



Ricerca

Trial innovativi e medicina di precisione

Simona Balestrini¹, Paolo Lionetti², Stefania Gianassi³,
Alessandra Pugi⁴

¹ Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; ² SOC Gastroenterologia e Nutrizione, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; ³ SOSD Qualità e Accreditamento, Direzione Generale; Quality Assurance Unità di Fase 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS; ⁴ Clinical Trial Office, SOSD Coordinamento Ricerca, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

Sommario

La medicina di precisione adatta i trattamenti alle caratteristiche individuali dei pazienti, integrando conoscenze molecolari e biomarcatori specifici. L'evoluzione dei trial clinici include basket, umbrella, platform e N-of-1 trial, ottimizzando efficacia, sicurezza e risorse, soprattutto nelle malattie rare e pediatriche. L'IRCCS Meyer conduce studi di fase I in neurologia e oncoematologia, collaborando con pediatri di famiglia per garantire sicurezza, monitoraggio e qualità dei dati.

Negli ultimi anni la medicina di precisione ha rivoluzionato l'approccio clinico, proponendosi di adattare il trattamento alle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Tale approccio si basa sulla conoscenza dei meccanismi molecolari delle malattie e sullo studio delle alterazioni specifiche riscontrabili in ciascun paziente, con l'obiettivo di identificare terapie personalizzate, mirate ed efficaci.

La ricerca in questo contesto ha subito un enorme impulso, portando a un nuovo equilibrio tra sviluppo di approcci terapeutici innovativi, uso di nuove tecnologie e rispetto dei requisiti etici, metodologici e regolatori. L'impatto è stato particolarmente evidente nel campo della sperimentazione clinica farmacologica, in cui si è assistito a un'evoluzione dei protocolli clinici in risposta alla crescente esigenza di personalizzazione delle cure.

Gli studi clinici sono tradizionalmente suddivisi in fasi, a partire dalla fase I, iniziale, condotta su un numero limitato di pazienti, per valutare la sicurezza e l'attività di un nuovo farmaco. Seguono la fase II, che approfondisce efficacia e sicurezza, la fase III, in cui lo standard è lo studio clinico controllato randomizzato (RCT, dall'inglese *randomized controlled trial*), e la fase IV, condotta dopo la commercializzazione, per monitorare la sicurezza del farmaco in un'ampia popolazione.

Gli RCT sono considerati il gold standard nella valutazione dell'efficacia di un trattamento e risultano essenziali da un punto di vista regolatorio. Tuttavia presentano costi di realizzazione elevati, tempi lunghi, richiedono un alto numero di pazienti per dimostrare il beneficio clinico, hanno criteri di inclusione rigidi che non tengono in considerazione la variabilità individuale dei soggetti coinvolti.

Nel contesto delle malattie rare e della medicina personalizzata, questi limiti diventano particolarmente evidenti: la scarsa numerosità dei pazienti rende difficile ottenere risultati statisticamente solidi, e rallenta la ricerca. Per superare tali limiti sono stati sviluppati nuovi disegni di studio, in cui i pazienti sono selezionati in base alle loro caratteristiche molecolari, come la presenza di biomarcatori specifici, e che tengono in considerazione la scarsa numerosità dei pazienti arruolabili. Tra questi nuovi modelli troviamo i **basket trial**, gli **umbrella trial**, i **platform trial** e gli **studi N-of-1**. Tutti rispondono alle esigenze di:

- *Innovazione Scientifica*, tenendo in considerazione l'eterogeneità molecolare e la rarità dei sottogruppi di pazienti;
- *Razionalizzazione delle Risorse*, riducendo le dimensioni dei bracci di controllo e l'esposizione dei pazienti a terapie potenzialmente sub-ottimali;
- *Affidabilità Regolatoria*, grazie a disegni che garantiscono risultati validi e riproducibili.

I **basket trial** sono studi clinici strutturati per valutare l'efficacia di una stessa terapia mirata in diverse patologie che condividono

la stessa alterazione molecolare. L'ipotesi alla base è che il farmaco che agisce su uno specifico target terapeutico risulti efficace in diverse patologie che condividono la stessa alterazione molecolare. Questo tipo di disegno consente di studiare insieme malattie rare, aggregando i dati per massimizzare la potenza statistica e verificare l'efficacia in ciascun sottogruppo (**basket**) di pazienti.

Contrariamente ai basket trial, gli **umbrella trial** valutano diverse terapie mirate per una stessa patologia, stratificando i pazienti in sottogruppi in base alle loro alterazioni molecolari. In questo modo viene valutata l'efficacia del trattamento mirato in un sottogruppo selezionato per le proprie caratteristiche molecolari, al fine di garantire che il paziente riceva il farmaco più pertinente al suo profilo molecolare individuale. È, per sua natura, un modello tipico della medicina di precisione. Questo tipo di disegno consente quindi di valutare contemporaneamente diverse opzioni terapeutiche all'interno di un unico protocollo master.

Entrambi i disegni di studio hanno trovato ampia applicazione in ambito oncologico.

I **platform trial** sono studi clinici adattivi che nascono per valutare trattamenti multipli e combinazioni di trattamenti in popolazioni di pazienti eterogenee. Sulla base di regole ben definite nel protocollo di studio è possibile che nel corso dello studio possano essere aggiunti o rimossi bracci di trattamento, senza interrompere lo studio. In questo caso si aumenta la probabilità che i pazienti siano assegnati ai trattamenti che si stanno dimostrando più efficaci. Un platform trial è definito dall'obiettivo di trovare il miglior trattamento per una malattia indagando simultaneamente trattamenti multipli, attraverso specifici strumenti statistici per l'assegnazione dei pazienti e l'analisi dei risultati. L'attenzione si concentra sulla malattia piuttosto che su una particolare terapia in sperimentazione.

Basket trial, umbrella trial, e platform trial possono essere condotti sotto un unico "master protocol", il cui termine fa riferimento a un progetto generale sviluppato per valutare ipotesi multiple. Gli obiettivi generali sono migliorare l'efficienza e stabilire uniformità attraverso la standardizzazione delle procedure nello sviluppo e nella valutazione di diversi interventi. Sotto un'infrastruttura comune, il protocollo master integra procedure comuni per arruolamento, raccolta e analisi dei dati, garantendo maggiore uniformità e rapidità nello sviluppo di nuovi farmaci.

Gli **N-of-1 trial** invece riguardano un singolo paziente, sul quale vengono raccolte misure ripetute nel tempo per valutare in modo accurato la risposta individuale al trattamento. Sono particolarmente utili nelle malattie rare e nella medicina personalizzata.

L’Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS è attiva nel contesto della ricerca clinica pediatrica, con un focus particolare sulle malattie rare e sulla medicina personalizzata, a partire dagli studi di fase I. Sono studi disegnati specificatamente per valutare efficacia e sicurezza nell’età pediatrica e identificare il dosaggio più adeguato. In particolare possono riguardare nuovi farmaci già autorizzati e in commercio per pazienti adulti che, in questo modo, possono essere resi disponibili per i piccoli pazienti.

La ricerca clinica pediatrica di fase I presso l’IRCCS Meyer

La conoscenza dei farmaci, della loro sicurezza e attività, inizia con una fase precoce di sperimentazione clinica: la fase I. La fase I rappresenta il primo passo nello sviluppo dei farmaci, serve a valutare sicurezza e attività delle nuove molecole, traducendo le scoperte di laboratorio in potenziali applicazioni cliniche.

Nell’ambito pediatrico, la fase I risulta un’opportunità di studio di nuove molecole o riposizionamento di molecole già note (*drug repurposing*) in ambiti terapeutici diversi. La peculiarità della fase precoce di sviluppo necessita di adeguate misure e standard per garantire la massima attenzione e sicurezza per i pazienti. Pertanto, ad oggi, tali studi possono essere condotti solo in centri altamente specializzati. L’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con la Determina n. 809/2015, ha definito i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che conducono sperimentazioni cliniche di fase I, sia su pazienti sia su volontari sani, con l’obiettivo di garantire standard di sicurezza e qualità nella conduzione di queste sperimentazioni.

Servono reparti monitorati 24 ore su 24, personale formato e specializzato, laboratori con strumenti per la gestione dei campioni biologici, un piano delle emergenze, un rigoroso sistema di qualità (Quality Assurance) e un Clinical Trial Office (CTO), che garantisca la conformità normativa e procedurale. Fondamentale è il lavoro del team multidisciplinare: medici, infermieri di ricerca, farmacologi, farmacisti, biologi, biostatistici, collaborano per assicurare la sicurezza e il benessere dei pazienti coinvolti.

L’AIFA effettua regolari ispezioni per verificare la conformità ai requisiti. Le ispezioni sono essenzialmente finalizzate a garantire il rispetto degli standard di qualità e la sicurezza dei partecipanti alle sperimentazioni. Sono possibili sospensioni delle attività in caso di gravi non conformità rilevate durante l’ispezione.

L’Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS è autorizzato a condurre studi di fase I pediatrici, avendo completato il percorso di autocertificazione e superato le ispezioni da parte di AIFA. Attualmente, sono attive due unità cliniche e un laboratorio, autorizzati per trial clinici di fase 1:

- il **Centro di Neuroscienze**, diretto dal Prof. Renzo Guerrini, è attivo nello studio di terapie innovative per malattie neurologiche rare e complesse, come epilessie farmacoresistenti, disturbi del neurosviluppo e malattie neuromuscolari. Il centro integra competenze cliniche e di ricerca nei laboratori di neurogenetica, neurofisiologia e imaging avanzato, creando un ponte diretto tra scienza e cura;
- il **Centro di Oncoematologia**, diretto dalla Dr.ssa Annalisa Tondo, partecipa a studi multicentrici internazionali su nuove molecole antitumorali e terapie cellulari nell'ambito del trattamento di neoplasie del sistema emolinfopoietico, tumori solidi e **malattie non oncologiche del sangue**;
- il **Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia**, diretto dal Prof. Giancarlo La Marca, effettua diagnosi mediante tecniche di laboratorio in pazienti arruolati nell'ambito di sperimentazioni cliniche di fase I.

L'iter regolatorio di uno studio clinico

Prima che un trial clinico in fase I possa iniziare, deve superare un rigoroso iter regolatorio stabilito a livello europeo dal Regolamento (UE) n. 536/2014, che disciplina le sperimentazioni cliniche in Europa. Il processo parte con la presentazione da parte dello Sponsor del protocollo di studio, un documento che descrive in modo dettagliato obiettivi, popolazione, procedure, trattamento farmacologico, gestione della sicurezza e aspetti legati a dati, pubblicazioni e responsabilità, e di altri documenti necessari a documentare l'intero processo della sperimentazione, compresi i dati di sicurezza e tossicità del farmaco e la parte riguardante l'informazione ai pazienti. In Italia, AIFA e il Comitato Etico individuato esaminano la documentazione e, se necessario, richiedono integrazioni e modifiche allo sponsor dello studio. Questo iter, seppur lungo, è una garanzia fondamentale per garantire eticità, sicurezza e tutela del paziente.

Il ruolo del Pediatra di Famiglia nei trial clinici

Nell'ambito dei trial clinici il ruolo del Pediatra di Famiglia rappresenta un importante punto di contatto con la famiglia e i pazienti e, in alcuni casi, è attivamente coinvolto nella conduzione degli studi. La figura del Pediatra di Famiglia è inoltre strategica in quanto:

- grazie alla profonda e puntuale conoscenza della storia clinica del bambino e della sua famiglia, potrebbe rivestire un ruolo chiave nell'identificazione di pazienti che

potrebbero beneficiare e risultare idonei a partecipare a questi studi clinici, specialmente in presenza di malattie rare o complesse. Il suo orientamento iniziale è fondamentale per indirizzare la famiglia verso i centri specialistici che svolgono sperimentazioni cliniche;

- in un percorso di cura personalizzato e complesso, come quello definito dagli studi di fase I o dai trial innovativi, il Pediatra di Famiglia è un punto di riferimento, integrando le indicazioni specialistiche ospedaliere con l'assistenza primaria. Il suo coinvolgimento e la sua informazione è essenziale per il monitoraggio clinico del paziente e della sicurezza dei farmaci sperimentali.

La collaborazione tra l'ospedale e il territorio, di cui il Pediatra di Famiglia fa parte, è un aspetto cruciale da potenziare anche nell'ambito degli studi clinici e garantisce il monitoraggio del bambino prima, durante e dopo la partecipazione al trial, rafforzando la sicurezza del paziente, la qualità dei dati raccolti e la credibilità scientifica degli studi.

Box finale — “Lo sapevi che... ?”

- Le sperimentazioni cliniche sono approvate e condotte in riferimento al Regolamento UE 536/2014. In Italia, l'autorità competente per la valutazione degli studi è AIFA, che agisce in collaborazione con il Comitato Etico Territoriale o Nazionale competente.
- In Italia esistono 40 Comitati Etici Territoriali, sparsi sul territorio nazionale, e 3 Comitati Etici Nazionali. Questi ultimi includono: Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (ATMP), Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale.
- Ogni trial clinico approvato in Europa è registrato sul sito <https://euclinicaltrials.eu>, accessibile pubblicamente, così che cittadini, famiglie e operatori sanitari possano cercare le sperimentazioni cliniche di interesse e ottenere informazioni in un linguaggio semplice per il pubblico.
- L'IRCCS Meyer è centro certificato per la conduzione di studi clinici di fase I in oncoematologia e neurologia pediatrica.
- L'IRCCS Meyer partecipa a reti internazionali di ricerca e partecipa a numerose sperimentazioni cliniche pediatriche di tutte le fasi. L'elenco aggiornato è disponibile sul sito dell'Ospedale (<https://www.meyer.it/index.php/ricerca-e-innovazione/sperimentazioni-cliniche-pediatriche>).

© Copyright by Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Pubblicato nel mese di dicembre 2025