

14° RAPPORTO DATI 2024

MONITORAGGIO STUDI CLINICI

ADDENDUM AL 14° RAPPORTO SUGLI STUDI CLINICI

AUTORI

Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale
Direzione Scientifica

Direttore UOC Monitoraggio Scientifico e
Quality Assurance della Ricerca

Gianfranco De Feo

Luigi Di Caterino

Elena Sinopoli

14° RAPPORTO STUDI CLINICI ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS “FONDAZIONE G. PASCALE”
dati da gennaio 2007 a dicembre 2024



L'Addendum al 14° Rapporto sulle Sperimentazioni Cliniche 2024 è dedicato ad un approfondimento specifico sugli studi clinici promossi dall'INT, con l'obiettivo di fornire una visione aggiornata e dettagliata dell'attività di ricerca indipendente condotta dall'Istituto.

Attraverso l'analisi dei dati raccolti, il documento intende evidenziare i principali aspetti delle sperimentazioni cliniche condotte dall'INT in qualità di Promotore, nonché il relativo stato di avanzamento.

Il presente Addendum mette in evidenza i seguenti aspetti:

- Sperimentazioni cliniche promosse dall'INT attive al 31.12.2024;
- N. di centri coinvolti
- N. di pazienti previsti per lo studio;
- Fonti di finanziamento;
- Summary.

Per maggiori dettagli si rimanda al link di collegamento del portale Europeo (Clinical Trial Information System - CTIS) e/o del registro internazionale Clinicaltrials.gov.

Infine, nella Tabella 19 è riportato il numero di pazienti, interni ed esterni, arruolati per ciascuna sperimentazione clinica promossa dall'INT.

Di seguito si riporta il dettaglio di tutti gli studi No Profit promossi dall'INT attivi al 31.12.2024.

Tabella 1

Titolo	Studio di fase 3 randomizzato della combinazione FOLFIRI + panitumumab in modalità intermittente o continuativa per il trattamento di prima linea di pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico non resecabile con sede sinistra e RAS/BRAF wild-type fase
Codice	IMPROVE 2
EU CT Number	2023-509551-14-00
Principal Investigator	Antonio Avallone
N° centri partecipanti	49
N° pazienti previsti	500
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica Amgen (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale Lo studio affronterà sfide cliniche ipotizzando che, nel trattamento dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico sinistro RAS/BRAF wild-type, la somministrazione intermittente in prima linea di panitumumab più FOLFIRI sia efficace quanto lo stesso regime somministrato in modo continuo. Studi meccanicistici correlativi su biopsie liquide potrebbero identificare potenziali biomarcatori di efficacia e contribuire a comprendere le dinamiche evolutive dei tumori in risposta alla terapia, ottimizzando così l'approccio terapeutico attraverso una strategia personalizzata con anti-EGFR.</p> <p>Disegno dello studio - Studio accademico multicentrico, randomizzato, di fase 3, in aperto. Pazienti con carcinoma coloretale metastatico (mCRC) non trattato e non resecabile, documentati allo screening, saranno randomizzati a ricevere in prima linea un trattamento sperimentale intermittente con panitumumab in combinazione con FOLFIRI (somministrato fino a progressione di malattia durante il trattamento o a tossicità inaccettabile) oppure lo stesso regime somministrato in modo continuo fino a progressione o tossicità inaccettabile. Tutti i pazienti arruolati saranno inclusi nella popolazione Intention-To-Treat (ITT). Dopo la sospensione del trattamento di studio per tossicità o intervento chirurgico, le misurazioni tumorali continueranno fino alla progressione di malattia. Il sottogruppo di pazienti della popolazione ITT che riceverà almeno una dose del trattamento in studio costituirà la popolazione di sicurezza.</p> <p>Obiettivo primario - Valutare se il trattamento intermittente di Panitumumab in combinazione con Folfiri (somministrato fino a progressione durante il trattamento o inaccettabile tossicità) risulti efficace in prima linea nel ritardare la progressione tumorale allo stesso modo dello stesso regime terapeutico somministrato in maniera continua, nel trattamento dei pazienti con cancro del colonretto metastatico RAS/BRAF wild type e localizzazione sinistra.</p> <p>Obiettivo secondario - Valutare se nel braccio intermittente, rispetto al braccio continuo, si possa ottenere un miglioramento in termini di attività, sicurezza, tollerabilità e qualità di vita.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509551-14-00

Tabella 2

Titolo	VshoRT-R3: Phase 1/2 study of valproic acid and short-course radiotherapy plus capecitabine as preoperative treatment in low-moderate risk rectal cancer.
Codice	VshoRT-R3
EU CT Number	2024-513920-40-00
PI / Resp. Scientifico	Antonio Avallone - Alfredo Budillon / Maria Carmela Piccirillo
N° centri partecipanti	4
N° pazienti previsti	120
Fonti di finanziamento	Finanziamento del Ministero della Salute (RF- 2011-02346914)
Summary	<p>Background/Razionale Le iston-deacetilasi (HDAC) regolano l'acetilazione di diverse proteine istoniche e non istoniche, controllando la trascrizione e la regolazione di geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare, nella proliferazione, sopravvivenza, riparazione del DNA e differenziazione cellulare. L'espressione delle HDAC è frequentemente alterata nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi. Molti inibitori delle HDAC (HDACi) hanno dimostrato efficacia preclinica sia come monoterapia sia in combinazione con altri farmaci antitumorali, in neoplasie sia ematologiche sia solide. Diversi HDACi sono attualmente in sviluppo clinico come agenti antitumorali; questi composti possono essere attivi se utilizzati da soli, in particolare nelle neoplasie ematologiche. Tuttavia, nel trattamento dei tumori solidi gli inibitori delle HDAC come agenti singoli hanno dimostrato minore efficacia e risultano probabilmente più attivi se utilizzati in combinazione con altri agenti chemioterapici o biologici.</p> <p>Disegno dello studio Saranno condotti due studi paralleli di fase 1 sulla capecitabina, somministrata dal giorno 1 al 21 in concomitanza e dopo la radioterapia a breve corso, da sola o in combinazione con acido valproico, seguiti da uno studio multicentrico randomizzato di fase 2 articolato in due distinti intervalli temporali con differenti schemi di randomizzazione.</p> <p>Obiettivo primario Fase 1: determinare la MTD della capecitabina somministrata da sola o in combinazione con acido valproico durante la radioterapia preoperatoria a breve corso (SCRT). Fase 2 (comparativa): 1 - esplorare se l'aggiunta di acido valproico alla radioterapia a breve corso prima della chirurgia radicale ottimale possa aumentare il tasso di regressione tumorale patologica completa (TRG1) nei pazienti con carcinoma del retto a rischio basso-moderato. 2- Esplorare se l'aggiunta di capecitabina alla SCRT prima della chirurgia radicale ottimale possa aumentare il tasso di regressione tumorale patologica completa (TRG1) nei pazienti con carcinoma del retto a rischio basso-moderato.</p> <p>Obiettivi secondari Confrontare, all'interno di ciascun confronto previsto per la fase 2: - Controllo locale, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale; - Tasso di CRM patologico negativo e tasso di negatività linfonodale; - Tossicità a breve e lungo termine; - Complicanze chirurgiche; - Qualità della vita; - Validare il ruolo predittivo dei cambiamenti metabolici tumorali precoci misurati tramite PET (sia fase 1 che 2); - Esplorare l'accuratezza diagnostica della biopsia rettale pre-chirurgica (sia fase 1 che 2); - Studi di biomarcatori su campioni di tumore e di sangue.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513920-40-00

Tabella 3

Titolo	Studio randomizzato di fase 2 sull'acido valproico in associazione a regimi di rechallenge a base di anti-EGFR in pazienti affetti da carcinoma colorettales metastatico ras/braf wild-type
Cidice	VICTORIA
EU CT Number	2024-514420-16-00
Principal Investigator	Antonio Avallone / Alfredo Budillon
N° centri partecipanti	9
N° pazienti previsti	130
Fonti di finanziamento	PNRR-MCNT2-2023-12377998
Summary	<p>Background/Razionale Questo studio valuterà il ruolo dell'acido valproico (VPA) nel migliorare l'attività degli anticorpi monoclonali anti-EGFR in pazienti con carcinoma colorettales metastatico (mCRC) con tumori RAS/BRAF wild-type che hanno già beneficiato di un precedente trattamento basato su anti-EGFR e che presentano uno stato wild-type di RAS e BRAF nel ctDNA al momento dell'arruolamento. L'ipotesi è che il VPA possa prevenire e invertire la resistenza agli anti-EGFR durante un rechallenge standard con irinotecan e panitumumab. Le biopsie del tessuto tumorale forniscono solo una "istantanea" in un momento specifico, sono soggette a bias di selezione e non consentono di cogliere l'eterogeneità tumorale né le modificazioni molecolari delle cellule neoplastiche esposte alla terapia. Al contrario, l'analisi prospettica del ctDNA mediante biopsie liquide, più economiche e meno invasive, consente un monitoraggio dinamico e offre una visione dell'evoluzione clonale tumorale nello spazio e nel tempo, contribuendo allo sviluppo di terapie guidate dall'evoluzione per ottimizzare gli esiti dei pazienti attraverso un uso più razionale della terapia anti-EGFR in combinazione con VPA.</p> <p>Disegno dello studio <u>Parte 1</u> studio randomizzato di fase 2 che valuta l'effetto del VPA (somministrato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, decisione del medico, gravidanza o scelta del paziente di interrompere) in pazienti con mCRC candidati al trattamento standard di rechallenge con panitumumab più irinotecan; <u>Parte 2</u> studio di fase 2 a singolo braccio (proof-of-concept) che valuterà il ruolo dell'aggiunta della modulazione epigenetica con VPA al trattamento basato su anti-EGFR (irinotecan più panitumumab), al momento della progressione a tale terapia, con l'obiettivo di invertire i meccanismi di resistenza acquisita agli anticorpi monoclonali anti-EGFR.</p> <p>Obiettivo primario <u>Parte 1</u> valutare l'effetto del VPA (somministrato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, decisione del medico, gravidanza o scelta del paziente di interrompere) nei pazienti con mCRC candidati al trattamento standard con panitumumab + irinotecan, misurato come aumento della percentuale di pazienti valutabili vivi a 16 settimane. <u>Parte 2</u> valutare l'attività antitumorale dell'aggiunta di VPA a panitumumab + irinotecan (somministrati fino a progressione o tossicità inaccettabile) nei pazienti del braccio A (irinotecan + panitumumab) al momento della progressione di malattia, misurata come percentuale di pazienti valutabili vivi e liberi da progressione a 8 settimane rispetto alla Parte 1.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514420-16-00

Tabella 4

Titolo	Single microdose trial- CXCR4 PET tracer– Farmacocinetica e farmacodinamica di un radiofarmaco [68Ga]Ga-R54 diretto verso CXCR4 in pazienti affetti da neoplasia solida in stadio avanzato.
Cidice	R4-FOUR-PET
EU CT Number	2024-513303-14-00
Principal Investigator	Secondo Lastoria / Stefania Scala
N° centri partecipanti	1
N° pazienti previsti	10
Fonti di finanziamento	PNRR-POC-2022-12376329
Summary	<p>Background/Razionale Attualmente, l'espressione di CXCR4 in un tumore può essere valutata attraverso metodiche immunoistochimiche su biopsie tissutali che rappresentano una parte del tumore ed un tempo specifico. Valutare l'espressione di CXCR4 nei tumori in modo non invasivo mediante PET consentirebbe 1. di identificare una neoplasia CXCR4 positiva in una fase precoce, 2. di rilevare precocemente le eventuali riprese di malattia/metastasi CXCR4 esprimenti, 3. di monitorare le risposte alle terapie CXCR4 attuali e sperimentali. Inoltre, l'iniezione di [68Ga]Ga-R54 contribuisce all'esposizione complessiva a lungo termine alle radiazioni del paziente. Scopo principale di questo studio è di definire la farmacocinetica/farmacodinamica e le specifiche proprietà di targeting di [68Ga]Ga-R54 in pazienti con neoplasia solida. Le informazioni acquisite contribuiranno a definire e strutturare lo sviluppo futuro di [68Ga]Ga-R54 nel contesto dell'imaging di neoplasie solide.</p> <p>Disegno dello studio "Microdose" trial di Fase 1, monocentrico, no profit in aperto. Una singola microdose di un nuovo radiofarmaco PET [68Ga]Ga-R54 diretto contro CXCR4 sarà iniettata in pazienti portatori di una neoplasia solida in stadio avanzato o mieloma multiplo al fine di valutare il binding, farmacocinetica/ farmacodinamica. Gli studi "microdose" non hanno intento terapeutico e mirano a fornire informazioni preliminari sulla farmacocinetica e farmacodinamica del farmaco e sull'impegno del target. I pazienti in studio riceveranno i.v. una singola dose di [68Ga]Ga-R54 ≤100 µg (no inter-dose interval limitations) e la localizzazione del target sarà effettuata con metodica PET/TC.</p> <p>Obiettivo primario Valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e specifiche proprietà di targeting di una singola microdose del radiofarmaco [68Ga]Ga-R54 in pazienti affetti da tumore solido (mammella, polmone, colon, ovaio, pancreas) o pazienti con mieloma multiplo.</p> <p>Obiettivi Secondari - Valutare i parametri dosimetrici nei tessuti/organi sani dei pazienti. La dose equivalente verrà calcolata tramite modelli compartimentali nei diversi organi e tessuti sani al fine di valutare la radio-tossicità del tracciante sugli organi non bersaglio. - Valutare la correlazione tra SUV max e espressione immunoistochimica di CXCR4 (sulla biopsia diagnostica precedente l'esame PET con radiofarmaco [68Ga]Ga-R54 o sul campione chirurgico eventualmente disponibile nel percorso terapeutico successivo all'esame PET</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513303-14-00

Tabella 5

Titolo	Studio randomizzato, in aperto, di fase 3, di confronto tra bevacizumab + erlotinib vs erlotinib in monoterapia come trattamento di prima linea di pazienti affetti carcinoma del polmone non a piccole cellule ad istotipo non squamoso e mutazione attivante di EGFR.
Codice	BEVERLY
EU CT Number	2024-516843-15-00
Resp. Scientifico / PI	Maria Carmela Piccirillo / Alessandro Morabito
N° centri partecipanti	62
N° pazienti previsti	160
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica Roche (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale La maggior parte dei casi di tumore polmonare è costituita da NSCLC, con molti pazienti che presentano una malattia avanzata alla diagnosi e risultano quindi candidati a terapia sistemica. Pertanto, la maggior parte dei pazienti con NSCLC è candidata a una chemioterapia di prima linea basata su doppiette contenenti platino. Sebbene la chemioterapia a base di platino abbia dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC), il beneficio rimane modesto ed è limitato da una tossicità rilevante. Una quota clinicamente significativa di questi tumori (16%) presenta mutazioni somatiche nel dominio tirosin-chinasico del gene del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). In questi pazienti, il trattamento con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR, come gefitinib, erlotinib o afatinib, ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia standard ed è pertanto indicato come terapia di prima linea nei pazienti con NSCLC i cui tumori presentano mutazioni attivanti del gene EGFR.</p> <p>Disegno dello studio Studio prospettico, randomizzato, in aperto, a due bracci, multicentrico di fase 3. I pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con mutazione di EGFR saranno randomizzati a ricevere in prima linea erlotinib da solo oppure erlotinib in combinazione con bevacizumab.</p> <p>Obiettivo primario Valutare se la combinazione di bevacizumab ed erlotinib possa prolungare la sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (IA-PFS) e la sopravvivenza libera da progressione valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR-PFS), rispetto a erlotinib da solo come trattamento di prima linea nei pazienti con NSCLC con mutazione di EGFR.</p> <p>Obiettivo secondario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confrontare i due bracci in termini di: sopravvivenza globale; qualità di vita; tasso di risposta obiettiva valutato da revisione centrale (RECIST 1.1); tasso di risposta obiettiva valutato dallo sperimentatore (RECIST 1.1); eventi avversi (versione CTCAE 4.03) - Valutare se esiste un'interazione tra i bracci di trattamento e il tipo di mutazione EGFR - Esplorare altri possibili fattori predittivi e fattori prognostici; - Valutare l'utilità della biopsia liquida al basale e durante il follow-up per l'analisi dello stato mutazionale del gene EGFR e di un pannello di altri geni potenzialmente coinvolti nella prognosi e nel comportamento del NSCLC.
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516843-15-00

Tabella 6

Titolo	Studio randomizzato di fase 2 della combinazione di acido valproico con simvastatina in associazione a regimi chemioterapici a base di gemcitabina/nab-paclitaxel per il trattamento di prima linea di pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico.
Codice	VESPA
EU CT Number	2024-518710-11-00
Principal Investigator	Antonio Avallone / Alfredo Budillon
N° centri partecipanti	14 (9 Italia; Spagna 5)
N° pazienti previsti	170 (150 Italia; 20 Spagna)
Fonti di finanziamento	<ul style="list-style-type: none"> - Progetto Europeo Remedi4All (progetto numero: 101057442; HORIZON-HTL-2021-DISEASE-04-02) - Ministero della Salute (progetto numero: RF-2021-12371995)
Summary	<p>Background/Razionale L'adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico (mPDAC) presenta una prognosi infausta, con sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana delle terapie standard di prima linea di circa 6–7 mesi e sopravvivenza globale inferiore a 1 anno. È quindi urgente lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. La deregolazione epigenetica contribuisce alla progressione tumorale e alla resistenza ai trattamenti nel carcinoma pancreatico. Gli inibitori delle istone deacetilasi (HDACi), tra cui l'acido valproico (VPA), hanno mostrato attività antitumorale preclinica e un profilo di fattibilità e sicurezza clinica in combinazione con chemioterapia. Inoltre, dati sperimentali indicano un potenziale effetto sinergico della combinazione VPA/simvastatina (SIM), anche in associazione a gemcitabina/nab-paclitaxel. Sulla base di queste evidenze, proponiamo uno studio clinico di fase 2 proof-of-concept per valutare fattibilità ed efficacia della combinazione VPA/SIM associata alla chemioterapia standard nei pazienti con mPDAC in prima linea.</p> <p>Disegno dello studio Studio multicentrico, proof-of-concept, in aperto, randomizzato, di superiorità, di fase 2, che include una fase iniziale di sicurezza (safety run-in) di 6 pazienti nel braccio sperimentale. I pazienti con PDAC metastatico non trattato, documentato allo screening, saranno randomizzati a ricevere una prima linea con regimi a base di nab-paclitaxel e gemcitabina (AG o PAXG) oppure gli stessi regimi chemioterapici in associazione ad acido valproico e simvastatina. Tutti i pazienti arruolati costituiranno la popolazione Intention-To-Treat (ITT). Dopo l'interruzione del trattamento in studio per tossicità, le valutazioni tumorali proseguiranno fino alla progressione di malattia. Il sottogruppo della popolazione ITT che riceverà almeno una dose del trattamento in studio definirà la popolazione di sicurezza (Safety Population, SP).</p> <p>Obiettivo primario Valutare se la combinazione di acido valproico e simvastatina, associata ai regimi a base di gemcitabina e nab-paclitaxel (AG o PAXG), possa migliorare l'efficacia dei trattamenti standard di prima linea a base di gemcitabina e nab-paclitaxel nei pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico (PDAC).</p> <p>Obiettivo secondario Esplorare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza di questo nuovo approccio terapeutico nei pazienti con mPDAC in prima linea, nonché il suo impatto sulla qualità di vita.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518710-11-00

Tabella 7

Titolo	Detection rate e classificazione delle lesioni mammarie con la mammografia digitale con mezzo di contrasto (CEDM) da sola e in combinazione alla tomosintesi rispetto all'imaging di RM con gadolinio in dinamica (DCE-MRI)
Codice	CEDM-MRI
EU CT Number	2024-519017-62-00
Principal Investigator	Antonella Petrillo
N° centri partecipanti	1
N° pazienti previsti	400
Fonti di finanziamento	Quota derivante dai grant delle sperimentazioni cliniche profit (Delibera 907/2022)
Summary	<p>Background/Razionale La mammografia con mezzo di contrasto (CEDM) è una tecnica di imaging emergente che ha dimostrato prestazioni diagnostiche promettenti nello studio delle lesioni mammarie, con numerosi studi che ne hanno valutato accuratezza e confronto con metodiche consolidate come mammografia digitale, ecografia e risonanza magnetica con mezzo di contrasto (CE-MRI/DCE-MRI). Le evidenze disponibili indicano che la CEDM migliora l'accuratezza diagnostica rispetto alla mammografia convenzionale e, in alcuni contesti, raggiunge sensibilità e specificità comparabili, seppur generalmente inferiori alla DCE-MRI, che rimane lo standard di riferimento. Tuttavia, la CEDM presenta vantaggi rilevanti in termini di minore costo, maggiore accessibilità e tempi di esecuzione ridotti, rappresentando inoltre una possibile alternativa alla RM in pazienti con controindicazioni. Studi comparativi hanno evidenziato buone performance diagnostiche della CEDM, con valori di sensibilità elevati e un valore predittivo negativo significativo, oltre a una buona accettabilità da parte delle pazienti. L'integrazione con la tomosintesi digitale (DBT) può ulteriormente migliorare l'accuratezza diagnostica. Le differenze osservate rispetto alla risonanza magnetica potrebbero essere influenzate anche dalle caratteristiche del mezzo di contrasto iodato utilizzato, in particolare dalla sua concentrazione. Studi recenti suggeriscono infatti che concentrazioni più elevate possano migliorare la risoluzione e la visualizzazione delle lesioni sospette. Sulla base di tali considerazioni, e in assenza di dati sistematici sul ruolo della concentrazione del mezzo di contrasto nelle prestazioni della CEDM, si propone un'analisi comparativa tra sottogruppi di pazienti trattati con diversi mezzi di contrasto iodati (Visipaque 320, Omnipaque 350 e Ultravist 370), al fine di valutarne l'impatto sull'accuratezza diagnostica.</p> <p>Disegno dello studio Studio prospettico Monocentrico Interventistico Farmacologico di Fase II in aperto a singolo braccio.</p> <p>Obiettivo primario Lo studio mira a valutare su un'ampia casistica la detection rate e l'accuratezza diagnostica, l'estensione della patologia mammaria in termini di multifocalità, multicentricità, bilateralità della CEDM da sola e in combinazione con la Tomosintesi rispetto alla MRI considerata sia come CE-MRI che come DCEMRI.</p> <p>Obiettivo secondario - Valutazione di una firma radiomica di features morfologiche e tessiturali estratte dalle tre tecniche di imaging (CEDM, DBT e MRI) nella classificazione delle lesioni mammarie in termini di benignità, malignità, grado e fenotipo tumorale. - valutazione della detection rate e dell'accuratezza diagnostica della CEDM tra sottogruppi di pazienti che ricevono Visipaque 320 o Omnipaque 350 o Ultravist 370.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519017-62-00

Tabella 8

Titolo	Studio di fase I con IMA970A più Montanide in combinazione con durvalumab (anti-PD-L1) in pazienti con carcinoma epatocellulare in stadio molto precoce, precoce e intermedio dopo qualsiasi trattamento standard.
Codice	HepaVac-201
EU CT Number	2024-518298-33-00
Principal Investigator	Paolo Antonio Ascierto / Luigi Buonaguro
N° centri partecipanti	1
N° pazienti previsti	10
Fonti di finanziamento	HEPAVAC (EU FP7 PROGRAM Grant agreement ID: 602893); CAMPANIA ONCOTERAPIE (RIS3)
Summary	<p>Background/Razionale L'incidenza dell'HCC è in aumento a livello globale, costituendo quindi un rilevante problema di salute pubblica. Le opzioni terapeutiche sono limitate e comprendono resezione chirurgica, trapianto, ablazione e trattamenti transarteriosi per HCC in stadio molto precoce, precoce e intermedio. Questi trattamenti possono portare alla completa rimozione del tumore o a tassi di risposta accettabili, tuttavia la maggior parte dei pazienti presenta recidiva o progressione entro 2–3 anni dal trattamento. Ad oggi non esistono terapie efficaci in grado di ridurre il rischio di recidiva/progressione. Esiste quindi un elevato bisogno medico insoddisfatto di nuove terapie per i pazienti con HCC in stadio molto precoce, precoce e intermedio; per questo motivo il progetto HepaVac mira a sviluppare un vaccino oncologico sicuro ed efficace per questi pazienti.</p> <p>Il vaccino terapeutico per HCC sviluppato dal consorzio HepaVac (IMA970A) è composto da 16 peptidi HCC-specifici recentemente identificati, che coprono due alleli HLA di classe I (HLA-A02:01 e HLA-A24:02) e anche la classe II. Lo studio di fase I HepaVac-201 proposto valuterà sicurezza, tollerabilità e immunogenicità dello stesso vaccino sperimentale IMA970A, formulato in Montanide e combinato con un anti-PD-L1 (durvalumab). Rispetto allo studio HepaVac-101, vengono introdotte due principali modifiche: l'adiuvante Montanide (miscela olio-acqua) sostituisce CV8102 (agonista TLR), e viene aggiunto l'anticorpo anti-PD-L1 durvalumab al protocollo.</p> <p>Diversi studi hanno mostrato che i recettori inibitori vengono indotti dopo la vaccinazione. Il blocco di queste vie inibitorie può amplificare la risposta immunitaria mediata dai linfociti T. L'obiettivo è verificare se queste modifiche nel protocollo HepaVac-201 migliorino l'immunogenicità del vaccino mantenendo lo stesso profilo di sicurezza osservato nello studio HepaVac-101.</p> <p>Disegno dello studio Lo studio è disegnato come uno studio di fase I, in aperto, a singolo braccio, che valuta un vaccino off-the-shelf a base di multipetidi per HCC in combinazione con Montanide e durvalumab in pazienti con HCC in stadio molto precoce, precoce e intermedio. Gli agenti sperimentali saranno somministrati senza terapia antitumorale concomitante, con l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva/progressione nei pazienti che hanno già ricevuto tutti i trattamenti indicati.</p> <p>Obiettivo primario L'obiettivo primario di questo studio di fase I è valutare se il trattamento con IMA970A più Montanide, in combinazione con durvalumab, sia sicuro nei pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) dopo qualsiasi trattamento standard e in assenza di evidenza di malattia attiva che richieda ulteriori terapie.</p> <p>Obiettivo secondario sopravvivenza libera da malattia (DFS) / sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518298-33-00

Tabella 9

Titolo	Studio randomizzato di fase 2 di confronto tra immunoterapia e chemioterapia nel trattamento del paziente anziano con NSLC.
Codice	MILES-5
EU CT Number	2024-515326-83-00
Resp. Scientifico / PI	Maria Carmela Piccirillo / Alessandro Morabito
N° centri partecipanti	46
N° pazienti previsti	240
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica AstraZeneca (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale Il sistema immunitario è profondamente coinvolto nello sviluppo e nella progressione di molteplici tumori, incluso il cancro al polmone. Il Programmed death-1 (PD-1) è un recettore di checkpoint immunitario espresso dalle cellule T attivate. Esso down-regola l'attivazione delle cellule T in seguito all'interazione con i suoi ligandi, PD-L1 e PD-L2 che sono ampiamente espressi sulle cellule presentanti l'antigene (APC) e altre cellule immunitarie. Il PD-L1 è sovraespresso sulle cellule tumorali di una varietà di tumori, incluso il cancro al polmone ed è stato associato a disfunzione immunitaria, come l'inibizione della risposta antitumorale delle cellule T. Il blocco dei checkpoint PD-1/PD-L1 con anticorpi specifici rappresenta un trattamento antitumorale promettente. Gli inibitori dei checkpoint immunitari potrebbero rappresentare un'alternativa interessante alla chemioterapia per i pazienti anziani, considerando il loro profilo di sicurezza e i segnali di efficacia.</p> <p>Disegno dello studio Questo studio randomizzato di fase 2, multicentrico, in aperto, volto a valutare l'efficacia precoce di una sequenza di trattamento sperimentale che potrebbe eventualmente procedere verso uno studio di fase 3.</p> <p>Obiettivo primario - Valutare l'efficacia preliminare (in termini di sopravvivenza globale a 12 mesi) di una strategia sperimentale (trattamento di prima linea con durvalumab seguito alla progressione da chemioterapia standard), rispetto alla chemioterapia standard seguita alla progressione da durvalumab, nella popolazione anziana con PDL1 \geq 25% o ignoto. - valutare la sicurezza (in termini di tasso di mortalità entro 4 mesi dalla randomizzazione) di durvalumab rispetto alla chemioterapia standard.</p> <p>Obiettivo secondario - confrontare i due bracci in termini di: PFS; qualità della vita; profilo di tossicità; tasso di risposta obiettiva; PFS2. - esplorare il valore predittivo del TMB (carico di mutazione tumorale) misurato nel campione di sangue basale. - esplorare il valore prognostico e predittivo dei risultati della valutazione geriatrica accertati attraverso ADL, IADL, G8, CIRS e test della velocità del cammino. - esplorare altri possibili fattori predittivi o prognostici (clinici, o misurabili nel tumore o misurabili nel sangue) e la loro interazione con i bracci di trattamento</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975114

Tabella 10

Titolo	Studio randomizzato di fase 2 sull'associazione di acido Valproico con FOLFOX/OXXEL e Bevacizumab nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico con mutazioni di RAS.
Codice	REVOLUTION
EU CT Number	2024-516844-25-01
PI / Resp. Scientifico	Antonio Avallone - Alfredo Budillon / Maria Carmela Piccirillo
N° centri partecipanti	8
N° pazienti previsti	200
Fonti di finanziamento	Finanziamento del Ministero della Salute (RF-2016-02363314)
Summary	<p>Background/Razionale Nonostante trattamenti efficaci, la prognosi del cancro del colon-retto metastatico (mCRC) è ancora infausta, soprattutto nei tumori con mutazione RAS, dove i fattori intrinseci della biologia del cancro suggeriscono la necessità di nuove terapie di combinazione. Questo progetto risponde a questa necessità e potrebbe portare alla disponibilità di un trattamento nuovo e accessibile. In questo contesto, la combinazione di chemioterapia e dell'anti-VEGF bevacizumab (BEV) è l'unica opzione terapeutica in prima linea. È stato completato uno studio di fase 3 (OBELICS) con 230 pazienti, con indagini di diversi schemi di BEV più regimi OX/FLU nel mCRC che ha confermato l'esito peggiore nei pazienti con mutazione RAS. I sistemi sanitari nazionali, in particolare il SSN italiano, difficilmente riusciranno a sostenere l'esplosione dei costi dei nuovi farmaci oncologici ancora per molto tempo. Alla luce di questa situazione, l'ottimizzazione di farmaci antitumorali consolidati, così come il riposizionamento basato su meccanismi nel trattamento del cancro di farmaci non antitumorali economici e sicuri già nella pratica clinica, rappresentano una strategia interessante per offrire trattamenti più efficaci e accessibili ai pazienti oncologici.</p> <p>Disegno dello studio Studio di fase 3 prospettico, randomizzato, in aperto, a due bracci, multicentrico. I pazienti affetti da cancro del colon-retto metastatico con mutazione RAS saranno randomizzati per ricevere regimi di prima linea bevacizumab+oxaliplatino/fluoropirimidina (mFOLFOX-6/mXELOX) o regimi bevacizumab+oxaliplatino/fluoropirimidina (mFOLFOX-6/mXELOX) più acido valproico.</p> <p>Obiettivo primario Valutare se la combinazione di acido valproico con regimi a base di bevacizumab e oxaliplatino/fluoropirimidina (mFOLFOX6/mOXXEL) possa prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto ai soli regimi a base di bevacizumab e oxaliplatino/fluoropirimidina come trattamento di prima linea in pazienti con cancro del colon-retto metastatico con mutazione di RAS.</p> <p>Obiettivo secondario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confrontare i due bracci in termini di: PFS revisionata centralmente; sopravvivenza globale; qualità della vita; tasso di risposta obiettiva; eventi avversi; tasso di resezione delle metastasi (R0/R1/R2); - valutare biomarcatori farmacocinetici/farmacodinamici basati sul meccanismo su campioni di sangue - esplorare fattori prognostici e biomarcatori predittivi su campioni di sangue, tumori primari e su metastasi resecate.
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516844-25-01

Tabella 11

Titolo	Studio multicentrico, prospettico, a singolo braccio, di Olaparib come terapia di mantenimento in pazienti BRCA wild type con nuova diagnosi di carcinoma avanzato ovarico, delle tube di Falloppio e primitivo del peritoneo.
Codice	MITO 35a
EU CT Number	2024-516839-27-00
Resp. Scientifico / PI	Clorinda Schettino / Sandro Pignata
N° centri partecipanti	38
N° pazienti previsti	200
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica AstraZeneca (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale Il carcinoma ovarico epiteliale rappresenta la principale causa di morte per tumori ginecologici a livello globale e, nonostante l'elevata sensibilità iniziale ai trattamenti standard basati su chirurgia e chemioterapia al platino, circa il 70% delle pazienti in stadio avanzato va incontro a recidiva entro 5 anni. Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori di PARP come Olaparib, Niraparib e Veliparib ha rivoluzionato il panorama terapeutico, dimostrando in altri studi clinici (SOLO1, PRIMA, VELIA, PAOLA-1) la capacità di prolungare la sopravvivenza libera da progressione, specialmente nelle pazienti con mutazione BRCA o deficit della ricombinazione omologa (HRD). Tuttavia, l'attuale approvazione EMA per Olaparib come singolo agente è limitata alle sole pazienti mutate BRCA, escludendo le pazienti "wild-type" (non mutate). Inoltre, il test diagnostico standard per identificare lo stato HRD risulta essere estremamente costoso e tecnicamente fallibile in circa un terzo dei casi. In questo contesto si inserisce lo studio MITO 35a, che mira a valutare l'efficacia e la sicurezza di Olaparib proprio nelle pazienti BRCA wild-type che hanno risposto alla chemioterapia di prima linea, cercando al contempo di identificare nuovi biomarcatori predittivi e di validare un test accademico per l'HRD che sia più economico, accessibile e affidabile rispetto a quelli disponibili.</p> <p>Disegno dello studio Questo studio è uno studio multicentrico, prospettico, di fase II a braccio singolo, in aperto, nel quale pazienti con nuova diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio, peritoneale primitivo e delle tube di Falloppio in stadio avanzato, BRCA wild type, in risposta parziale o completa alla chemioterapia di prima linea a base di platino, ricevono una terapia di mantenimento con Olaparib (300 mg, formulazione in compresse due volte al giorno).</p> <p>Obiettivo primario Descrivere l'efficacia del trattamento di mantenimento con Olaparib e per valutare il valore prognostico delle caratteristiche cliniche e biologiche delle pazienti e dei biomarcatori tumorali in questo contesto in termini di PFS.</p> <p>Obiettivo secondario - valutare l'impatto del trattamento successivo dopo la progressione su Olaparib in termini di PFS; - valutare l'efficacia in termini di OS di Olaparib come terapia di mantenimento in questo contesto; - valutare il valore prognostico delle caratteristiche cliniche e biologiche delle pazienti e dei biomarcatori tumorali in questo contesto in termini di OS; - valutare la sicurezza di Olaparib come terapia di mantenimento in questo contesto.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516839-27-00

Tabella 12

Titolo	Studio prospettico di fase IIB per valutare l'efficacia dell'elettrochemioterapia laparoscopica nel trattamento del cancro localmente avanzato del pancreas
Codice	ECT-LAPC Laparoscopic
EU CT Number	2024-519067-17-00
Principal Investigator	Francesco Izzo
N° centri partecipanti	5
N° pazienti previsti	90
Fonti di finanziamento	Copertura assicurativa finanziata da Igea S.p.A
Summary	<p>Background/Razionale Questo studio clinico combina la somministrazione di un farmaco citotossico (Bleomicina per iniezione) e l'elettroporazione delle membrane cellulari direttamente nel sito del tumore da trattare utilizzando il generatore CLINIPORATOR™ (elettrochemioterapia). L'elettroporazione è definita come l'induzione di un'alterazione nella struttura delle membrane cellulari mediante l'esposizione delle cellule a un campo elettrico breve e intenso, producendo un aumento della permeabilità. Come conseguenza dell'elettroporazione, molecole che solitamente non possono entrare nella membrana cellulare né per diffusione né per trasporto attivo possono raggiungere il citoplasma. Questo studio utilizzerà il generatore CLINIPORATOR™ che induce l'elettroporazione applicando impulsi elettrici, consentendo così il trasferimento transmembrana verso l'interno della cellula di molecole o composti per i quali le membrane cellulari sono normalmente resistenti o minimamente permeabili. Meta-analisi e studi clinici hanno confermato che l'elettrochemioterapia è significativamente più efficace della sola somministrazione di bleomicina o cisplatino. Relativamente al profilo di sicurezza non sono stati osservati eventi avversi gravi correlati all'elettrochemioterapia e gli eventi avversi più comuni sono stati il dolore postoperatorio (92%) e reazioni cutanee (18%) che sono diminuite nel tempo. Recentemente, i benefici della ECT sono stati osservati e documentati anche su tumori solidi profondi come fegato e pancreas, sia in studi preclinici che clinici.</p> <p>Disegno dello studio Si tratta di uno studio prospettico, controllato, randomizzato, di fase IIB con due bracci.</p> <p>Obiettivo primario Valutare l'aumento del tasso di risposta obiettiva della lesione trattata nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo.</p> <p>Obiettivo secondario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutare l'effetto della ECT (elettrochemioterapia) sul tempo libero da progressione di malattia e sulla sopravvivenza; - valutare l'impatto della ECT sulla qualità della vita, con particolare attenzione all'effetto sulla riduzione del dolore; - valutare la tossicità della ECT; - valutare, tramite risonanza magnetica (RM) morfologica e funzionale, la conversione da malattia localmente avanzata a malattia resecabile. Il tasso di conversione sarà calcolato per ciascun braccio.
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519067-17-00

Tabella 13

Titolo	Studio di fase II sull'utilizzo dell'associazione folfiri+cetuximab nel trattamento di prima linea dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto
Codice	CIFRA study
EU CT Number	2024-518987-11-00
Principal Investigator	Alessandro Ottaiano
N° centri partecipanti	4
N° pazienti previsti	34
Fonti di finanziamento	Quota derivante dai grant delle sperimentazioni cliniche profit (Delibera 907/2022)
Summary	<p>Background/Razionale Il carcinoma del colon-retto è una neoplasia ad alta incidenza nei paesi occidentali che, nelle fasi metastatiche, ha visto raddoppiare la sopravvivenza dei pazienti grazie all'integrazione di farmaci biologici come il Cetuximab alla chemioterapia tradizionale. Il Cetuximab agisce bloccando il recettore EGFR, ma la sua efficacia è strettamente legata all'assenza di mutazioni nel gene RAS, la cui presenza rende il tumore resistente al trattamento. Oltre al blocco molecolare, il Cetuximab attiva il sistema immunitario attraverso il meccanismo dell'ADCC, ovvero la citotossicità mediata da cellule come le Natural Killer e i macrofagi. L'efficienza di questa risposta immunitaria dipende da specifici polimorfismi genetici dei recettori FcγR; in particolare, il genotipo FcγRIIIA-158V/V sembra correlare con una migliore risposta clinica e una maggiore sopravvivenza libera da progressione. Nonostante le linee guida internazionali suggeriscano l'uso di anti-EGFR per ottenere una rapida riduzione della massa tumorale, manca ancora una certezza assoluta sulla superiorità di un farmaco biologico rispetto a un altro in prima linea. Lo studio CIFRA ipotizza che l'ADCC sia un meccanismo d'azione determinante per il Cetuximab, ponendo le basi per una selezione immunologica innovativa e più razionale dei pazienti.</p> <p>Disegno dello studio Studio di fase II, multicentrico, interventistico, prospettico, in aperto, a singolo braccio.</p> <p>Obiettivo primario Valutare se la somministrazione di FOLFIRI/Cetuximab è attiva nel trattamento di I° linea di pazienti affetti da cancro del colon-retto metastatico RAS wt e FcγRIIIA V/V. La risposta sarà valutata con i RECIST v1.1.</p> <p>Obiettivo secondario Descrivere la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (Progressione-Free Survival, PFS) e la sopravvivenza (Overall Survival, OS). Valutare la presenza di macrofagi M1/M2 nel microambiente tumorale e l'ADCC di ciascun paziente e correlarli con la risposta alla terapia. Valutare la tossicità che sarà misurata con Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 3.0.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518987-11-00

Tabella 14

Titolo	Neo-adjuvant Chemo and immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab (MEDI1123) In The pre-operative Treatment of locally advanced cholangiocarcinoma: an exploratory and translational study.
Codice	CITATION study
EU CT Number	2024-518656-23-00
Principal Investigator	Alessandro Ottaiano
N° centri partecipanti	9
N° pazienti previsti	38
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica AstraZeneca (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale È interessante notare che, sebbene in un altro istotipo tumorale, trarremo vantaggio dai dati ottenuti nel cancro del colon-retto, dove la somministrazione della chemioterapia neoadiuvante è in grado di aumentare il carico mutazionale del tumore (TMB) e l'eterogeneità del repertorio dei neo-antigeni attraverso la morte delle cellule tumorali. Inoltre, in un recente studio su pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile, la somministrazione pre-operatoria di due dosi di immunoterapia (Nivolumab a 3 mg/Kg ogni due settimane per 4 settimane) prima dell'intervento chirurgico ha dimostrato di: i) non ritardare l'intervento; ii) essere associata a un 45% di risposte patologiche maggiori; iii) indurre l'espansione nel sangue periferico di cloni di cellule T specifici per i neoantigeni associati alle mutazioni. Questo dimostra che un'immunoterapia pre-operatoria è fattibile e induce una risposta immunitaria antitumorale sistemica che, almeno teoricamente, può aiutare a prevenire le ricadute. Tuttavia, anche se esiste la possibilità di eventi avversi immunomediati precoci durante il trattamento, questi non rappresentano la grande maggioranza. Gli eventi avversi con il potenziale di ritardare la chirurgia non sono probabilmente molto diversi da quelli associati all'uso della chemioterapia neoadiuvante. Inoltre, potrebbe esserci un effetto additivo dell'immunoterapia alla resezione chirurgica e la somministrazione neoadiuvante di inibitori di checkpoint può essere benefica per prevenire l'immunosoppressione post-operatoria. Nel complesso, questi dati indicano che l'immunoterapia neoadiuvante è una strategia fattibile. Lo studio, considerando la scarsità di dati sulle terapie immunitarie nel contesto clinico neoadiuvante dei colangiocarcinomi (CCA), indaga la fattibilità dell'immunoterapia combinata anti-PD1/anti-CTLA4 dopo la chemioterapia.</p> <p>Disegno dello studio Questo è uno studio multicentrico di fase II a braccio singolo volto a valutare la fattibilità della chemio-immunoterapia sequenziale pre-operatoria e la dinamica genetica dei colangiocarcinomi (CCA) dopo il trattamento.</p> <p>Obiettivo primario Determinare se la chemio-immunoterapia neoadiuvante riduca il tasso di recidiva del colangiocarcinoma (CCA) a 12 mesi dall'intervento chirurgico.</p> <p>Obiettivo secondario Tasso di resezioni RO (margini liberi da malattia), risposte radiologiche e patologiche, tossicità e sopravvivenza globale (OS).</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518656-23-00

Tabella 15

Titolo	Studio clinico di fase 2 di Olaparib in pazienti affette da recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico wild type per mutazione somatico o germinale dei geni BRCA1 e 2
Codice	MITO 31
EU CT Number	2024-516841-38-00
Resp. Scientifico / PI	Clorinda Schettino / Sandro Pignata
N° centri partecipanti	32
N° pazienti previsti	100
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica AstraZeneca (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale Recenti evidenze suggeriscono che, all'interno della popolazione di pazienti con carcinoma ovarico ricorrente platino-sensibile e BRCA wild-type, esiste un sottogruppo che trae beneficio dal trattamento con i PARP-inibitori, rimanendo libero da progressione per diversi anni. Esplorare le caratteristiche cliniche e molecolari di questo gruppo potrebbe permettere di selezionare le pazienti che potenzialmente ne trarrebbero il maggior beneficio, risparmiando un trattamento potenzialmente inutile e tossico a coloro che non ne trarrebbero vantaggio. Si tratta di uno studio a braccio singolo, non randomizzato, in cui tutte le pazienti riceveranno Olaparib come trattamento sperimentale. In accordo con le più recenti linee guida nazionali, le pazienti idonee per questo studio potrebbero già essere candidate a ricevere una terapia di mantenimento; pertanto, non vi è alcun rischio di sotto-trattamento per le pazienti arruolate. Il rischio di sovra-trattamento sarà gestito attraverso il monitoraggio continuo degli eventi avversi e del beneficio clinico per ogni paziente arruolata.</p> <p>Disegno dello studio Questo è uno studio di Fase 2 a braccio singolo, in aperto, progettato per valutare l'effetto del trattamento di mantenimento con olaparib dopo la risposta alla chemioterapia a base di platino in pazienti con carcinoma ovarico ricorrente, platino-sensibile e con gene BRCA wild-type.</p> <p>Obiettivo primario Esplorare un profilo di biomarcatori clinici e molecolari con valore prognostico in una popolazione di pazienti affette da carcinoma ovarico recidivante di alto grado, BRCA wild-type, trattate con olaparib come mantenimento dopo aver risposto a una terapia a base di platino per la recidiva platino-sensibile.</p> <p>Obiettivo secondario - Valutare l'attività, la sicurezza e la tollerabilità di Olaparib in questa popolazione; - Descrivere le caratteristiche cliniche e molecolari delle pazienti con una sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiore a 12 mesi.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516841-38-00

Tabella 16

Titolo	Organ sparing per il cancro del retto localmente avanzato dopo trattamento neoadiuvante seguito da elettrochemioterapia.
Codice	LARC_DEEP_CANCERS
EU CT Number	2024-519050-37-00
Principal Investigator	Paolo Delrio
N° centri partecipanti	7
N° pazienti previsti	70
Fonti di finanziamento	Copertura assicurativa finanziata da Igea S.p.A
Summary	<p>Background/Razionale Questo studio clinico combinerà la somministrazione di un farmaco citotossico (Bleomicina per iniezione) e l'elettroporazione delle membrane cellulari direttamente nel sito del tumore da trattare utilizzando il CLINIPORATOR™ (elettrochemioterapia). L'elettroporazione è definita come l'induzione di un'alterazione nella struttura delle membrane cellulari mediante l'esposizione delle cellule a un campo elettrico breve e intenso, che produce un aumento della permeabilità. Un gran numero di studi preclinici e clinici di Fase I e I/II ha dimostrato l'efficienza e la sicurezza dell'ECT. Questi studi hanno incluso pazienti con melanoma, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, carcinomi a cellule di Merkel, carcinoma basocellulare e noduli di adenocarcinoma. Recentemente, la fattibilità e i benefici dell'ECT sono stati osservati e documentati anche su tumori solidi profondi come metastasi epatiche, tumori primitivi del fegato (colangiocarcinoma e carcinoma epatocellulare) e pancreas, sia in studi preclinici che clinici. Gli sforzi per traslare l'applicazione dell'ECT dalle lesioni facilmente accessibili al trattamento di tumori profondi hanno richiesto di affrontare l'importanza critica di ottenere un'elettroporazione completa della lesione (o delle lesioni) bersaglio. I trattamenti basati sull'elettroporazione, sia l'ECT che l'IRE (elettroporazione irreversibile), richiedono che tutte le cellule siano esposte a campi elettrici sufficientemente elevati per ottenere l'effetto desiderato, che si tratti dell'aumento locale dell'assorbimento di un farmaco chemioterapico o dell'ablazione diretta del tessuto, e ottenere un esito clinico positivo. I risultati preliminari degli studi pubblicati su queste nuove indicazioni cliniche mostrano che il trattamento di metastasi localizzate in organi non superficiali è fattibile e sicuro, che l'elettrochemioterapia è efficace nella risoluzione o regressione dei noduli tumorali e che la qualità della vita dei pazienti risulta migliorata.</p> <p>Disegno dello studio studio controllato randomizzato di Fase II, monocentrico.</p> <p>Obiettivo primario - Verificare la fattibilità e la sicurezza dell'elettrochemioterapia: valutare il numero di partecipanti con eventi avversi correlati al trattamento e il tasso di AE (eventi avversi) secondo i criteri CTCAE versione 5.0. - Verificare la fattibilità e la sicurezza della chirurgia dopo l'elettrochemioterapia: valutare il numero di partecipanti con chirurgia compromessa a seguito dell'elettrochemioterapia, analizzando il tasso di resezione R1, il coinvolgimento del margine di resezione circonfenziale (CRM), il piano di resezione non mesoretale e le complicanze post-operatorie secondo la Classificazione di Clavien-Dindo. - Valutare l'aumento del tasso di risposta completa dopo il trattamento neoadiuvante nel carcinoma rettale localmente avanzato: l'obiettivo è preservare la funzione dell'organo nei pazienti affetti da tale patologia.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519050-37-00

Tabella 17

Titolo	Studio di fase 2/3 randomizzato dell'associazione di aspirina e/o metformina con la chemioterapia di induzione seguita da chemioradioterapia neoadiuvante in pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato
Codice	NEOAspMet
EU CT Number	2024-519007-10-00
Resp. Scientifico / PI	Maria Carmela Piccirillo / Paolo Delrio
N° centri partecipanti	29
N° pazienti previsti	340
Fonti di finanziamento	Ricerca corrente per acquisto farmaco sperimentale
Summary	<p>Background/Razionale Nonostante programmi di screening efficaci e strategie di prevenzione note e adatte alla popolazione generale, il tumore del retto rimane un importante problema di salute pubblica nei paesi ad alto reddito. Una delle sfide principali resta il miglioramento degli esiti per i pazienti con tumore del retto di stadio II e III, definito anche carcinoma del retto localmente avanzato (LARC). Negli ultimi anni, le possibilità di sopravvivenza sono aumentate grazie a modalità di imaging più sensibili, progressi nelle tecniche chirurgiche e l'uso diffuso della terapia neoadiuvante. La chemioradioterapia (CRT) pre-operatoria seguita dall'escissione totale del mesoretto (TME) rappresenta l'opzione terapeutica standard per questi pazienti. Tuttavia, circa il 40% dei pazienti con LARC trattati con CRT presenta una recidiva nei primi 5 anni. Il miglioramento della strategia neoadiuvante è quindi altamente auspicabile. In quest'ottica, la chemioterapia di induzione prima della CRT pre-operatoria ha dimostrato di aumentare la compliance alla terapia sistemica ed è stata inserita come opzione standard nelle linee guida italiane e statunitensi. La maggior parte dei tentativi di miglioramento si è basata sulla modifica dei regimi citotossici. Lo studio propone una strategia innovativa per potenziare l'effetto del trattamento neoadiuvante e prevenire le recidive: colpendo sia le cellule tumorali che il microambiente tumorale; utilizzando composti con profili di sicurezza ben caratterizzati e supportati da evidenze scientifiche (aspirina e metformina); intervenendo durante un periodo chiave nel corso della malattia.</p> <p>Disegno dello studio Studio clinico di fase 2/3, multicentrico, multi-braccio e multi-stadio (MAMS), randomizzato e in aperto, per valutare l'efficacia del trattamento neoadiuvante con aspirina, metformina o la loro combinazione nel carcinoma del retto.</p> <p>Obiettivo primario Valutare l'effetto di ciascuno dei tre interventi sperimentali (aspirina, metformina o la loro combinazione, in associazione alla chemioterapia di induzione (ICT) e alla chemioradioterapia (CRT) pre-operatoria) rispetto allo standard (ICT seguita da CRT) sulla Buona Risposta Patologica (Good Pathological Response, GPR).</p> <p>Obiettivi secondari Valutare l'effetto degli interventi sperimentali rispetto al trattamento neoadiuvante standard su: Grado di Regressione Tumorale (TRG); Risposte patologiche complete (pCR); Punteggio NAR (Neo-Adjuvant Rectal score); Tasso di Downstaging tumorale alla RM (mr TGR); Event-free survival (EFS); overall survival (OS); Tempo alla recidiva a distanza; tasso di recidiva locale a 3 anni; Tasso di Resezione Addomino-Perineale; Tasso di preservazione d'organo a 3 anni; Complicanze post-operatorie; QoL; tossicità correlata al trattamento; classe di rischio ESMO semplificata dopo la chemioterapia di induzione.</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519007-10-00

Tabella 18

Titolo	Trattamento con Olaparib oltre la progressione confrontato con chemioterapia a base di platino dopo citoriduzione secondaria in pazienti con recidiva da carcinoma ovarico. MITO 35b, studio di fase 3 randomizzato: un progetto dei Gruppi MITO-MANGO.
Codice	MITO 35b
EU CT Number	2024-516842-21-00
Resp. Scientifico / PI	Clorinda Schettino / Sandro Pignata
N° centri partecipanti	27
N° pazienti previsti	200
Fonti di finanziamento	Azienda farmaceutica AstraZeneca (supporto non condizionante e fornitura farmaco)
Summary	<p>Background/Razionale Il carcinoma ovarico epiteliale è la principale causa di morte tra i tumori ginecologici. Il trattamento standard iniziale prevede chirurgia citoreduttiva seguita da chemioterapia a base di platino, ma le recidive sono frequenti e spesso si sviluppa resistenza ai trattamenti. Negli ultimi anni, i PARP-inibitori (PARPi), come olaparib, niraparib e veliparib, hanno migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione, soprattutto come terapia di mantenimento dopo risposta alla chemioterapia. Il beneficio è particolarmente evidente nelle pazienti con mutazioni BRCA1/2, ma si estende anche a quelle con deficit della ricombinazione omologa (HRD). Tuttavia, la resistenza ai PARPi rappresenta un problema crescente, dovuto a diversi meccanismi molecolari (es. mutazioni di recupero di BRCA o alterazioni di altri geni coinvolti nella riparazione del DNA). Inoltre, non è ancora chiaro quale sia la migliore strategia terapeutica dopo progressione a PARPi; la ri-esposizione al platino sembra avere efficacia limitata. La chirurgia citoreduttiva secondaria ha dimostrato un beneficio in sopravvivenza in pazienti selezionate (studio DESKTOP III), soprattutto quando si ottiene una resezione completa. Infine, si ipotizza che in caso di oligo-progressione (progressione limitata a pochi siti), approcci loco-regionali come la chirurgia possano eliminare cloni resistenti e permettere la continuazione della terapia mirata. Su questa base nasce lo studio MITO 35b, che valuta se la chirurgia seguita da continuazione di olaparib sia superiore alla chemioterapia nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione.</p> <p>Disegno dello studio Studio di fase III, randomizzato e in aperto, volto a valutare se il mantenimento con olaparib oltre la progressione, dopo chirurgia citoreduttiva secondaria, sia superiore, in termini di sopravvivenza libera da progressione, rispetto alla chemioterapia standard in pazienti che presentano una recidiva di malattia durante o dopo il mantenimento di prima linea con un PARPi.</p> <p>Obiettivo primario - Determinare l'efficacia (in termini di sopravvivenza libera da progressione) del mantenimento con olaparib oltre la progressione rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma ovarico ricorrente sottoposte a chirurgia citoreduttiva secondaria per recidiva o progressione di malattia. - Determinare l'efficacia delle terapie sperimentali sul trattamento successivo (in termini di sopravvivenza libera da progressione 2) dopo la progressione.</p> <p>Obiettivo secondario Confrontare i due bracci in termini di: Sopravvivenza Globale; Sicurezza e tollerabilità; Qualità della Vita; Tossicità finanziaria</p>
Per maggiori dettagli sullo studio	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516842-21-00

Tabella 19

La Tabella 19 riporta l'elenco degli studi interventistici farmacologici promossi dall'INT attivi al 31.12.2024 ed il relativo numero di pazienti arruolati

STUDIO	SPERIMENTAZIONI CLINICHE, DI CUI L'INT È PROMOTORE, ATTIVE AL 31.12.2024					PAZIENTI TOTALI
	MONOCENTRICO/ MULTICENTRICO	ANNO DI ATTIVAZIONE	FASE	PAZIENTI INTERNI	PAZIENTI ESTERNI	
IMPROVE-2	MULTICENTRICO	13/05/2024	III	14	39	53
VSHORT-R3	MULTICENTRICO	11/01/2013	I/II	62	11	73
VICTORIA	MULTICENTRICO	13/11/2024	II	0	0	0
R4FOUR-PET	MONOCENTRICO	11/11/2024	I	0	-	0
BEVERLY	MULTICENTRICO	26/11/2015	III	8	152	160
VESPA	MULTICENTRICO	13/03/2023	II	38	0	38
CEDM-MRI	MONOCENTRICO	14/06/2021	II	46	-	46
HEPAVAC-201	MONOCENTRICO	25/10/2022	I	5	-	5
MILES-5	MULTICENTRICO	31/07/2018	II	24	87	111
REVOLUTION	MULTICENTRICO	03/01/2019	II	118	63	181
MITO 35A	MULTICENTRICO	23/11/2021	II	33	90	123
ECT-LAPC LAPAROSCOPIC	MULTICENTRICO	13/09/2019	II	0	0	0
CIFRA	MULTICENTRICO	06/05/2019	II	15	0	15
CITATION	MULTICENTRICO	30/05/2023	II	6	1	7
MITO 31	MULTICENTRICO	27/12/2018	II	24	50	74
LARC_ DEEP_CANCERS	MULTICENTRICO	13/09/2019	II	10	0	10
NEOAspMET	MULTICENTRICO	29/09/2020	II/III	48	94	142
MITO 35B	MULTICENTRICO	23/11/2021	III	4	7	11
TOTALE				455	594	1.049