



Telephone conference 12/10/23

Ore 15.30-16.40

Report preparato da Daniela Di Carlo

**Partecipanti:** Michela Casanova, Silvia Sorbara, Virginia Livellara, Federico Mercolini, Alberto Romano, Nicoletta Bertorello, Antonio Ruggiero, Valeria Ceolin, Loredana Amoroso, Luca Bergamaschi

**Assenti:** Carmelo Rizzari, Luca Lo Nigro, Enrico Opocher, Maria Giuseppina Cefalo, Giovanna Sironi, Veronica Leoni

**Agenda:**

- 1- Aggiornamento protocollo SACHA
- 2- Off label proposal
- 3- Nuovi bracci ESMART

+ report GdL Coordinatori di Ricerca Clinica

**Aggiornamento protocollo SACHA**

**(Nicoletta Bertorello)**

Dopo una fase di sospensione del protocollo SACHA al Comitato Etico di Torino, il Centro di Coordinamento Nazionale dei CE (nella persona di Carlo Maria Pitri) ha deciso di inquadrare SACHA come studio osservazionale prospettico – e non più come registro come suggerito da AIFA – ed infine approvarlo.

Lo studio è però bloccato, nonostante l'approvazione avvenuta del CE, perché sono stati decretati degli slot per firmare l'agreement. La data di firma era programmata per novembre, ma ora è stata posticipata a dicembre.

E' stato contattato per questo motivo Pablo Berlanga, siamo in attesa di risposta.

In ogni caso, ora che il centro coordinatore è aperto, anche gli altri centri potranno sottomettere lo studio al CE (anche se siamo in attesa della firma dell'agreement).

Nicoletta preparerà una lettera-contratto e contatterà i singoli centri identificati per l'apertura di SACHA. Il singolo centro coadiuverà Nicoletta nella produzione della documentazione per l'apertura del protocollo, ciascuno per il proprio centro.

## **Off label proposal**

### **(Valeria Ceolin)**

La referente degli studi del CD AIEOP (nella persona di Raffaella Colombatti) verrà contattata e le verrà inviato il protocollo nella sua ultima versione (+ survey). Successivamente, con l'approvazione del CD, il protocollo verrà inviato al Comitato Etico.

## **Report GdL Coordinatori di Ricerca Clinica**

### **(Silvia Sorbara)**

Il GdL dei Coordinatori Ricerca Clinica ha proposto di fare un censimento dei coordinatori di ricerca clinica in Italia.

Silvia ha proposto di utilizzare la stessa survey con la quale era già stato realizzato un primo censimento dei coordinatori di ricerca promosso dal GdL dei Nuovi Farmaci nel 2018-2019 (proprio nella persona di Silvia Sorbara).

Tale lavoro verrà realizzato come collaborazione tra GdL Nuovi Farmaci e GdL Coordinatori di Ricerca.

Silvia lavorerà alla nuova proposta considerando il lavoro già fatto, la invierà ai membri del GdL Nuovi Farmaci per discutere di eventuali migliorie/modifiche.

Il prossimo GdL dei Coordinatori di Ricerca Clinica nel quale presentare la proposta aggiornata è programmato tra un mese.

## **Nuovi bracci ESMART**

### **(Michela Casanova)**

Introduzione:

- l'apertura dei nuovi bracci, con un ritardo rispetto al centro promotore, comporta che alcuni di essi nel frattempo vengono chiusi, con arresto di produzione dei farmaci (in alcuni casi) da parte delle case farmaceutiche e difficoltà quindi nel reperire la documentazione richiesta dal Centro in fase di valutazione per l'apertura
- ESMART è stato approvato da parte di AIFA, e in data 11/10 si è tenuta la SIV a Milano per l'apertura dei nuovi bracci.

## **Presentazione dei nuovi bracci**

### **(Luca Bergamaschi)**

- Introduzione su ESMART: si tratta di un protocollo di fase I/II, basket multi-arm, basato sull'arruolamento dei pazienti in bracci terapeutici in funzione del profilo molecolare.

Razionale: analizzare l'attività di farmaci in funzione non della singola mutazione, ma della via di segnalazione molecolare alterata.

Negli anni sono stati aperti 16 bracci, di cui alcuni sono ormai chiusi.

Ogni braccio ha una fase 1 di dose-finding e una fase 2 di espansione.

In questo momento sono aperti 5 bracci. Milano ne aprirà 4, in particolare i bracci I, M, N, O.

Il braccio P, aperto solo in Francia per ora, non era incluso nella valutazione che ha portato all'apertura dei 4 bracci a Milano e sarà oggetto di un successivo ulteriore emendamento.

Operativamente, ogni paziente con profilo molecolare esteso e alterazioni molecolari specifiche può essere proposto e presentato per inclusione nel protocollo allo steering committee di ESMART.

Panoramica dei bracci aperti:

Braccio I: enasidenib, inibitore della IDH2. Tale braccio permette l'arruolamento di pazienti con mutazione di IDH2 (es.: pazienti con LAM e IDH2 mutato o pazienti con idrossiglutaricoaciduria, malattia

metabolica, non neoplastica). Si tratta di un farmaco orale, disponibile sotto forma di compresse e minitables.

Importante: i pazienti con LAM devono avere una mutazione IDH2 identificata, che andrà confermata in maniera centralizzata.

Braccio M: ribociclib + everolimus ed eventualmente desametasone nei pazienti con malattia ematologica. Tale braccio è il frutto dei risultati del braccio B (ribociclib + everolimus) che aveva permesso già di definire RP2D e aveva mostrato risposte interessanti in pazienti con LAL con alterazioni contemporaneamente su PIK3/AKT e sui geni del controllo del ciclo cellulare.

Per arruolare un paziente è pertanto necessario che al profilo molecolare esteso vi siano contemporaneamente una mutazione su PIK3/AKT e sui geni del controllo del ciclo cellulare.

Se ci sono delle mutazioni anche in assenza di un profilo genomico esteso, si può accedere a questo braccio, programmando di eseguire un sequenziamento esteso successivamente.

Sono previste due coorti: la coorte dei tumori solidi e una coorte per malattie ematologiche, in cui è associato ai due farmaci anche il desametasone. Per i pazienti affetti da LAL e LNH è prevista anche una terapia intratecale con solo MTX o una tripletta con ARA-C, MTX, metilprednisolone

Si tratta di due farmaci orali.

Braccio N: frutto dell'evoluzione del braccio D precedentemente aperto (olaparib + irinotecan). Osservando i risultati delle analisi molecolari, si è infatti ipotizzata una sinergia in caso di inibizione della via di PARP e ATR.

Il braccio prevede una fase di dose escalation e una fase di espansione.

Sono previste due coorti per la fase di espansione:

- 1- coorte dei pazienti con alterazioni su geni correlati DNA repair;
- 2- coorte di pazienti con mutazioni legate al replication stress (come lo sono alcune fusioni o l'amplificazione di MYC).

Se i pazienti hanno i criteri per essere arruolati sia nella coorte 1 che nella coorte 2, si dà la precedenza alla coorte 1, che arruola meno frequentemente.

Criteri di esclusione:

- se il paziente può essere arruolato in altri trial con PARP inibitori;
- pazienti con mutazioni costituzionali che determinano fragilità del DNA (es. Atassia teleangectasia).

NON è un criterio di esclusione aver già ricevuto un PARP inibitore.

I farmaci sono entrambi orali, disponibili in compresse.

La combinazione ha una tossicità midollare rilevante, per cui ci sono dei criteri per modificare la dose intrapaziente.

Braccio O: futibatinib, FGFR inibitore, già sviluppato nell'adulto per patologie con alterazioni di FGFR (anche fusioni). Nel setting dell'adulto il colangiocarcinoma è un esempio di patologia con alterazione di FGFR che ha dato risultati interessanti.

I pazienti con alterazioni dei geni FGFR1-2-4 possono essere arruolati in questo braccio.

Anche questo braccio prevede una fase 1 e fase 2.

Dal punto di vista della tossicità è frequente l'iperfosforemia, quindi pazienti che abbiano una condizione concomitante che dia iperfosforemia non possono essere arruolati.

Sono accettati anche pazienti con tumori del SNC, ma è possibile che nella fase di espansione vengano accettati solo pazienti con tumore extra SNC.

Il farmaco si somministra per via orale.

Tossicità specifiche: oculari, cutanee, metabolismo osseo (crescita).

Braccio P (non aperto in Italia, ma aperto attualmente in Francia): capmatinib + everolimus per pazienti con tumori con mutazioni su cMET.

I programmi di sequenziamento molecolare esteso aperti in Italia, che possono facilitare l'accesso al protocollo ESMART: INT per Kids, PREME, SARGENITA.

ESMART è stato proposto inizialmente da ITCC ai centri italiani che erano accreditati Early Phase, in prima battuta Milano, ma apriranno inoltre Torino e Genova. Sono in fase di revisione i contratti e la documentazione aggiornata per la sottomissione.

#### **Commenti finali:**

- Sempre riguardo ad ESMART, il braccio N è sicuramente quello che è andato meglio, tra tutti, come anche il braccio B evoluto in braccio M ribociclib + everolimus. Il braccio A ribociclib + TOTEM invece ha dato l'idea di aprire il protocollo di Novartis (focalizzato soprattutto sul neuroblastoma).

Ci sono inoltre numerosi nuovi bracci interessanti in fase di discussione e possibile apertura con ulteriori emendamenti.

- penuria di protocolli attualmente disponibili e scarsità di nuove proposte da parte delle case farmaceutiche;

- la combinazione abemaciclib + temozolamide ha mostrato dati di sinergia interessante. Proposta di A. Ruggiero a Eli Lilly per gliomi ad alto grado, inclusi quelli della linea mediana, ma in attesa di riscontro (impressione di scarso interesse da parte della casa farmaceutica);

- a livello EpSSG ci si sta interessando ad ADCs;

- in atto fase esplorativa da parte di Merks per ADC anti ROR1;

- restano altri protocolli da presentare (ad es. olaparib single agent), in occasione della prossima call.