per la sopravvivenza delle cellule tumorali e, alla fine, permette di raddoppiare la sopravvivenza di questi pazienti.

- La terapia con inibitori di BRAF e MEK in associazione ha determinato nei melanomi operati ma ad alto rischio di ricomparsa della malattia, una riduzione del rischio di recidiva e, nel caso di malattia metastatica, un aumento del tasso di risposte complete (scomparsa del tumore) e della sopravvivenza.
- Terapie con farmaci orali anti-tirosin chinasi che agiscono inibendo la formazione di nuovi vasi sanguigni all'interno delle masse tumorali (e che quindi inibiscono il nutrimento e la conseguente crescita tumorale) ha permesso inoltre di rivoluzionare il trattamento dei tumori renali metastatici.

Terapia di precisione nell'adenocarcinoma polmonare metastatico 2021-2022



Data from MSK-IMPACT (Jordan et al.¹⁸) and FoundationOne (Frampton et al.¹⁹) panels (n = 5262)

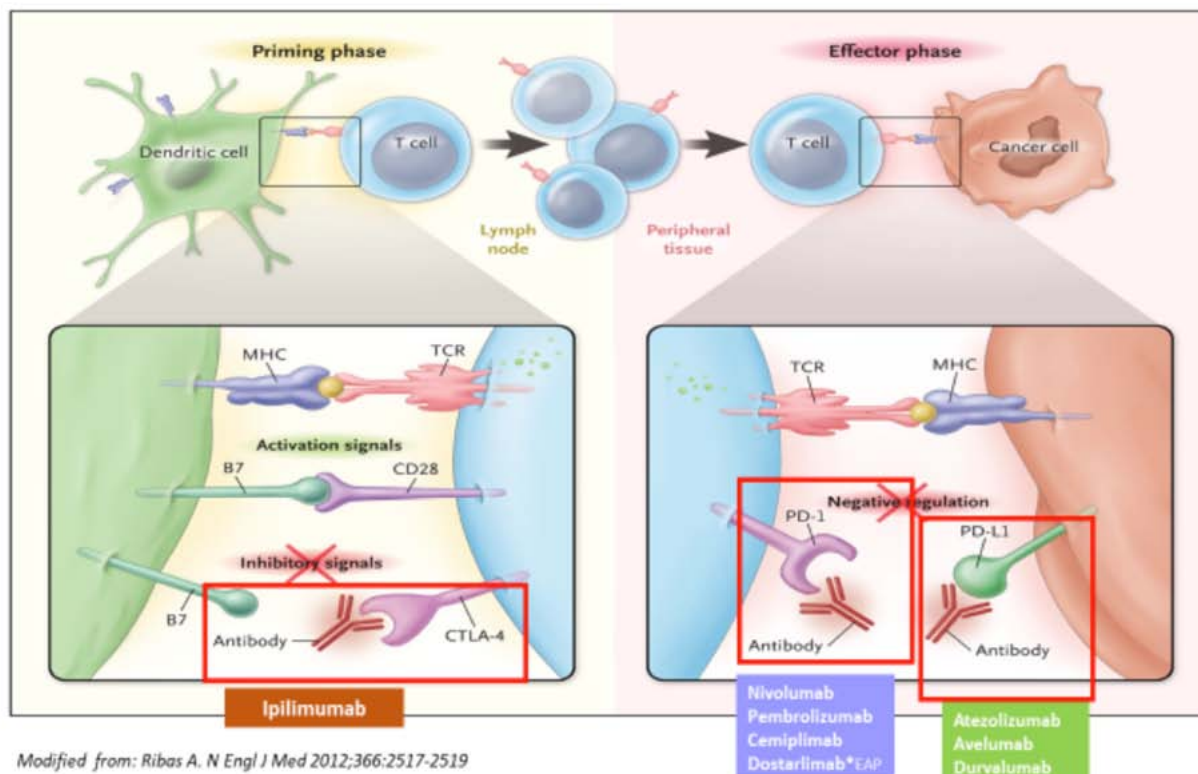
Cosa dobbiamo sapere oggi
PRIMA di iniziare una
terapia di 1a linea in Italia



proposito, in tutti i pazienti con NSCLC in stadio IIIB-IIIIC (non candidati a trattamenti loco-regionali), e IV, risulta raccomandato completare la diagnosi morfologica (di cui sopra) con la caratterizzazione delle mutazioni in *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor) e *BRAF* (B-Raf proto-oncogene), la definizione delle traslocazioni a carico di *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase), *ROS-1* (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS) e *NTRK 1,2 e 3* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) e la valutazione dei livelli di espressione del PD-L1 (Programmed-death ligand 1) (secondo i cut - off validati dagli studi

Linee Guida AIOM – Neoplasie del Polmone 2021

Immune Checkpoints



- Esiste poi un'altra classe di farmaci che sono stati studiati nell'ultimo decennio all'interno di sperimentazioni cliniche e che hanno determinato un aumento significativo delle possibilità di guarigione e di cura dei tumori: l'immunoterapia con i cosiddetti inibitori dei checkpoint immunitari. In Italia sono disponibili un inibitore CTL-4 (ipilimumab), alcuni inibitori di PDL1 (pembrolizumab, nivolumab, cimiplimab, dorststalimab) e di PD1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab). Questi nuovi farmaci sono anticorpi monoclonali utilizzabili per via endovenosa che hanno come bersaglio alcuni target del sistema immunitario. In molti tumori sono oggi disponibili perché hanno dimostrato nel carcinoma renale, polmonare, vescicale, melanoma metastatici

di ottenere risposte complete (completa scomparsa del tumore) e sopravvivenze lunghissime fino alla guarigione. Hanno dimostrato vantaggi importanti anche in varie forme tumorali in fase iniziale. Gli studi clinici hanno permesso di sperimentare anche l'associazione di due immunoterapici rispetto ad un singolo immunoterapico e l'associazione di farmaci diversi (chemioterapia associata a immunoterapia nei carcinomi polmonari oppure farmaco antiangiogenico orale con immunoterapia nei carcinomi renali metastatici).

I progressi ottenuti nella cura dei tumori si sono avuti grazie alla conduzione della ricerca clinica e alla effettuazione di studi clinici ai quali hanno partecipato i pazienti oncologici.

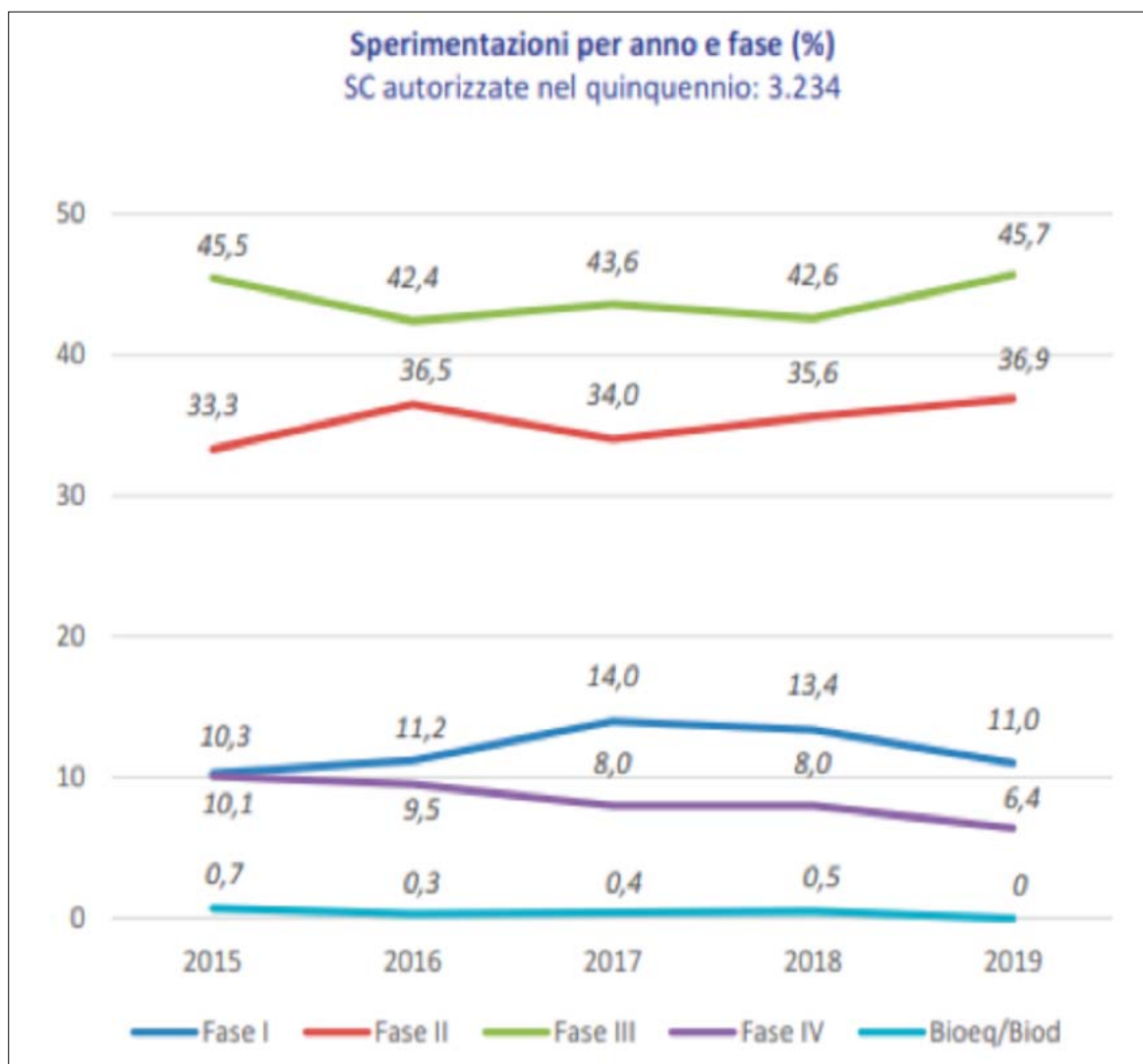
5. LA RICERCA CLINICA IN ITALIA

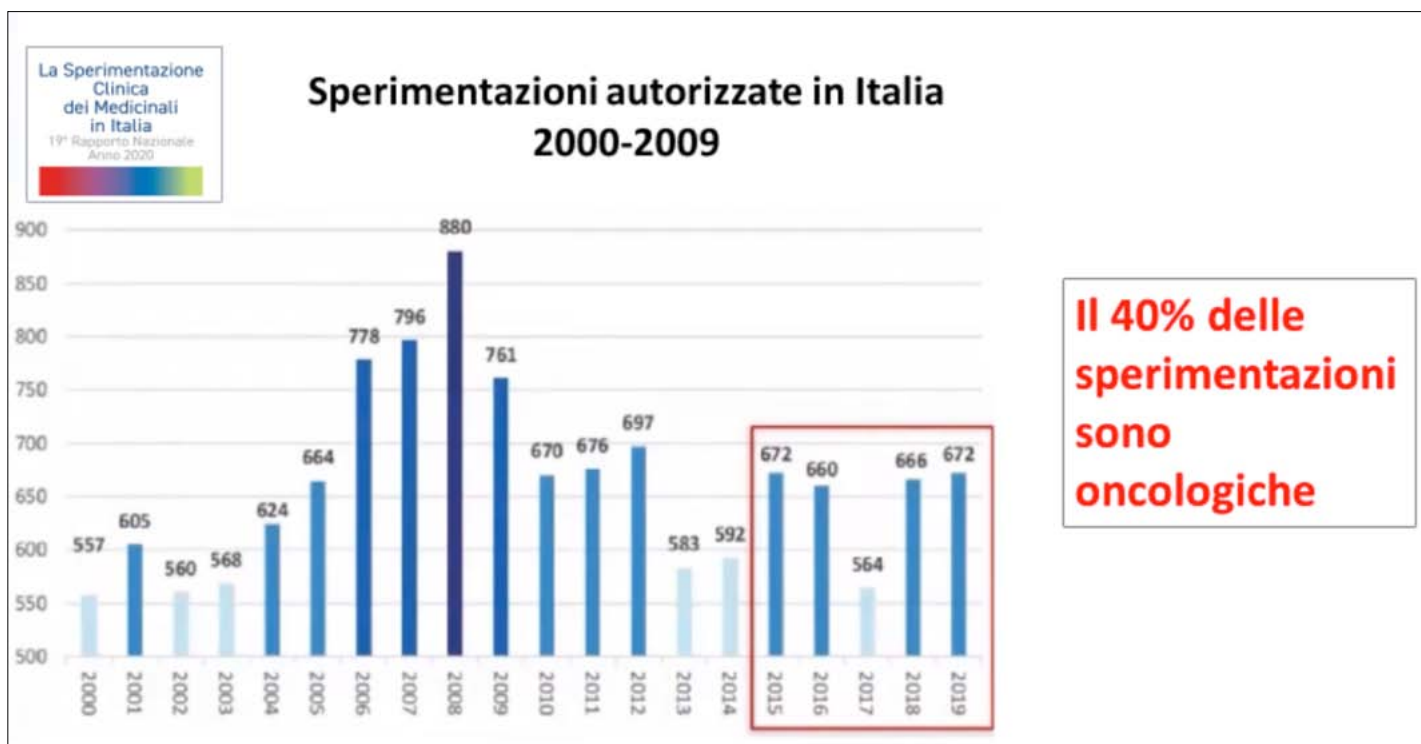
In Italia, come riportato dal 19° Rapporto AIFA 2020 relativo alla Sperimentazione clinica, sono aumentate in numero gli studi clinici condotti nell'ultimo quinquennio, con un aumento soprattutto degli studi clinici di fase II e di fase III.

Analizzando nel dettaglio, il 40 % delle sperimentazioni sono state condotte in ambito oncologico. La maggior parte delle sperimentazioni condotte in oncologia

sono state studi di fase II e III. Più bassa la percentuale degli studi di fase I e di fase IV.

Sicuramente esistono ancora problematiche da risolvere per poter permettere un aumento della ricerca clinica in Italia. Nel Libro Bianco dell'oncologia coordinato nel 2020 da AIOM emerge come in meno del 50% delle strutture oncologiche censite sia presente un Ufficio Studi Clinici e la presenza di study coordinator (Data manager), la cui figura deve ancora ricevere un riconoscimento burocratico e amministrativo.





La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale - Anno 2020

Sperimentazioni Cliniche - PARTE 2: SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN ITALIA, ANNO 2019

Spérimentazioni cliniche autorizzate nel 2019 con antineoplastici e immunomodulatori

N.	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
367 (su 705 totali =54,9%)	64 (17,4%)	144 (39,2%)	143 (39%)	16 (4,4%)

La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia
19° Rapporto Nazionale Anno 2020

Ricerca clinica oncologica				
	2015	2017	2019	2020
N. Strutture oncologiche censite	322	331	356	369
Ufficio Studi Clinici presenti nel:	44%	44%	49%	48,51%
CRC (data manager) presenti nel:	38%	39%	42%	43,09%
Infermiere di ricerca presenti nel:	48%	48%	27%	27,10%

LA CARTA DEI SERVIZI dell'Oncologia Italiana 2015

LA CARTA DEI SERVIZI dell'oncologia Italiana 2017

LA CARTA DEI SERVIZI dell'oncologia italiana 2019

Con il Patrocinio di



#oltreilnastrorosa



Via del Gesù, 17- 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Cell. 338 5779971