



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI SASSARI



Viale San Pietro, 10 - 07100 SASSARI – C.F. - P. IVA 02268260904

DELIBERAZIONE N. 257 DEL 16/05/2017

Oggetto: Autorizzazione alla Sperimentazione dal titolo: “Studio di validazione di un panel molecolare predittivo di risposta al trattamento con penitumumab nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico RAS wild type” – Codice Protocollo: OMCA001SUPERPEAK

Struttura Proponente Servizio Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione	Conto di Costo _____
Direttore della Struttura Proponente Dott.ssa Chiara Seazzu	Responsabile del Procedimento Dott.ssa Chiara Seazzu

Estensore: Dott. Giuseppe Capai

Il Responsabile della Struttura propone l'adozione del presente provvedimento, attestandone conformità alla norma, la corrispondenza del formato cartaceo al file inserito sul SISAR atti nonché l'utilità e l'opportunità per gli obiettivi aziendali e per l'interesse pubblico.

Il Responsabile della Struttura: Dott.ssa Chiara Seazzu **Firma** Chiara Seazzu

Il Responsabile della Struttura e il Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione del presente atto, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza. Dichiaro inoltre, di aver predisposto la dichiarazione di acquisto inderogabile, agli atti del Servizio.

Il presente provvedimento contiene dati sensibili Si No

Il Responsabile del procedimento: Dott.ssa Chiara Seazzu
Data 11.05.2017 **Firma** Chiara Seazzu

Il Responsabile della Struttura: Dott.ssa Chiara Seazzu
Data 11.05.2017 **Firma** Chiara Seazzu

Il Responsabile addetto al controllo di budget con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso
 È NON È (le motivazioni sono allegate alla presente)
 coerente con le proiezioni economiche comunicate alla Direzione Strategica.
 Spesa prevista _____ C.E. n. _____

Il Responsabile del Controllo di Gestione: Dott.ssa Sara Sanna
Data _____ **Firma** _____

Il Responsabile del Bilancio con la sottoscrizione del presente atto attesta la copertura economico/finanziaria della spesa di cui al presente provvedimento.

Il Responsabile del Bilancio: Dott.ssa Rosa Maria Bellu
Data _____ **Firma** _____

Il Responsabile del Bilancio attesta altresì che la spesa non contrasta gli obiettivi Regionali di contenimento della spesa sanitaria e di rientro dal disavanzo (nota RAS Prot. 4801 del 29.12.2016).

Il Responsabile del Bilancio: Dott.ssa Rosa Maria Bellu
Data _____ **Firma** _____

Parere del Direttore Amministrativo: Dott. Lorenzo Pescini (Delibera del Direttore Generale. n. 378 del 02.11.2016)
 Favorevole Non Favorevole (con motivazioni allegate al presente atto)
Data 16/5/17 **Firma** Lorenzo Pescini

Parere del Direttore Sanitario: Dott. Nicolò Orrù (Delibera del Direttore Generale. n. 393 del 14.11.2016)
 Favorevole Non Favorevole (con motivazioni allegate al presente atto)
Data 16/05/2017 **Firma** Nicolò Orrù

La presente Deliberazione si compone di n.-8-pagine, di cui n.-5-pagine di allegati, che ne formano parte integrante e sostanziale

IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO

(Dott.ssa Chiara Seazzu)

- VISTO** il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992: “Riordino della disciplina in materia sanitaria” e s.m.i.;
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 517 del 21.12.1999: “Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed Università, a norma dell’art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419”;
- VISTO** il Protocollo d’Intesa sottoscritto in data 11.10.2004 dalla Regione Sardegna e dalle Università degli Studi di Cagliari e di Sassari;
- PRESO ATTO** che l’Oncologia Medica dell’AOU di Cagliari, con nota in atti prot. 2017/9937 ha presentato all’Azienda la richiesta per l’effettuazione della Sperimentazione dal titolo: “Studio di validazione di un panel molecolare predittivo di risposta al trattamento con penitumumab nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico RAS wild type” – Codice Protocollo: OMCA001SUPERPEAK;
- CONSIDERATO** che il competente Comitato Etico della ex ASL n.1 di Sassari (oggi ATS ASSL di Sassari), con decisione assunta con verbale n° Prot.Ilo 2453/2017/CE, ha espresso il proprio parere favorevole;
- ATTESO CHE** il Centro assicura come da nota prot. PG/2017/9933 del 26/04/2017 di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per l’esecuzione dello studio garantendo, altresì, l’osservanza del protocollo in questione da parte del personale coinvolto;
- DATO ATTO** che lo Sperimentatore principale aziendale dello studio sopra specificato si individua nella persona del Dott. Antonio Pazzola, Responsabile dell’U.O.C. di Oncologia Medica dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;
- RILEVATO** che lo studio di cui trattasi non determina alcun costo per l’azienda;
- ACCERTATO** che lo studio sarà condotto nel rispetto della vigente normativa in materia, in particolar modo delle norme di ICH-GCP recepite con DM Ministero della Sanità del 15.07.1997, s.m.i., secondo il Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, altresì ai sensi del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, del D.Lgs n. 200 del 6/11/2007 e sarà svolto secondo i criteri e le modalità descritte nel Protocollo di Sperimentazione esaminato e valutato con esito positivo dal Comitato Etico competente;

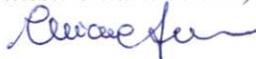
PROPONE

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente:

- 1) Di approvare lo Studio sopraccitato, secondo la sinossi di studio allegata alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale, che si svolgerà presso l’U.O.C. di Oncologia Medica dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Dott. Antonio Pazzola;
- 2) Di formalizzare le comunicazioni ai servizi interessati.

IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO

(Dott.ssa Chiara Seazzu)



IL DIRETTORE GENERALE

(Dott. Antonio D'Urso)

Nominato con Decreto del Presidente della Regione Sardegna n.57 del 03.10.2016

L'anno duemiladiciassette, il giorno sedici del mese di Maggio, in Sassari, nella sede legale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria.

PRESO ATTO della proposta di Deliberazione avente per oggetto: Autorizzazione alla Sperimentazione dal titolo: "Studio di validazione di un panel molecolare predittivo di risposta al trattamento con penitumumab nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico RAS wild type" Codice Protocollo OMCA001SUPERPEAK

;

DATO ATTO che il Direttore Amministrativo ed il Direttore Sanitario hanno espresso parere favorevole;

DELIBERA

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente

Di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- 1) Di approvare lo Studio sopraccitato, secondo la sinossi di studio allegata al presente provvedimento per costituirne parte integrante e sostanziale, che si svolgerà presso l'U.O.C. di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Dott. Antonio Pazzola;
- 2) Di formalizzare le comunicazioni ai servizi interessati.

IL DIRETTORE GENERALE

(Dott. Antonio D'Urso)

Antonio D'Urso 16/5/2017

La presente Deliberazione è in pubblicazione all'Albo Pretorio elettronico del sito dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari dal 16.05.2017 per la durata di quindici giorni

Il Responsabile del Servizio Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione

(Dott.ssa Chiara Seazzu)

Chiara Seazzu

Sinossi

Titolo dello studio	Studio di validazione di un panel molecolare predittivo di risposta al trattamento con panitumumab nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico RAS wild type Prot. OMCA001SuperPeak
Indicazione	Carcinoma del colon retto metastatico RAS wild type
Linea di trattamento	Prima linea
Principal investigator	Prof Mario Scartozzi, Oncologia Medica, Università degli Studi di Cagliari, Italia
Razionale	<p>Le evidenze cliniche riguardo l'uso degli anticorpi monoclonali rivolti verso l'epidermal growth factor receptor (EGFR) hanno modificato lo scenario terapeutico nel carcinoma del colon retto metastatico e possiedono le potenzialità perchè il loro utilizzo venga ulteriormente perfezionato nel prossimo futuro. Dopo diversi anni di ricerca traslazionale indirizzata dall'assenza di fattori predittivi, lo stato mutazionale del RAS è stato validato come fattore predittivo negativo nella terapia con anticorpi anti-EGFR con importanti risvolti nella personalizzazione della terapia in questo setting di pazienti.</p> <p>A fronte della capacità di discriminare i pazienti portatori di mutazione RAS refrattari al trattamento, siamo ancora incapaci di selezionare ulteriormente i pazienti sensibili alla terapia nella popolazione RAS wild type.</p> <p>I tassi di risposta evidenziati negli studi clinici nel trattamento di I linea raggiungono il 50-60% con l'utilizzo della chemioterapia in associazione all'anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) evidenziando che tra i pazienti candidati al trattamento il 40-50% non trae beneficio nonostante il profilo molecolare RAS wild type.</p> <p>La maggior parte dei fattori biologici valutati come predittivi di risposta al trattamento riguardano la trasduzione del segnale a valle del recettore dell'EGFR o il recettore stesso. La determinazione dello stato mutazionale BRAF, invalsa nella pratica clinica, possiede un valore prognostico validato sperimentalmente, tuttavia non è supportata da evidenze scientifiche univoche riguardo il valore predittivo di risposta al trattamento con farmaci anti-EGFR.</p> <p>La recente letteratura, inoltre, suggerisce che l'EGFR</p>

	<p>gene copy number e le mutazioni di PI3KCA e PTEN possano rappresentare fattori predittivi di risposta alla terapia con anti-EGFR, tali fattori non sono ancora entrati a pieno titolo nella pratica clinica in ragione della mancanza di una validazione prospettica.</p> <p>In tal senso sono necessari studi clinici prospettici comprendenti la valutazione di parametri biologici volti ad identificare la frazione di pazienti suscettibili alla terapia con anticorpi anti-EGFR nel trattamento di I linea.</p>
Obiettivo primario	Definire un panel molecolare che consenta di identificare i pazienti maggiormente suscettibili al trattamento di prima linea avanzata secondo schema mFOLFOX in combinazione con panitumumab in termini di overall response rate (RR).
Obiettivi secondari	<ul style="list-style-type: none"> • Definire un panel molecolare che consenta di identificare i pazienti maggiormente suscettibili al trattamento di prima linea avanzata secondo schema mFOLFOX in combinazione con panitumumab in termini di early tumor shrinkage (ETS) • Definire un panel molecolare che consenta di identificare i pazienti maggiormente suscettibili al trattamento di prima linea avanzata secondo schema mFOLFOX in combinazione con panitumumab in termini di depth of response (DoR) • Definire un panel molecolare che consenta di identificare i pazienti maggiormente suscettibili al trattamento di prima linea avanzata secondo schema mFOLFOX in combinazione con panitumumab in termini di median progression free-survival (PFS) • Definire un panel molecolare che consenta di identificare i pazienti maggiormente suscettibili al trattamento di prima linea avanzata secondo schema mFOLFOX in combinazione con panitumumab in termini di median overall survival (OS)
End point primario	RR verrà valutata dopo 8 settimane di trattamento secondo i criteri definiti dal Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), v 1.1
End point secondari	<ul style="list-style-type: none"> • ETS definita come la riduzione $\geq 30\%$ di diametro

	<p>alla prima TC di rivalutazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • DoR definita come la percentuale di massimo tumor shrinkage rispetto al basale • PFS definita come l'intervallo temporale compreso tra l'inizio della terapia di I linea e la progressione di malattia oppure la morte, oppure l'ultima visita di follow up nel caso di assenza di progressione di malattia • OS definita come l'intervallo temporale compreso tra l'inizio della terapia e la morte o l'ultima visita di follow up 										
<p>Disegno dello studio</p>	<p>Il SUPER-PEAK sarà uno studio multicentrico di valutazione di parametri clinici e biologici prospetticamente stratificato.</p> <p>I pazienti verranno suddivisi in 2 gruppi prognostici sulla base del profilo biologico e clinico: favorevole e sfavorevole (rispettivamente ad alta ed a bassa probabilità di risposta in termini di RR). L'allocazione del paziente avverrà in doppio cieco. I pazienti successivamente riceveranno mFOLFOX + panitumumab come da indicazione.</p> <p>Nello specifico nei pazienti affetti da carcinoma colorettole metastatico RAS wild type verrà valutato lo stato mutazionale del gene BRAF. I pazienti verranno quindi prospetticamente allocati nel gruppo a prognosi favorevole (BRAF wild type) oppure nel gruppo a prognosi sfavorevole (mutazione BRAF).</p> <p>Quale appendice allo studio, cui il paziente può decidere di partecipare a sua discrezione, è prevista una valutazione opzionale, comprensiva della valutazione dell'EGFR gene copy number tramite analisi FISH e la valutazione, tramite sequenziamento genico per mezzo di tecnologia LonTorrent su Dna estratto da tessuto tumorale fissato in paraffina, di un panel di marcatori biologici predeterminato. Il panel di geni che verrà utilizzato è di seguito riportato e comprende circa 2800 mutazioni di 50 oncogeni/oncosoppressori:</p> <table border="1" data-bbox="512 1921 1246 2047"> <tr> <td><i>ABL1</i></td> <td><i>EGFR</i></td> <td><i>GNAS</i></td> <td><i>KRAS</i></td> <td><i>PTPN11</i></td> </tr> <tr> <td><i>AKT1</i></td> <td><i>ERBB2</i></td> <td><i>GNAQ</i></td> <td><i>MET</i></td> <td><i>RB1</i></td> </tr> </table>	<i>ABL1</i>	<i>EGFR</i>	<i>GNAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>PTPN11</i>	<i>AKT1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>GNAQ</i>	<i>MET</i>	<i>RB1</i>
<i>ABL1</i>	<i>EGFR</i>	<i>GNAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>PTPN11</i>							
<i>AKT1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>GNAQ</i>	<i>MET</i>	<i>RB1</i>							

<i>ALK</i>	<i>ERBB4</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MLH1</i>	<i>RET</i>
<i>APC</i>	<i>EZH2</i>	<i>HRAS</i>	<i>MPL</i>	<i>SMAD4</i>
<i>ATM</i>	<i>FBXW7</i>	<i>IDH1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>BRAF</i>	<i>FGFR1</i>	<i>JAK2</i>	<i>NPM1</i>	<i>SMO</i>
<i>CDH1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>JAK3</i>	<i>NRAS</i>	<i>SRC</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>FGFR3</i>	<i>IDH2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>STK11</i>
<i>CSF1R</i>	<i>FLT3</i>	<i>KDR</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i>
<i>CTNNB1</i>	<i>GNA11</i>	<i>KIT</i>	<i>PTEN</i>	<i>VHL</i>

Per i pazienti che decidono di partecipare alla valutazione supplementare di EGFR GCN e del panel soprariportato verranno utilizzati dei discriminanti aggiuntivi di allocazione, nel gruppo a prognosi favorevole (PIK3CA e BRAF wild type ed EGFR GCN \geq 2.6) oppure nel gruppo a prognosi sfavorevole (mutazione PIK3CA, oppure mutazione BRAF, oppure EGFR GCN $<$ 2.6).

Tutte le determinazioni biologiche previste dallo studio verranno valutate esclusivamente sul tessuto tumorale.

Criteri di inclusione

- Diagnosi istologica di cancro coloretale
- RAS wild type
- Nessun precedente trattamento per malattia metastatica
- Precedente trattamento adiuvante consentito se la progressione di malattia è documentata almeno 6 mesi dopo il termine della terapia
- Precedente terapia con fluoropirimidine a scopo radiosensibilizzante è consentita
- Almeno una lesione misurabile tramite TC o RMN
- Malattia metastatica
- Conta dei neutrofili \geq 1,5x10⁹/L
- Conta piastrinica \geq 100x10⁹/L
- Emoglobina \geq 9g/dl
- Creatinina \leq 1,5 mg/dl
- Bilirubina \leq 1,5xULN
- AST e ALT \leq 2,5Xuln($<$ 5 in caso di metastasi

Prot. OMCA001SuperPeak

Versione 2.0 del 20 Dicembre 2015

	epatiche) -Consenso informato scritto -ECOG Performance Status \leq 1 -Età \geq 18 anni
Criteria di esclusione	-Metastasi sistema nervoso centrale -Grave malattia cardiovascolare -Infezioni non controllate -Radioterapia entro 4 settimane dall'ingresso nello studio -Terapia sperimentale somministrata entro 4 settimane dall'ingresso nello studio -Nota abuso di alcool -Donne in gravidanza o allattamento -Altre neoplasie fatta eccezione per melanoma in situ o carcinoma cervicale in situ -Incapacità a fornire consenso informato
Schema di trattamento (Regime, Dosaggi)	-Regime mFOLFOX (acido folinico 200 mg/mq ev giorno 1, 5-fluorouracile 400 mg/mq ev giorno 1, 5-fluorouracile 2400 mg/mq infusione continua 46 h, oxaliplatino 85 mg/mq giorno 1) ogni 2 settimane Panitumumab 6 mg/kg ev ogni 2 settimane
Dimensione del campione	Per evidenziare una differenza in termini di RR tra i pazienti a profilo sfavorevole (stimati attorno al 40%) ed i pazienti a profilo favorevole (stimati attorno al 80%), assumendo una probabilità di errore alfa di 0,05 e di errore beta di 0,10, la dimensione del campione necessaria dovrà essere approssimativamente di 85-90 pazienti.
Numero di centristimato	10-15 centri
Duratadello studio	24 mesi