

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 2463 DEL 29/12/2022

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: RECEPIMENTO DEL VERBALE DEL COMITATO ETICO PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA PROVINCIA DI VICENZA CONTENENTE LA PRESA D'ATTO DA PARTE DELLO STESSO RELATIVA ALLO STUDIO REAL-METATRIIP "STUDIO REAL-WORLD SUI PATTERN DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO-NEGATIVO AVANZATO" E AUTORIZZAZIONE ALLA CONDUZIONE DEL MEDESIMO

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2022 Numero Proposta: 2670/22

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell’Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l’applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l’istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all’ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l’attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- in data 02/03/2022, ns. prot. n. 18852, la Prof.ssa Valentina Guarneri, Professore Ordinario e Direttore dell'U.O.C. di Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto IRCCS - Padova - ha trasmesso la documentazione relativa allo studio “*Real-Metatrip: Studio real-world sui pattern di trattamento in pazienti affetti da carcinoma mammario triplo-negativo avanzato*” :

SCHEDA STUDIO CLINICO

Titolo	<i>“Real-Metatrip: real-world sui pattern di trattamento in pazienti affetti da carcinoma mammario triplo-negativo avanzato”</i>
Protocollo	REAL-METATRIP
Strutture interessate	U.O.C Oncologia P.O. Santorso U.O.C. Oncoematologia P.O. Bassano
Sperimentatori Principali	dr. Franco Bernardo Bassan – Direttore dell'U.O.C. di Oncologia del P.O. Santorso dr. Isacco Falco – dirigente medico dell'U.O.C. di Oncoematologia del P.O. Bassano

Co sperimentatori	dr.ssa Marina Gaule - Dirigente medico dell'U.O.C. di Oncologia P.O. Santorso
Promotore	Fondazione Periplo - via Goffredo Mameli, 3 16122 - Genova
Centro Coordinatore	Istituto Oncologico Veneto – IOV – IRCSS – Padova - Prof.ssa Valentina Guarnieri - Direttore U.O.C. Oncologia 2

- in data 29/03/2022, il dr. Franco Bernardo Bassan, Direttore dell'U.O.C. di Oncologia del P.O. Santorso ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio di cui sopra;
- in data 30/03/2022, il dr. Isacco Falco, dirigente medico dell'U.O.C. di Oncoematologia del P.O. Bassano, ha chiesto la valutazione e l'autorizzazione allo svolgimento dello studio di cui sopra.

Tenuto conto che:

- il Coordinatore del N.R.C. in data 05/04/2022 ha verificato - considerata la regolarità della documentazione presentata dagli sperimentatori - la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 12/04/2022, ns. prot. 40960 e prot. 40956 del 05/05/202, ha preso atto dello studio di cui sopra;
- trattasi di uno studio no-profit retrospettivo, osservazionale, multicentrico che si svolgerà sul territorio nazionale e sarà condotto presso l' U.O.C. di Oncologia del P.O. di Santorso e l'U.O.C. di Oncoematologia del P.O. di Bassano la durata prevista è di 1 anno con l'arruolamento 20/30 pazienti per Centro;
- lo studio prevede la raccolta dei dati relativi ai pattern di trattamento in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inoperabile triplo-negativo, presi in cura presso i centri partecipanti allo studio;
- lo studio ha carattere descrittivo, i dati, raccolti tramite piattaforma RedCap, verranno analizzati per valutare principalmente la durata del trattamento relativo a ciascuna linea terapeutica, la sopravvivenza globale e l'*attrition rate* dei pazienti trattati per carcinoma mammario triplo-negativo metastatico o localmente avanzato non resecabile;
- per l'esecuzione dello studio non sono previsti costi aggiuntivi a carico dell'Azienda;
- non sono previsti compensi per gli sperimentatori.

Per quanto sopra, il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali, propone di recepire il verbale del Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) dal quale risulta che lo stesso ha preso atto dello studio *“Real-Metatrip: real-world sui pattern di trattamento in pazienti affetti da carcinoma mammario triplo-negativo avanzato”* e di autorizzazione il dr. Franco Bassan – Direttore dell'U.O.C. di Oncologia del P.O. Santorso e il dr. Falco Isacco – dirigente medico dell'U.O.C. di Oncoematologia del P.O. Bassano alla conduzione dello studio sopra citato

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;

- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di recepire il verbale del Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) che, in occasione della seduta del 12/04/2022, ha preso atto dello studio “*Real-Metatrip: real-world sui pattern di trattamento in pazienti affetti da carcinoma mammario*” come da documentazione agli atti del presente provvedimento;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio presso l’U.O.C. di Oncologia P.O. Santorso sotto la Responsabilità del dr. Franco Bassan, Direttore della struttura citata;
3. di autorizzare lo svolgimento dello studio anche presso l’U.O.C. di Oncoematologia P.O. Bassano sotto la Responsabilità del dr. Isacco Falco, dirigente medico della struttura citata;
4. di dare atto che il dr. Franco Bassan, il dr. Isacco Falco e il Co-sperimentatore dr.ssa Marina Gaule, dirigente medico dell’U.O.C. di Oncologia P.O. Santorso, sono autorizzati a svolgere l’attività di ricerca durante l’attività istituzionale;
5. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal protocollo di studio, dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP) e che allegato alla presente deliberazione ne costituisce parte integrante e sostanziale;
6. di dare atto che dall’esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all’Azienda ULSS7 Pedemontana;
7. di dare atto che ai sensi dell’art. 8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull’andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l’interruzione anticipata di uno studio, con l’indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti;
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione dello studio e pubblicazione se prevista;
8. di dare atto che dall’esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in

capo all'Azienda ULSS7 Pedemontana;

9. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
10. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

Prot: REAL-METATRIP
Versione 1.0, Nov. 2021

Progetto: REAL-METATRIP

**STUDIO REAL-WORLD SUI PATTERN DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA MAMMARIO
TRIPLO-NEGATIVO AVANZATO**

Versione 1.0, Novembre 2021

Il presente studio verrà condotto secondo il protocollo e in conformità ai principi etici stabiliti nell'ambito del Comitato Etico, della Buona Pratica Clinica e stabiliti nel contesto della Dichiarazione di Helsinki.

1. Background e razionale

Il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia solida più frequentemente diagnosticata e la principale causa di morte cancro-correlata nel mondo (2.3 milioni di nuovi casi di carcinoma mammario e 685.000 decessi correlati al carcinoma mammario stimati del 2020)¹. In Italia, il carcinoma mammario rappresenta il 30.3% e il 14.6% dei nuovi casi di neoplasia nel sesso femminile e nella popolazione generale, rispettivamente e rappresenta la neoplasia più frequentemente diagnosticata nel sesso femminile in tutte le fasce di età. Nel 2020, il numero stimato di nuove diagnosi di carcinoma mammario e di decessi neoplasia mammaria-correlati è di 55.000 e 12.300, rispettivamente². Negli ultimi anni, la mortalità correlate al carcinoma mammario ha subito un progressivo declino, conseguente all'implementazione capillare dei programmi di screening e, soprattutto, agli avanzamenti in senso terapeutico. Tuttavia, la curabilità del carcinoma mammario è da considerare tutt'ora subottimale, infatti, circa il 20-30% dei pazienti va incontro a recidiva di malattia e circa il 5% dei pazienti si presenta con malattia stadio IV de novo alla diagnosi^{3,4}.

Il carcinoma mammario viene routinariamente classificato, sulla scorta dell'espressione dei recettori ormonali – per l'estrogeno e per il progesterone, e dello stato di overespressione/amplificazione di HER2 (con metodiche di immunohistochimica [IHC] ed ibridazione in situ [ISH]) in 3 sottotipi: carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo; HER2-positivo, triplo-negativo⁵. In particolare, il carcinoma mammario triplo negativo è caratterizzato dalla assenza di espressione dei recettori ormonali e dalla mancata over-espressione del recettore HER2. Esso rappresenta circa il 15% di tutte le neoplasie mammarie e si caratterizza tipicamente per un andamento clinico aggressivo^{3,6,7}. In particolare, esso si caratterizza per elevato grado di differenziazione, tende ad insorgere in età più giovane, e ad esordire in stadi più avanzati. Quando diagnosticato in fase iniziale (stadi I-III), presenta maggiore tendenza alla recidiva entro i primi 3 anni dalla diagnosi. Esso infatti presenta elevata tendenza alla metastatizzazione, con particolare tropismo viscerale e cerebrale. Quando in stadio metastatico (stadio IV), il carcinoma mammario triplo-negativo si associa ad outcome sfavorevole, con OS mediana di poco superiore ai 12 mesi e tassi di sopravvivenza a 5 anni di circa il 10%^{3,6,7}.

Inoltre, in relazione all'assenza dei principali target terapeutici – recettori ormonali (terapia endocrina) ed HER2 (terapia mirata anti-HER2), il trattamento chemioterapico ha rappresentato, fino a tempi recenti, l'unica opzione terapeutica in pazienti affetti da questo sottotipo di carcinoma mammario⁸. Tuttavia, negli ultimi anni, tale scenario ha subito un'evoluzione, grazie all'incorporazione nell'algoritmo terapeutico della malattia avanzata di nuove strategie di terapia sistemica. In particolare, le opzioni terapeutiche attualmente approvate da parte di AIFA e rimborsate da parte del Servizio Sanitario Nazionale Italiano per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo metastatico sono:

- a) Chemioterapia: un trattamento sistemico con taxano singolo agente rappresenta la strategia di prima linea generalmente preferita in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo avanzato^{9,10}. Tuttavia, in pazienti con elevato carico di malattia o con malattia sintomatica, una chemioterapia di combinazione con taxano ed antraciclina rappresenta una valida opzione^{9,10}. La chemioterapia viene generalmente proseguita fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. A progressione ad una prima linea di chemioterapia, un trattamento a base di antracicline, se non precedentemente effettuato, rappresenta una valida opzione in pazienti che hanno già ricevuto taxano, e viceversa^{9,10}. Inoltre, in pazienti con neoplasia triplo-negativa avanzata, incluse coloro con mutazione germline di BRCA 1/2, l'utilizzo di schemi contenenti Sali di platino rappresenta un'ulteriore valida opzione⁹⁻¹¹. Lo scenario più complesso nella gestione del paziente con carcinoma mammario triplo-negativo

avanzato è rappresentato da pazienti pre-trattati, setting in cui un miglioramento dei tassi di sopravvivenza è difficile da raggiungere. In questo contesto, l'inibitore dei microtubuli eribulina rappresenta l'unico agente chemioterapico che è stato riportato essere in grado di migliorare significativamente l'OS rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo avanzato pretrattate¹²⁻¹⁴.

- b) PARP-inibitori in pazienti carrier di mutazione germline a carico dei geni BRCA 1/2: il carcinoma mammario triplo-negativo si associa a tassi di prevalenza di mutazioni germline di BRCA 1/2 significativamente superiori rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario^{13,14}. Infatti, si stima che tra il 5% e il 10% dei pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo sia portatore di mutazione germline a carico di tali geni^{15,16} che, a causa del loro ruolo cruciale nei meccanismi di riparazione del DNA (meccanismi di ricombinazione omologa), se mutati con conseguente perdita di funzione, conferiscono una predisposizione genetica allo sviluppo di neoplasie mammarie. Attualmente, la presenza di una mutazione germline di BRCA 1/2 in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo (ed in generale HER2-negativo) garantisce l'accesso agli agenti inibitori di PARP olaparib e talazoparib nel setting di malattia avanzata. In particolare, per pazienti pre-trattati con chemioterapia^{9,10}, sulla scorta del miglioramento in PFS osservata con olaparib e talazoparib rispetto a chemioterapia standard a scelta dell'investigatore nell'ambito di 2 trial clinici di fase 3, OlympiAd¹⁷ ed Embraca¹⁸, rispettivamente. In particolare, in Italia, l'utilizzo di olaparib è stato autorizzato da AIFA in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico e precedente terapia ormonale in caso di neoplasia aHR+. Tuttavia, l'indicazione rimborsata include esclusivamente pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo pretrattati anche con chemioterapia a base di Sali di platino. Talazoparib è stato autorizzato da AIFA come monoterapia per il trattamento di pazienti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, e terapia ormonale in caso di malattia HR+. Tuttavia, l'indicazione rimborsata da parte del SSN richiede che pazienti con malattia HR+ abbiano anche ricevuto una precedente linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6) e pazienti con malattia triplo-negativa devono aver ricevuto anche precedente chemioterapia a base di platino.
- c) Immunoterapia in pazienti con neoplasia PD-L1 positiva: il carcinoma mammario triplo-negativo rappresenta l'unico sottotipo per il quale l'immunoterapia è attualmente approvata^{9,10}. In particolare, la combinazione di nab-paclitaxel + atezolizumab in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo non precedentemente trattati nel setting di malattia avanzata (stadio IV de novo o disease-free interval (DFI) ≥ 12 mesi rispetto al termine del trattamento adiuvante) rappresenta l'attuale standard di terapia di prima linea in Italia (autorizzata da AIFA e rimborsata da parte del SSN) stabilito dai risultati della coorte PD-L1 positiva del trial clinico di fase III Impassion-130^{10,19}. In particolare, l'accesso a tale strategia terapeutica è garantito sulla scorta della positività di PD-L1, definita come % $\geq 1\%$ di cellule immunitarie infiltranti il tumore con esprimono PD-L1 con assay Ventana SP142^{9,10}.

Inoltre, è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma EAP (expanded access program), in attesa di autorizzazione AIFA, l'anticorpo farmaco-coniugato anti-TROP2 sacituzumab govitecan, il quale ha dimostrato, nell'ambito dello studio di fase III ASCENT²⁰, di determinare un miglioramento di PFS e OS rispetto a chemioterapia a singolo agente a scelta dell'investigatore in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo avanzato e trattati con almeno 2 linee precedenti di chemioterapia. Esso è stato recentemente approvato sia da EMA sia da FDA in questo setting, tuttavia non ha ancora ricevuto approvazione da parte di AIFA e non è pertanto prescrivibile in regime di rimborsabilità da parte del SSN (attualmente prescrivibile nell'ambito di un EAP).

Nonostante l'armamentario terapeutico del carcinoma mammario avanzato sia nel complesso più ampio rispetto a quello di altri tumori solidi²¹, nell'ambito dei diversi sottotipi di carcinoma mammario, il triplo-negativo si caratterizza per maggiore paucità di strategie terapeutiche efficaci. In particolare, l'evidenza disponibile suggerisce che pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ricevono nel complesso meno linee di terapia nel setting avanzato, e che ciascuna linea di trattamento presenta durata minore rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario. Ciò determina, in ultima istanza, tassi di sopravvivenza più sfavorevoli per pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato triplo-negativo rispetto ai sottotipi HR+/HER2- ed HER2+. Nell'ambito di uno studio retrospettivo volto ad approfondire la correlazione tra sottotipo di carcinoma mammario e pattern di trattamento nel setting avanzato, l'OS mediana dalla diagnosi di malattia metastatica è risultata essere di 32 mesi nella coorte globale, e significativamente inferiore nel sottogruppo triplo-negativo (17 mesi) rispetto a quello HR+/HER2- (36 mesi) e HER2+ (54 mesi)²². Inoltre, l'attrition rate (tasso di pazienti che non accedono a linee successive di trattamento) è risultato essere significativamente superiore nel sottogruppo triplo-negativo rispetto agli altri, con solo il 30% dei pazienti affetti da questo sottotipo di carcinoma mammario che hanno raggiunto la quinta linea di trattamento²².

Il corpo maggiore di evidenza ad oggi disponibile relativa ai pattern di trattamento del carcinoma mammario triplo-negativo deriva da studi retrospettivi condotti in scenari clinici obsoleti, in cui l'unica chance terapeutica nell'ambito di questo sottotipo di carcinoma mammario nel setting avanzato era rappresentata dalla chemioterapia. Ed anche le limitate evidenze ottenute a partire da popolazioni arruolate nel contesto di studi clinici prospettici, potrebbero non essere interamente rappresentative della popolazione di pazienti trattati in uno scenario real-world e pertanto non direttamente trasferibili nella pratica clinica comune.

A tal proposito, nell'ambito della comunità oncologica si sta assistendo ad un crescente interesse nei confronti dei cosiddetti "dati real-world", potenzialmente in grado di rispondere a domande di elevata rilevanza clinica alle quali è difficile trovare risposta nell'ambito dei trial clinici. In particolare, i trial clinici, al fine di garantire una affidabile interpretazione dei dati di efficacia e sicurezza, presentano tipicamente rigorosi criteri di inclusione ed esclusione, che inevitabilmente retringono la validità esterna dei risultati da essi prodotti. Infatti, pazienti con caratteristiche cliniche sfavorevoli (per esempio pazienti anziani, fragili, con comorbidità, o pazienti con metastasi cerebrali attive), sono marcatamente sottorappresentati nei trial clinici, rendendo pertanto complesso traslare interamente i risultati in uno scenario di pratica clinica. Inoltre, la composizione etnica e razziale della popolazione inclusa nei trial clinici non necessariamente riflette quella di ciascuna realtà clinica. Oltre a ciò, la maggior parte dei trial clinici sono condotti su scala globale, e potrebbero pertanto non catturare lo standard di trattamento di ciascuna singola nazione. Infine, il limitato follow up e la numerosità relativamente contenuta nell'ambito dei trial clinici potrebbe impedire di catturare gli eventi avversi più rari o più tardivi, così come il timing e le modalità per la valutazione della risposta e dell'aderenza terapeutiche nell'ambito dei trial clinici sono tipicamente più rigidi rispetto alla condotta messa

in atto in uno scenario di pratica clinica, in cui, le modifiche terapeutiche sono spesso dettate da un giudizio del beneficio clinico più complessivo, che tiene in considerazione l'unicità del paziente in termini di efficacia, tolleranza, aderenza, preferenze del paziente e opzioni terapeutiche alternative^{23,24}.

Pertanto, sulla scorta di questo razionale, appare cruciale condurre un'analisi aggiornata di dati real-world sull'outcome di pazienti affetti da neoplasia triplo-negativa avanzata in uno scenario clinico contemporaneo, che tenga pertanto conto delle nuove strategie terapeutiche di recente introduzione in clinica.

2. Obiettivi

Il presente studio rappresenta uno studio osservazionale retrospettivo che non prevede la somministrazione di farmaci sperimentali né l'esecuzione di procedure strumentali, né sono previsti costi aggiuntivi per a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

L'obiettivo principale del presente progetto è quello di valutare diversi aspetti del pattern di trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario triplo-negativo avanzato nello scenario terapeutico real-world contemporaneo, secondo gli agenti approvati in questo setting da parte di AIFA e rimborsati da parte del SSN, o disponibili nell'ambito di programmi EAP, in attesa di autorizzazione AIFA.

L'obiettivo del presente studio non intende modificare nessuno dei risultati di efficacia o sicurezza riportati nell'ambito dei trial clinici che hanno supportato l'approvazione terapeutica.

Nel dettaglio, il presente studio si pone come obiettivi principali l'analisi, in pazienti con carcinoma mammario avanzato triplo negativo trattati in centri rappresentativi della realtà italiana nell'arco temporale 2020-2021, di:

- 1) Caratteristiche clinico-patologiche della coorte
- 2) Sequenze terapeutiche adottate nell'intera coorte ed in sottogruppi definiti sulla scorta dell'espressione di biomarcatori con attuale valore predittivo.
- 3) Durata del trattamento in ciascuna linea terapeutica nell'intera coorte ed in sottogruppi definiti sulla scorta dell'espressione di biomarcatori con attuale valore predittivo.
- 4) Attrition rate per ciascuna linea di trattamento nell'intera coorte ed in sottogruppi definiti sulla scorta dell'espressione di biomarcatori con attuale valore predittivo.
- 5) OS nell'intera coorte ed in sottogruppi definiti sulla scorta dell'espressione di biomarcatori con attuale valore predittivo.
- 6) Descrizione dei pattern di trattamento di fine-vita.

3. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, multicentrico, il cui centro coordinatore è rappresentato dall'Istituto Oncologico Veneto - IOV – IRCCS, Padova ed i centri partecipanti sono rappresentati da centri oncologici italiani hub e spoke (Vedi Allegato – Elenco Centri).

4. Popolazione inclusa

I pazienti eleggibili verranno identificati attraverso i registri regionali AIFA ed Istituzionali. Un database dedicato verrà sviluppato per la raccolta dei dati relativi ai percorsi diagnostico-terapeutici di pazienti affetti da carcinoma mammario triplo-negativo avanzato.

In particolare, pazienti consecutivi con carcinoma mammario triplo-negativo (HR negativi [$<10\%$], HER2-negativo [IHC score 0, 1+ e/o ISH non-amplificata]) localmente avanzato non resecabile o metastatico verranno retrospettivamente identificati attraverso i registri Istituzionali. Data la natura osservazionale del presente progetto, lo studio non prevede la valutazione di agenti terapeutici sperimentali. Inoltre, non è prevista alcuna procedura strumentale né sono previsti costi aggiuntivi a carico del SSN.

Un consenso informato scritto e datato da parte dei pazienti dovrà essere raccolto prima di avviare qualsiasi procedura specifica legata allo studio.

Il personale dello studio sarà responsabile della raccolta dei dati, sotto la supervisione del PI. Tutti i dati verranno raccolti e registrati in forma rigorosamente anonima. Un case-report form elettronico (e-CRF) (<http://clinicaltrials.ioveneto.it/redcap/>) rappresenterà la principale piattaforma di raccolta dei dati dello studio.

Verranno raccolti i seguenti dati:

- Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti inclusi nello studio: età, genere, razza/etnia, comorbidità, performance status (ECOG), stato menopausale (se applicabile), stato BRCA (se disponibile).
- Caratteristiche patologiche: tipo istologico della neoplasia, grado di differenziazione, stadio TNM alla diagnosi.
- Caratteristiche immunoistochimiche e molecolari del tumore primitivo e dei siti metastatici (se disponibile): stato recettori ormonali, stato HER2, indice proliferativo, stato PD-L1.
- Trattamenti per malattia in stadio iniziale (se applicabile): setting e tipologia.
- Trattamento: modalità di accesso (rimborsabilità vs programma ad uso compassionevole), sequenza terapeutica, e, per ciascuna linea, durata, risposta, compliance, causa di discontinuazione temporanea o permanente, pattern di progressione di malattia (timing e siti).
- Safety: eventi avversi di speciale interesse (a breve, intermedio e lungo termine).

5. Considerazioni statistiche e calcolo del sample size

Verranno condotte analisi di statistica descrittiva per le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti inclusi. Per le variabili continue, verranno calcolati media, mediana, range e quartili. Per le variabili categoriche verranno calcolate frequenze e percentuali.

Per valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti nello scenario real-world, il metodo Kaplan-Meier verrà adottato per stimare le curve di sopravvivenza in funzione del tempo; il test log-rank verrà utilizzato per eseguire confronti tra gruppi; il modello di regressione di Cox verrà utilizzato per calcolare gli hazard ratio e gli intervalli di confidenza (CI) 95%.

Data la natura esplorativa, osservazionale e retrospettiva del presente studio, non è previsto un sample-size predefinito.

5.1 Endpoint principali:

- Durata del trattamento (DOT) per ciascuna linea di trattamento: intervallo di tempo dall'avvio del trattamento e la sua discontinuazione per progressione di malattia, tossicità, scelta del paziente o dell'oncologo curante, decesso (DOT1 – DOT2 – DOT3 per prima, seconda e terza linea, rispettivamente – e così via);
- Sopravvivenza globale (OS) dalla diagnosi di malattia metastatica: intervallo di tempo dalla data della diagnosi di carcinoma mammario localmente avanzato non resecabile o metastatico e la data di morte per ogni causa o ultimo follow up.
- Attrition rate (AT) per ciascuna linea di trattamento: percentuale di pazienti che non ricevono la linea terapeutica successiva dopo progressione di malattia alla linea terapeutica immediatamente precedente (AT1 – AT2 – AT3 per prima, seconda e terza linea, rispettivamente, e così via).

5.2 Endpoint secondari

- Analizzare i pattern di progressione
- Eventi avversi associati al trattamento di interesse speciale (AESI): natura, incidenza, grado, durata e outcome, secondo NCI -CTCAE v. 4.03
- AE correlati al trattamento determinanti riduzione di dose (se applicabile), discontinuazione temporanea o permanente del trattamento

5.3 Endpoint esploratori:

- Confrontare le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche dei pazienti trattati con diversi farmaci “mee-too” nel medesimo setting allo scopo di definire i criteri di scelta terapeutica applicati in uno scenario real-world.
- identificare caratteristiche cliniche, patologiche e molecolari associate a prognosi più favorevole (identificazione di fattori prognostici positivi)
- analizzare le sequenze terapeutiche associate ad outcome più favorevole
- analizzare indicazione, modalità e sedi di eventuali trattamenti locoregionali

6. Considerazioni etiche e riservatezza dei dati personali

La sperimentazione verrà condotta in conformità con le norme di buona pratica clinica, di cui al DM del 15/07/97 ed al DLgs n.211/2003 e succ. mod., ed a quanto stabilito nella Dichiarazione di Helsinki (versione della 59nd WMA General Assembly, Seoul, October 2008).

In tutte le fasi dello studio sarà garantita la privacy dei pazienti selezionati, nel rispetto della Legge sulla Privacy (DLgs n. 196/2003). A tale fine, infatti, ad ogni paziente incluso verrà assegnato un codice numerico (e non verrà pertanto identificato dagli estremi anagrafici) e la chiave di decodifica sarà custodita in un computer protetto da password con accesso limitato. Solo i Medici sperimentatori direttamente coinvolti nelle procedure operative previste dallo studio saranno a conoscenza della corrispondenza tra il codice identificativo del campione e l'identità del paziente. I dati di ciascun soggetto in studio verranno quindi raccolti in forma rigorosamente anonima in un database retrospettivo dedicato. Il responsabile del trattamento dei dati personali dei pazienti viene identificato nel PI dello studio. Le persone che avranno accesso ai dati sensibili e personali hanno l'obbligo alla confidenzialità e si dovranno conformare alla

normativa in materia di confidenzialità. Il consenso informato scritto e datato da parte dei pazienti dovrà essere raccolto prima di avviare qualsiasi procedura specifica legata allo studio. Ogni paziente attualmente vivente ed effettivamente reperibile identificato come arruolabile nel presente studio, verrà convocato dai medici sperimentatori, al fine di fornire tutte le informazioni necessarie riguardo alle principali caratteristiche e modalità di conduzione dello studio, anche mediante la consegna di un Foglio informativo. I medici sperimentatori si renderanno disponibili a rispondere a qualsiasi dubbio o richiesta di chiarimento da parte della paziente.

Sarà cura dei Medici sperimentatori assicurarsi che ogni paziente partecipante allo studio fornisca un pieno e informato consenso scritto riguardo la natura, gli scopi e le procedure dello studio. I soggetti in studio devono inoltre essere informati del fatto di essere liberi di poter abbandonare lo studio in qualsiasi momento ritirando il consenso informato. Il consenso informato originale firmato deve essere conservato in cartella e una copia deve essere consegnata al paziente.

Verranno quindi forniti al paziente i seguenti moduli:

- Modulo di dichiarazione di consenso alla partecipazione alla sperimentazione, che dovrà essere firmato qualora il paziente accetti di prendere parte allo studio in oggetto.
- Modulo di Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali, che dovrà essere firmato qualora il paziente accetti di prendere parte allo studio in oggetto, nel rispetto della Legge sulla Privacy (Dlgs n. 196/2003)
- Lettera per il Medico curante, che il paziente avrà cura di consegnare personalmente all'interessato, qualora desideri informarlo.

Il Protocollo finale, il Modulo di dichiarazione di consenso informato, il Modulo di informativa e manifestazione di consenso al trattamento dei dati personali e la Lettera per il Medico curante devono essere approvati dal Comitato Etico di competenza. L'investigatore principale dovrà informare il Comitato Etico di competenza in merito agli eventuali emendamenti al protocollo, secondo le normative locali.

In considerazione della prognosi infausta tipicamente associata al carcinoma mammario triplo-negativo metastatico, si prevede che una parte dei pazienti coinvolti siano deceduti. Conseguentemente, secondo quanto previsto dal Provvedimento n. 591 dell'11 dicembre 2014 del Garante della Privacy (Autorizzazione n. 9/2014 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica), in considerazione sia della natura osservazionale retrospettiva dello studio e dell'assenza di ricadute cliniche sull'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti, nei casi consentiti dal Garante si procederà al trattamento dei dati in assenza di raccolta del consenso informato.

7. Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. AIOM, AIRTUM, AIOM F, eds P. I numeri del cancro in Italia 2020. Brescia: Intermedia Editore; 2020.
3. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(7): 1347-55.
4. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2021; 21(4): 302-8.
5. A. Gennari, F. André, C.H. Barrios, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021
6. Dent RTM, Pritchard KI, Hanna WM. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4429–4434.
7. 21. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract.* 2017;13:301-303.
8. Miglietta F, Dieci MV, Griguolo G, Guarneri V, Conte PF. Chemotherapy for advanced HER2-negative breast cancer: Can one algorithm fit all? *Cancer Treat Rev.* 2017 Nov;60:100-108. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.09.001.
9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.
10. http://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.aiom.it%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F10%2F2020_LG_AIOM_NeoplasieMammella.pdf&clen=6921909&chunk=true
11. Egger SJ, Willson ML, Morgan J, et al. Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD003374.
12. Munoz-Couselo E, Perez-Garcia J, Cortes J. Eribulin mesylate as a microtubule inhibitor for treatment of patients with metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2011;4:185–92.
13. Cortes J, O’Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914–23.
14. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):553-561.
15. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer.* 2018 Mar 7;18(1):265. doi: 10.1186/s12885-018-4029-y.
16. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W. et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3254-8. doi: 10.1245/s10434-013-3205-1. Epub 2013 Aug 22.

17. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 523-33.
18. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379(8): 753-63.
19. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121.
20. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(16): 1529-41.
21. Bailey CH, Jameson G, Sima C et al. Progression-free survival decreases with each subsequent therapy in patients presenting for phase I clinical trials. *J Cancer*. 2012;3:7–13
22. Seah DS, Luis IV, Macrae E, et al. Use and Duration of Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer According to Tumor Subtype and Line of Therapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(1):71-80.
23. Skovlund E, Leufkens HGM, Smyth JF. The use of real-world data in cancer drug development. *Eur J Cancer* 2018;101:69-76.
24. Pasello G, Vicario G, Zustovich F et al. From Diagnostic-Therapeutic Pathways to Real-World Data: A Multicenter Prospective Study on Upfront Treatment for EGFR-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (MOST Study). *Oncologist* 2019;24:e318-e326