



Il Censimento dei Centri di Ricerca Oncologica in Italia

**Prefazione a cura del
Ministro della Salute
Orazio Schillaci**



Sono lieto di contribuire anche quest'anno alla nuova edizione dell'Annuario dei Centri di ricerca oncologica in Italia realizzato dalla Federation of Italian Oncology Groups (FICOG) e dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Da tempo nella nostra Nazione sono attivi i Gruppi cooperativi, che sono impegnati nello sviluppo della ricerca clinica e hanno dato vita a lavori divenuti capisaldi dell'Oncologia Medica a livello mondiale.

Negli ultimi cinquant'anni la ricerca oncologica ha compiuto sorprendenti progressi: basti pensare che solo mezzo secolo fa non eravamo a conoscenza della base molecolare di queste malattie. La scoperta che le neoplasie sono causate da mutazioni genetiche ha reso possibile lo sviluppo di farmaci mirati e l'ultima frontiera dell'immunoncologia permette, in alcuni casi, di cambiare il corso di malattie molto aggressive. Grazie alla ricerca e alla prevenzione, oggi in Italia il 60% dei pazienti è vivo a cinque anni dalla diagnosi di cancro e un milione di persone può essere considerato guarito. Questi risultati ci infondono fiducia e costituiscono uno stimolo a investire con forza nella ricerca scientifica per far sì che i pazienti possano accedere in tempi più brevi a terapie innovative e sicure, nonché per garantire una maggiore competitività dell'Italia a livello globale. In questo contesto i Decreti sui Comitati Etici che ho firmato nei primi mesi del mio incarico come Ministro della Salute



TUMORI: IL CENSIMENTO DEI CENTRI DI RICERCA IN ITALIA

Intervengono

***Orazio Schillaci**
Ministro della Salute

Evaristo Maiello
Presidente FICOG

Francesco Perrone
Presidente AIOM

Elisabetta Iannelli
Segretario FAVO, Federazione italiana delle
Associazioni di Volontariato in Oncologia

Modera

Mauro Boldrini
Direttore Comunicazione FICOG

*invitato

Roma 14 marzo 2024, ore 14

Ministero della Salute
(Auditorium)
Lungotevere Ripa 1

Ufficio Stampa

Intermedia intermedia@intermedianews.it

rappresentano un passo avanti decisivo. Promozione della ricerca e lotta contro il cancro sono due priorità su cui sin da subito ho puntato con fermezza, nello scenario più ampio di un processo di rafforzamento e rilancio del Servizio sanitario nazionale. Con il Piano Oncologico Nazionale, che abbiamo adottato e finanziato, sosteniamo la ricerca, la prevenzione e il potenziamento della capacità di presa in carico, di cura e assistenza dei pazienti oncologici. Inoltre, ai finanziamenti per la ricerca sostenuti dal Ministero della Salute, anche con i bandi della ricerca finalizzata, si aggiungono gli investimenti che si avvalgono delle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza.

Ricerca è sinonimo di futuro. Con questa consapevolezza dobbiamo mettere in campo ogni iniziativa per dare impulso a questo settore, snodo decisivo per assicurare alle persone le migliori opportunità terapeutiche e potente motore di sviluppo scientifico, economico, sociale e anche occupazionale, grazie all'impiego di figure professionali di elevata specializzazione. Non solo: nei centri in cui vengono condotte le sperimentazioni cliniche i ricercatori coinvolti accrescono ulteriormente le loro competenze, alimentando un patrimonio al servizio della salute delle persone.

Rinnovo, infine, il mio apprezzamento verso il prezioso lavoro legato al censimento del sistema della ricerca oncologica italiana, di cui FICOG e AIOM si fanno promotrici e che rappresenta parte del più ampio impegno dell'Oncologia per migliorare la cura dei cittadini colpiti dal cancro.



**Prof.
Orazio Schillaci**
*Ministro della
Salute*

Introduzione a cura di Evaristo Maiello e Francesco Perrone

Il recente Rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sulle Sperimentazioni Cliniche in Italia segnala come nel 2022 sono stati autorizzati 663 studi e quasi il 40% ha riguardato l'oncologia, una percentuale costante negli ultimi anni. A fronte di questa situazione, purtroppo, va registrata una diminuzione degli studi indipendenti: da 185 nel 2021 (22,6% del totale) a 98 nel 2022 (15%). Pur avendo poche risorse a disposizione, gli studi condotti in Italia hanno spesso cambiato la pratica clinica a livello nazionale e internazionale in diversi tipi di tumori, portando alla modifica di linee guida e raccomandazioni. E i lavori scientifici italiani in ambito oncologico sono tra i più citati al mondo.

A fronte di un drastico calo del numero di studi indipendenti, assistiamo a una presenza ubiquitaria di centri che svolgono ricerca in oncologia. Un dato importante, evidenziato dall'edizione 2024 dell'Annuario dei Centri di Ricerca Oncologica in Italia, promosso dalla Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG) e dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). In Italia, nel 2024, sono 183 i centri censiti che conducono ricerche cliniche in oncologia (nel 2023 erano 149). Il potenziale di questo settore della ricerca nel nostro Paese è davvero significativo e i nostri studi sono all'avanguardia, ma servono risorse. Vi sono inoltre forti criticità nella disponibilità di personale e di una solida infrastruttura, indispensabili per garantire la qualità degli studi. Questi elementi, uniti alla progressiva diminuzione delle ricerche indipendenti, impongono un cambio di passo.

Se la ricerca è centrale per lo sviluppo e l'innovazione nel nostro Paese, allora è indispensabile definire e attuare

una strategia unitaria e un piano nazionale. Sono molteplici gli aspetti che devono essere affrontati per valorizzare ed incrementare il livello di competitività del sistema della ricerca clinica italiana, che riguardano la visione strategica e coordinata in termini legislativi, la definizione degli obiettivi, l'entità e l'allocatione delle risorse economiche. In una logica pragmatica, è fondamentale concentrare l'attenzione su un ristretto numero di priorità. Questo in considerazione di quanto fatto, ma soprattutto di quanto richiesto per l'applicazione del Regolamento Europeo 536 del 2014, che ha uniformato il processo di valutazione e autorizzazione di uno studio clinico condotto in più Stati membri.

FICOG, insieme a FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), GIMEMA (Fondazione Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto), ACC (Alleanza contro il Cancro) e GIDM (Gruppo Italiano Data Manager), ha proposto alle Istituzioni la creazione di un gruppo tecnico di esperti per consultazione e condivisione di procedure e tematiche che riguardano la ricerca clinica. In particolare, abbiamo evidenziato 6 punti da affrontare: la necessità di coordinamento con le attività e procedure di AIFA in merito alla ricerca clinica; l'armonizzazione delle norme relative all'applicazione del Regolamento Europeo 536 del 2014; l'adeguamento delle risorse e la strutturazione del personale di supporto per la ricerca, in particolare del ruolo dei clinical study coordinator nelle diverse realtà (IRCCS, Università, Ospedali); il potenziamento delle infrastrutture digitali a supporto della ricerca; le criticità per lo sviluppo degli studi retrospettivi e osservazionali e l'adeguamento della normativa sulla privacy; la definizione e le caratteristiche dei centri di ricerca in accordo con quanto previsto dal Regolamento Europeo.

La norma comunitaria, a cui si è adeguato anche il nostro Paese, ha stabilito principi fondamentali che riguardano la standardizzazione e l'uniformità dei processi e del fascicolo autorizzati-

vo, la semplificazione amministrativa, la certezza dei tempi di valutazione e approvazione, la garanzia di qualità e del monitoraggio degli studi clinici e la partecipazione e informazione consapevole dei pazienti.

La ricerca accademica, per adeguarsi al Regolamento Europeo, è penalizzata dalla scarsità di risorse economiche, di personale e tecnologiche, dalle criticità infrastrutturali e dalle numerose e ancora irrisolte problematiche amministrative.

Per far fronte a queste criticità, FICOG, in collaborazione con AIFA, organizzerà corsi pratici per aiutare i

gruppi cooperativi e i data manager nell'adeguamento ai criteri del nuovo portale europeo. Il 'Clinical Trial Information System', il portale unico continentale, è diventato infatti il punto di accesso unico per la presentazione, l'autorizzazione e la supervisione delle domande di sperimentazione clinica nell'Unione Europea e nei Paesi dello Spazio economico europeo (SEE). Anche EMA sta organizzando progetti di formazione di questo tipo, perché è necessario fare cultura. Un obiettivo a cui vuole contribuire anche questo volume, che mette a disposizione di tutti il grande patrimonio di conoscenze prodotto dalle sperimentazioni indipendenti.



Evaristo Maiello
Presidente FICOG



Francesco Perrone
Presidente AIOM

Comitati Etici e ricerca nel nuovo assetto normativo italiano

Carlo Petri,
Chiara Mannelli

In vista dell'applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, la legge 11 gennaio 2018 n.3 è intervenuta profondamente sull'organizzazione dei Comitati Etici in Italia, disponendo l'istituzione dei Comitati Etici Territoriali (CET), in un numero massimo di 40 e dei Comitati Etici a valenza Nazionale (CEN), in un numero massimo di tre, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico. La Legge 3/2018 ha inoltre previsto l'istituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le spe-

rimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (CCNCE) con funzioni di indirizzo, coordinamento e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici assegnate ai CET.

Ai sensi del Decreto 26 gennaio 2023, i CET sono stati nominati con delibere regionali sulla base dei circa 90 comitati etici esistenti al momento del riassetto. In virtù del combinato disposto dell'art. 2 comma 10 della Legge 3/2018 e dell'art. 1, commi 1 e 2, del Decreto del Ministero della salute 30 gennaio 2023, le competenze esclusive dei CET riguardano la valutazione delle sperimentazioni cliniche di fase I, II, III e IV sui medicinali per uso umano, per gli aspetti compresi nella parte II dell'art. 7 del Regolamento (UE) n. 536/2014 e, come consentito dall'art. 4 – Autorizzazione preventiva del medesimo Regolamento, congiuntamente con l'Autorità competente, per la valutazione degli aspetti compresi nella parte I della relazione di

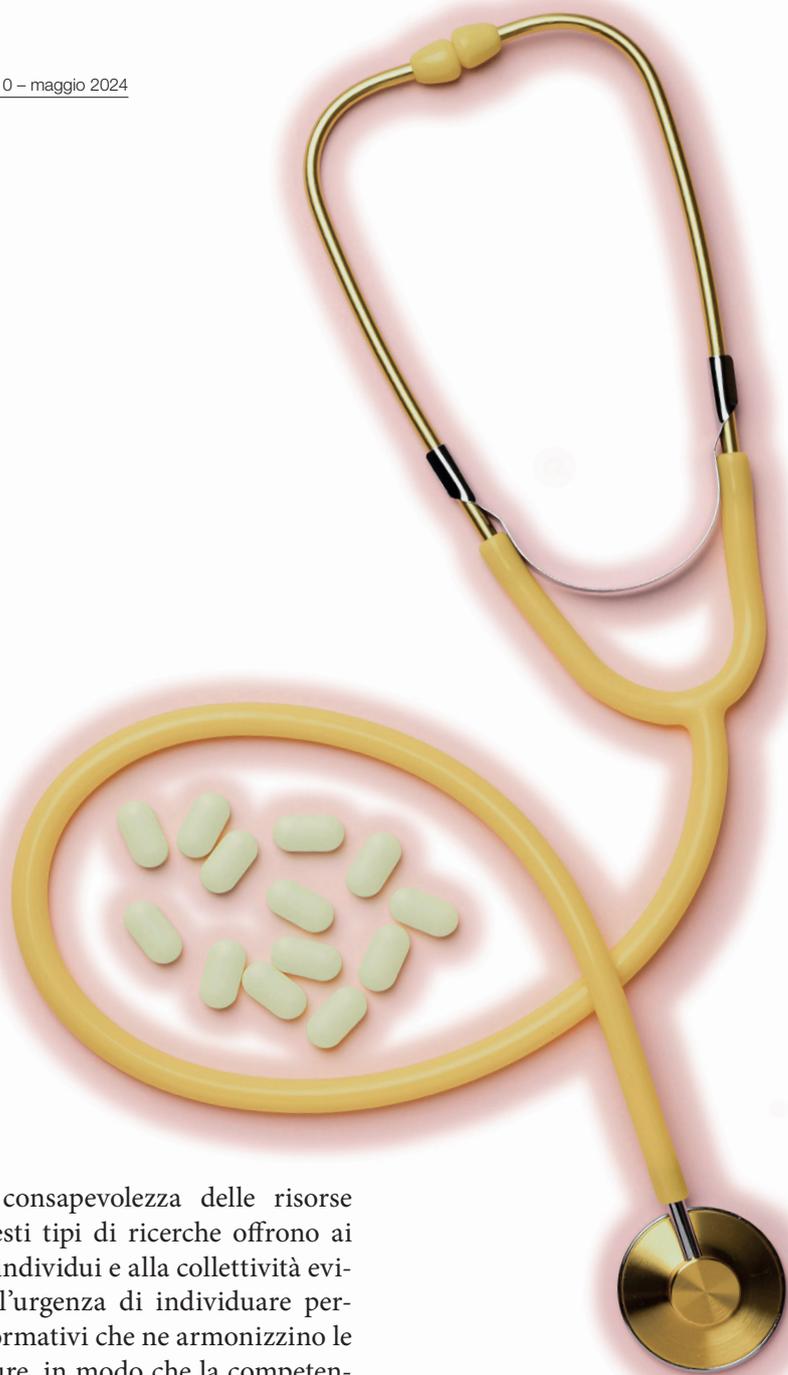
valutazione di cui all'art. 6 del richiamato Regolamento; di indagini cliniche sui dispositivi medici; di studi osservazionali farmacologici. Tuttavia, i CET possono esercitare anche le attività solitamente svolte dai comitati etici, concernenti ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche e su qualsiasi tipo di intervento diagnostico, terapeutico o preventivo, inclusa qualsiasi altra tipologia di studio avente altro oggetto di indagine generalmente sottoposta al parere dei comitati, nonché le funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività di ricerca clinica e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona, ove non già attribuite a specifici organismi.

I tre CEN, istituiti dal Decreto 1 febbraio 2022, sono il CEN per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA); il CEN per le speri-

mentazioni cliniche relative a terapie avanzate (Advanced Medicinal Therapeutic Products «ATMPs»), presso AIFA; il CEN per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità. I tre CEN esercitano le stesse funzioni dei CET.

I comitati etici che, pur facendo parte della rete italiana prima della riorganizzazione prevista dalla Legge 3/2018, non sono diventati CET o CEN, hanno avuto la possibilità di proseguire la loro attività, previa delibera Regionale, occupandosi di tutto ciò che non è di esclusiva competenza dei CET e dei CEN.

Il Regolamento (UE) 536/2014, abrogando la direttiva 2001/20 del Parlamento europeo e del Consiglio, è nato con l'obiettivo di centralizzare le procedure di valutazione della ricerca clinica nell'Unione Europea, uniformando le procedure autorizzative tra gli Stati Membri. Nonostante il notevole lasso di tempo intercorso tra la sua entrata in vigore – giugno 2014 – e la sua applicazione – 31 gennaio 2022 –, il Regolamento ha senz'altro rappresentato una tappa fondamentale per l'armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo, introducendo una valutazione unica nazionale da elaborare in tempi molto serrati e da caricare su un portale unico europeo, il Clinical Trials Information System (CTIS). Alla luce di tale premessa, occorre evidenziare come l'inquadramento normativo così nitido riguardi, direttamente o indirettamente, nel contesto italiano, solamente la ricerca con farmaco, con dispositivo medico e gli studi osservazionali con farmaco. Le valutazioni di tutti gli studi che non rispondono a tali caratteristiche come, ad esempio, gli studi osservazionali senza farmaco, rimangono in un cono d'ombra, tanto procedurale quanto normativo, nonostante costituiscano un valore scientifico ed etico particolarmente rilevante all'interno del panorama della ricerca italiana.



Karelnai Grabowska – Pixels

La consapevolezza delle risorse che questi tipi di ricerche offrono ai singoli individui e alla collettività evidenzia l'urgenza di individuare percorsi normativi che ne armonizzino le procedure, in modo che la competenza del sistema possa crescere, anche in questi ambiti, in maniera efficiente e rapida.



Carlo Petrini

*Direttore Unità di Bioetica ISS;
Presidente Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici;
Presidente Comitato Etico Nazionale Enti Pubblici di Ricerca
e altri Enti Pubblici nazionali*



Chiara Mannelli

*Ricercatrice, Unità di Bioetica,
Istituto Superiore di Sanità*

Lo studio RATIONAL: il primo database italiano di mutazioni actionable

Nicola Normanno,
Antonella De Luca,
Evaristo Maiello,
Carmine Pinto

Il Registro Nazionale delle Mutazioni Actionable (RATIONAL) è uno studio multicentrico, osservazionale (primary data collection), non interventistico (ClinicalTrials.gov identifier: NCT05918666) promosso dalla Federazione Italiana dei Gruppi Oncologici Cooperativi (FICOG). L'obiettivo primario dello studio è la descrizione della frequenza di mutazioni actionable in pazienti che ricevano una caratterizzazione genetico-molecolare con metodiche di next generation sequencing (NGS). Con 41 centri attivi distribuiti su tutto il territorio nazionale, lo studio ha arruolato ad oggi oltre 1800 pazienti con varie patologie neoplastiche.

Lo studio RATIONAL prevede l'arruolamento in due diversi bracci:

1. nel Pathway A sono arruolati pazienti che hanno disponibili dati di profilazione genomica tramite NGS, eseguita nell'ambito della pratica clinica o di sperimentazioni cliniche;
2. nel Pathway B sono invece arruolati pazienti che non hanno accesso a test NGS e che, se rientrano nei criteri di inclusione, vengono analizzati con i pannelli di Foundation Medicine che coprono oltre 300 geni, consentendo pertanto un comprehensive genomic profiling (CGP) delle loro neoplasie.

I risultati preliminari dello studio, pubblicati nel 2023 nella rivista European Journal of Cancer (Normanno N et al. Current practice of genomic pro-

REGISTRO NAZIONALE DELLE MUTAZIONI ACTIONABLE	
Studio RATIONAL Studio prospettico, multicentrico, osservazionale (primary data collection), non interventistico	
Sponsor	Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
PI	Nicola Normanno
Centro Coordinatore	Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale" IRCCS, Napoli, Italy
Data di inizio studio (attivazione del centro coordinatore)	15/10/2018
Obiettivo primario dello studio	Descrizione della frequenza di mutazioni actionable in pazienti che ricevano una caratterizzazione genetico molecolare con metodiche di high throughput

Aspetti etico amministrativi



Date di approvazione del protocollo e degli emendamenti da parte del Comitato Etico del centro coordinatore:

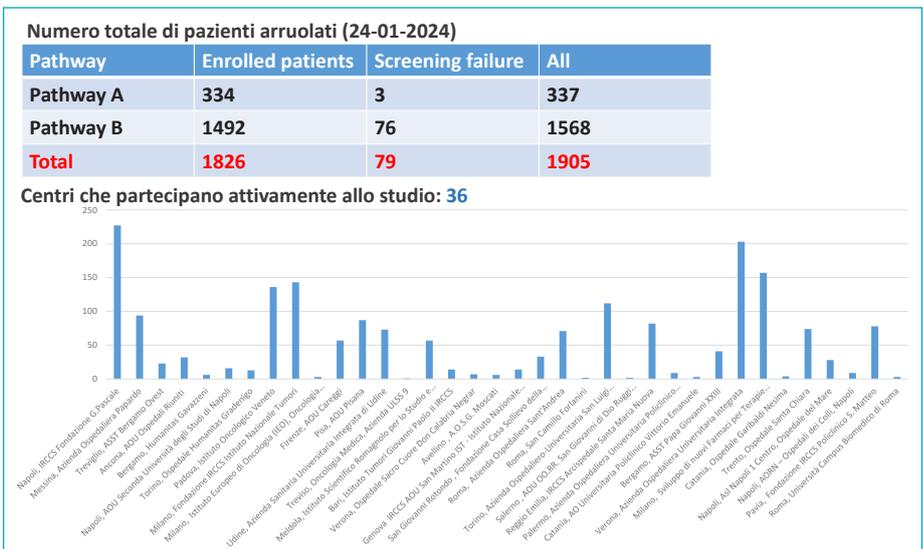
- ✓ versione 1.0 del 23/02/2017: 19/04/2017
- ✓ versione 1.1 del 12/05/2018: 12/09/2018
- ✓ versione 2.0 del 08/06/2020: 19/06/2020
- ✓ versione 2.1 del 28/03/2022: 21/04/2022
- ✓ versione 3.0 del 05/05/2023: 17/05/2023

Situazione regolatoria:

- ✓ Totale Centri attivi 41
- ✓ Totale Centri con iter regolatorio concluso (in attesa di attivazione) 7

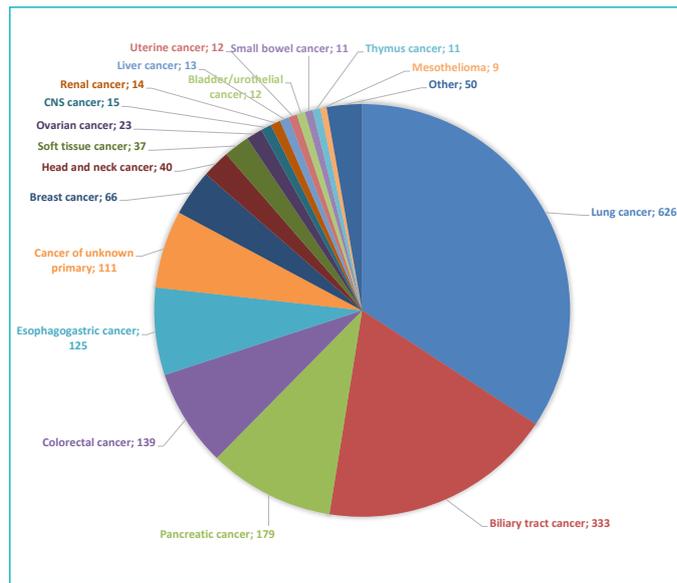
La sottomissione delle versioni 2.1 (incremento del numero dei pazienti) e 3.0 (cambio CRO) è attualmente in corso presso i centri partecipanti

Aggiornamento sull'andamento dello studio



filing of patients with advanced solid tumours in Italy: the Italian Register of Actionable Mutations (RATIONAL) study. Eur J Cancer. 2023;187:174-184), hanno evidenziato che:

1. I pazienti italiani arruolati nel Pathway A hanno ricevuto test NGS effettuati nella maggioranza dei casi con pannelli di piccole-medie dimensioni (<52 geni), mentre l'utilizzo di ampi pannelli per CGP appare limitato nella pratica clinica italiana;
2. Non ci sono differenze significative tra Pathway A e B, ovvero tra pannelli limitati e CGP, nella identificazione delle alterazioni genetiche ESCAT di livello I, ovvero di biomarcatori approvati nella pratica clinica;
3. L'utilizzo di pannelli di CGP consente l'individuazione di alterazioni classificate nei livello II e III di ESCAT, che non sono rilevabili con pannelli medio-piccoli e che possono consentire l'arruolamento dei pazienti in studi clinici con nuovi farmaci;
4. Solo l'11.7% dei pazienti dello studio ha ricevuto una terapia target sulla base della caratterizzazione molecolare, risultato in linea con diversi studi precedenti;
5. La principale causa del mancato trattamento con terapie molecolari di pazienti con mutazioni actionable è stata la mancanza di studi clinici o comunque di possibilità di accesso al farmaco;
6. Circa il 40% dei pazienti del Pathway B con mutazioni actionable era tuttavia già deceduto o è deceduto entro 5 mesi dalla comunicazione del risultato del test CGP, suggerendo che la richiesta sia stata fatta quando le condizioni cliniche dei pazienti erano già compromesse;
7. L'utilizzo di pannelli di CGP ha consentito di individuare mutazioni potenzialmente germinali associate con sindromi ereditarie del cancro nell'11.9% dei pazienti.

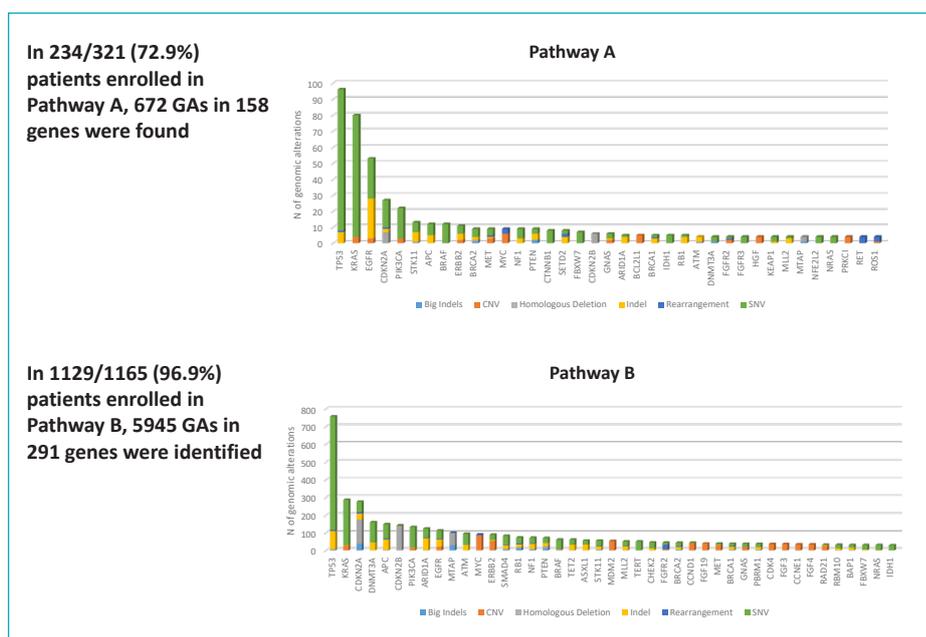


Distribuzione delle tipologie di tumore nei pazienti arruolati nello studio (n=1826)

Dati di sequenziamento Report inseriti in piattaforma

Status of the analysis	Pathway A	Pathway B	Path A+Path B
Patients with report available	321	1165	1486
Patients with report not available	13	144	157
Patients with failed test	0	183	183
Total	334	1492	1826

Genomic alterations identified in patients enrolled in Pathway A and B



Nel complesso, i risultati preliminari dello studio RATIONAL evidenziano la necessità di introdurre precocemente i test CGP nella profilazione genetico-molecolare dei pazienti oncologici, per favorire il loro arruolamento in studi clinici.

L'identificazione di varianti potenzialmente germinali rappresenta un valore aggiunto del CGP, potendo favorire l'implementazione di percorsi di diagnosi precoce e medicina preventiva che hanno un potenziale rilevante impatto sulla mortalità da cancro.



Nicola Normanno

*Direttore Scientifico,
IRCCS Istituto
Romagnolo per lo
Studio dei Tumori
(IRST) "Dino
Amadori", Meldola*



Antonella De Luca

*Dirigente sanitario
farmacista SC Biologia
Cellulare e Bioterapie
IRCCS Fondazione
Pascale*



Evaristo Maiello

Presidente FICOG



Carmine Pinto

*Past President
FICOG*

Lo studio SATURNO

Registro Italiano prospettico e multicentrico sul carcinoma uroteliale localmente avanzato-metastatico

Il tumore della vescica è la dodicesima neoplasia più comune al mondo, con un'incidenza in Italia di 29.200 nuove diagnosi ogni anno ed una prevalenza di 313.600 pazienti nel 2023. **L'istologia più frequente è quella uroteliale, originante dall'epitelio di rivestimento della vescica o delle alte vie urinarie, in quest'ultimo caso dando origine al carcinoma uroteliale delle alte vie escrettrici.**

Circa il 25% dei pazienti riceve una diagnosi di malattia quando questa è già in fase metastatica, con un'offerta terapeutica in continua evoluzione e un aumento dell'aspettativa di vita, come dimostrato dai recenti risultati dei studi clinici randomizzati controllati (RCT) sull'immunoterapia, la terapia target (Erdafitinib) e gli Anticorpi farmaco-coniugati (ADC) quali Enfortumab Vedotin e Sacituzumab Govitecan, in monoterapia o in associazione con l'immunoterapia.

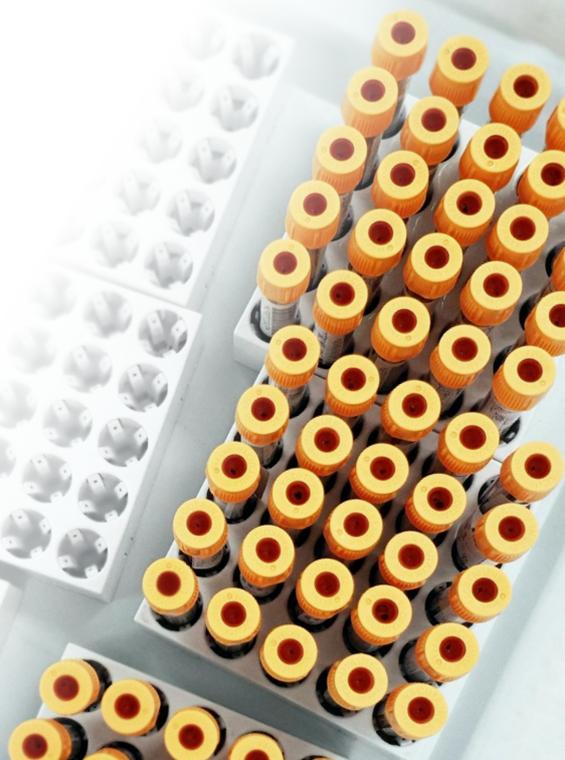
Nel contesto del Real World, la selezione e quindi le caratteristiche dei pazienti, il trattamento e il monitoraggio sono diversi dalle condizioni

controllate degli RCT e ciò può rendere meno possibile generalizzare i dati degli studi clinici nella popolazione real world.

Lo studio SATURNO, Registro Italiano prospettico e multicentrico sul carcinoma uroteliale localmente avanzato-metastatico, promosso da FICOG, si propone quindi di creare un Registro italiano dei pazienti con carcinoma uroteliale **per comprendere meglio le caratteristiche dei pazienti con questa malattia e per indagare gli esiti delle terapie nel contesto del Real World e, soprattutto, confrontare questi dati con i risultati degli studi clinici pubblicati. Per fare ciò sono stati coinvolti oltre 50 centri diffusi in maniera capillare su tutto il territorio nazionale, in modo da ottenere dati che rispecchino la realtà clinica italiana.** Attualmente, sono attivi al reclutamento due centri, la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Pascale di Napoli. Altri 5 centri verranno aperti a breve, e gli altri a seguire.

Sono stati arruolati 18 pazienti. Con l'attivazione degli altri Centri, si avrà un'accelerazione dell'accruai, per arrivare al sample totale di 1000 pazienti entro un anno dall'attivazione.

Il Registro SATURNO è sponsorizzato in maniera non condizionante da Gilead Sciences.



Studio clinico DDI-ALL-CANCERS

Sinossi dello studio

Study Title	Assessment of Drug-Drug Interactions (DDIs) and Adverse Events (AEs) in Patients With Metastatic Solid Tumors: A Multicenter Retrospective Observational Study (DDI-ALL-CANCERS)
Principal investigator	Andrea Botticelli
Promoter	Fondazione per la Medicina Personalizzata
Sponsor	FICOG
Type of Study	This study is an observational retrospective multicenter study
Indication	The target population comprises patients with metastatic solid tumors who are receiving chronic concomitant medication for comorbidities
Therapeutic Area	Precision Medicine
Background and Purpose	<p>The study aims to assess the prevalence of drug-drug interactions (DDIs) in patients with solid tumors who are receiving chronic concomitant medication for comorbidities and to evaluate the association between high-risk DDIs and adverse treatment events.</p> <p>Patients with cancer often require chronic concomitant medication to manage coexisting medical conditions, such as hypertension, diabetes, or cardiovascular diseases. In addition, the progressive aging of the population in Western countries is leading to a progressive increase in patients in whom cancer and multiple comorbidities coexist and who are therefore exposed to polypharmacotherapy. Polypharmacotherapy is conventionally defined as the use of 5 or more drugs in chronic therapy per day. However, the simultaneous use of multiple medications increases the risk of drug-drug interactions (DDIs), which can lead to adverse treatment outcomes, including reduced efficacy or increased toxicity.</p> <p>Despite advancements in cancer treatment, the significance of drug-drug interactions (DDIs) in cancer patients has often been underestimated. Traditionally, the focus in oncology has primarily been on the efficacy and tolerability of cancer-specific treatments, with less attention paid to potential interactions between these therapies and concomitant medications used to manage coexisting medical conditions.</p> <p>The underestimation of the DDIs in cancer patients can have several implications. Firstly, DDIs can increase the risk of treatment-related toxicities, exacerbating adverse effects and diminishing patients' quality of life. Interactions between anticancer agents and concomitant medications may result in altered drug metabolism, pharmacokinetic alterations, or potentiation of adverse effects, such as myelosuppression, cardiotoxicity, or hepatotoxicity. Furthermore, unrecognized DDIs may compromise treatment efficacy, leading to suboptimal disease control and poor clinical outcomes.</p> <p>In the past, collecting and analyzing data on concomitant therapy could be a time-consuming and complex task that determined an excessive increase in workload for oncologists. Informatic tools, such as clinical decision support systems (CDSS) provide invaluable resources for collecting and analyzing data on medication use, patient characteristics, and clinical outcomes. Drug-PIN is an advanced tool to assess drug interactions and integrates concomitant therapy data with patient clinical characteristics (age, sex, liver and kidney function, smoking habits) and, if available, pharmacogenomic ones. Drug-PIN will be used to define the level of DDIs in this study. Moreover, the emergence of big data analytics offers unprecedented opportunities for studying DDIs on a population scale. By aggregating and analyzing data from diverse sources, such as electronic health records, claims databases, and other real-world data sources, researchers can gain insights into the prevalence, clinical significance, and outcomes associated with specific drug interactions.</p> <p>Despite the recognized importance of assessing DDIs, there is a paucity of comprehensive studies specifically focusing on patients with solid tumors receiving chronic concomitant medication for comorbidities. Therefore, this observational retrospective multicenter study seeks to address this gap in knowledge by investigating the prevalence and impact of DDIs in this patient population. Understanding the frequency and severity of DDIs is crucial for optimizing treatment strategies and ensuring patient safety. By examining real-world data from multiple centers, this study aims to provide valuable insights into the patterns of medication use, identify common high-risk drug combinations, and evaluate their association with adverse treatment events. Finally, the findings of this study are expected to contribute to the development of personalized treatment approaches aimed at minimizing the risks associated with DDIs while maximizing therapeutic benefits for this population.</p>
Primary Objective	The primary objective is to determine the frequency and severity of drug-drug interactions in patients with solid tumors who are receiving chronic concomitant medication for comorbidities and evaluate the association with treatment-related adverse events.

Secondary Objectives	The secondary objectives are: investigate if patients with high-risk drug-drug interactions experience a higher incidence of adverse treatment events compared to those without such interactions; Investigate if patients with DDIs experience a higher rate of severe treatment-related adverse events; Investigate the association of DDIs with specific clinical characteristics (i.e. age, sex) Investigate the association of DDIs with specific tumor types; Investigate the association of DDIs with specific treatments or drugs (i.e. immunotherapy, target therapy, chemotherapy) Investigate the association of DDIs with clinical outcomes
Primary Endpoint	Prevalence of DDIs in the study population and frequency of AEs in patients with DDIs compared to patients without DDIs (patients with Drug-PIN tier yellow/dark yellow/red vs patients with Drug-PIN tier green)
Secondary Endpoints	Secondary endpoints: AE frequency in patients with high-risk DDIs (dark yellow and red tier) vs other Severe AEs (CTCAE grade 3 or 4) frequency in patients with DDIs vs patients without; DDIs frequency in male vs female DDIs frequency in older patients vs younger (>65 vs <65) DDIs frequency according to tumor histology DDIs frequency according to anti-tumor treatment Clinical outcomes (ORR, PFS, OS) according to DDIs and tumor histology
Exploratory endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Investigate if patients with DDIs experience a higher rate of specific AE (i.e. ILD) • Use Artificial Intelligence (AI) to identify new predictive biomarkers of DDIs, toxicity or efficacy • Evaluate the impact of the DDIs changes during the oncological treatment • Evaluate the impact of baseline DDIs on the single line of treatment received by the patient
Numbers of Center	XXX Centers
Estimated enrollment	750 patients
Country	Italy
Recruitment Duration	From 2014 to 2024 (retrospective, 10 years)



Inclusion Criteria	<p>Patients; age ≥ 18;</p> <p>Patients able to sign a written informed consent (for alive patients);</p> <p>Diagnosis of metastatic cancer of any histology;</p> <p>Patients who had at least one drug as baseline concomitant medication for DDi evaluation;</p> <p>Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2;</p>
Exclusion Criteria	<p>Patients with incomplete clinical data or with data that do not allow the evaluation DDi and toxicities (primary endpoint)</p>
Main Parameters evaluations	<p>Safety: defined as the overall incidence of any grade treatment-related adverse events. Adverse events will be recorded at every cycle according to National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 5. Moreover, it will be evaluated: Grade 3-4 adverse events, Serious adverse events and hospitalization rates (defined as the occurrence of hospitalization for any reason).</p> <p>Efficacy endpoint: ORR is defined as the proportion of patients with a reduction in tumor burden with a Complete Response (CR) or Partial Response (PR) defined per RECIST 1.1 criteria; Progression-free survival (PFS): PFS the time from randomization to the first documented radiological progressive disease defined as per RECIST 1.1 criteria or death from any cause, whichever occurs first. Overall survival (OS): is defined as the time from randomization to death from any cause. Data for patients with no record of death will be censored at the last date they were known to be alive.</p> <p>Drug-Drug interaction: Baseline concomitant medication will be collected. If possible, every change in the concomitant medication during the oncological treatment will be collected. Drug-PIN platform will be used to evaluate DDi. Drug-PIN output will be a Drug-PIN score (DPs), a numerical number that describes the cumulative risk of drug interactions (from 0, no concomitant medications), and a Drug-PIN tier (DPt), a qualitative score that indicates the risk of drug interactions from green (no interactions) to yellow (low-risk DDi), dark yellow (intermediate/high-risk DDi) and red (high-risk interactions). We will calculate the interactions at baseline, at the change of anti-cancer line of treatment and at every reported change in concomitant medication starting from the baseline. Patients will be stratified:</p> <ul style="list-style-type: none"> • according to DPt (green, yellow, dark yellow, red); • DDi positive (DDi +, any DPt from yellow to red), DDi negative (DDi -, DPt green) • low-risk DDi (DPt green and yellow) vs high-risk DDi (DPt dark yellow and red)
Statistical Considerations	<p>The sample size was defined considering the primary endpoint (difference in any grade AEs between patients with DDi and patients without), assuming a significance level (α) of 0.05 and a power ($1-\beta$) of 0.80, and an expected increase of AEs of 10% in the group with DDi (expected 70% of AEs) compared to the group with no DDi (expected 60% of AEs). The sample size is estimated in 750 patients (350 for each group)</p> <p>In the descriptive analysis, quantitative variables were described as mean and range, while qualitative variables as number and percentage and they will be analyzed with Fisher's exact test or Pearson's Chi-square test. The association of clinic-pathological characteristics, baseline DDi, Aes frequency and grade, ORR, OS and PFS will be analyzed by both the univariate and multivariate analyses (UVA and MVA, respectively). Prognostic clinic-pathological variables deemed of potential relevance with the UVA (assuming a cutoff of $p < 0.10$) will be included in the MVA analysis. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses will be performed using R-package software.</p> <p>Data management The data collection will be carried out at site. The data will be entered by the Investigator or a designee in an anonymized Database (eCRF).</p>
References	<p>Available online at https://www.drug-pin.com/</p>