

ERRATA CORRIGE

(ai sensi dell'art. 10, comma 3, Regolamento interno Giunta regionale – D.G.R.C. n° 701/2022)

Si rappresenta che nell'Allegato 2 "Allegato Tecnico al Protocollo d'Intesa", nel paragrafo "MODELLI PRECLINICI E BIOMARCATORI INNOVATIVI" a pag. 4, per mero errore materiale, risultano digitati gli importi "24.000€/000", "10.000 €/000", "14.000 €/000" e "10.000 euro/000" in luogo degli importi corretti: "€ 24.000.000", "€ 10.000.000", "€ 14.000.000" e "€ 10.000.000".

Pertanto, gli importi di cui sopra sono sostituiti così come si seguito:

1. "... *finanziamento aggiuntivo pari a 24.000 €/000 ...*" è sostituito con "... *finanziamento aggiuntivo pari a € 24.000.000 ...*";
2. "*Attività di ricerca assistenziale applicata: pari a 10.000 €/000*" è sostituito con "*Attività di ricerca assistenziale applicata: pari a € 10.000.000*";
3. "*Attività di ricerca traslazionale: pari a 14.000 €/000*" è sostituito con "*Attività di ricerca traslazionale: pari a € 14.000.000*";
4. "... *riconosce i predetti finanziamenti aggiuntivi, di cui 10.000 euro/000 ...*" è sostituito con "... *riconosce i predetti finanziamenti aggiuntivi, di cui € 10.000.000 ...*".

Si riporta di seguito l'Allegato Tecnico al Protocollo d'Intesa nella sua formulazione corretta.

VALORIZZAZIONE ECONOMICA RICERCA ASSISTENZIALE E TRASLAZIONALE

La ricerca e l'assistenza rappresentano fini istituzionali inscindibili dell'IRCCS, che si articolano nei vari processi in maniera dinamica, conservando sempre un alto coefficiente di integrazione. La pianificazione dell'attività di ricerca sanitaria, coerente con l'area di riconoscimento del carattere scientifico di ciascun IRCCS e con l'attività assistenziale svolta, rappresenta la base sulla quale costruire programmi e progetti in accordo con le priorità indicate dal Programma nazionale della Ricerca Sanitaria. L'Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - fondazione G. Pascale svolge un ruolo di riferimento in campo oncologico, integrando le attività di ricerca e assistenziali nei campi della prevenzione, diagnosi e cura dei tumori. Inoltre, offre un supporto tecnico ed operativo in materia di assistenza, nonché di formazione continua del personale del SSR. L'Istituto, anche attraverso il Centro di Ricerche Oncologiche di Mercogliano (CROM), rappresenta una infrastruttura tecnologica all'avanguardia, riferimento anche per altri centri di ricerca della Regione, in un'ottica di rete. L'Istituto è impegnato nello sviluppo di approcci innovativi, molecolari e di imaging funzionale, ad alto contenuto tecnologico e unici nel panorama del SSR tesi al miglioramento della diagnosi precoce e dell'inquadramento prognostico, nonché della predizione del beneficio del trattamento dei pazienti con tumore.

ONCOLOGIA DI PRECISIONE

Il Pascale ha partecipato alla stesura di tutte le linee guida nazionali ed internazionali sulla profilazione genomica dei tumori su tessuto o biopsia liquida finalizzata all'oncologia di precisione. Oltre il 25% dei pazienti con tumori solidi avanzati può oggi ricevere una terapia basata sulla profilazione genetico-molecolare. In tal senso l'Istituto è centro referente certificato a livello nazionale ed europeo per determinazione di biomarcatori approvati nella pratica clinica, che garantiscono ai pazienti oncologici l'accesso alle moderne tecnologie di caratterizzazione molecolare delle neoplasie e dunque ai trattamenti biologici innovativi. A tale riguardo, l'Istituto ha già avviato la costituzione di una rete regionale di collaborazione per l'oncologia molecolare e di precisione basata sullo screening farmacogenetico di pazienti oncologici, mediante tecniche di next generation sequencing (NGS), eseguite presso i laboratori del CROM, volta ad aumentare le possibilità dei pazienti campani di accedere a farmaci innovativi.

In particolare nei laboratori del CROM di Mercogliano, sono stati condotti oltre 15.000 test di patologia molecolare, consentendo ai pazienti della regione Campania di poter accedere alle più moderne terapie anti-tumorali. Studi condotti presso il Pascale hanno dimostrato l'importanza di effettuare una profilazione genomica estesa nei pazienti oncologici, integrando l'analisi del tessuto tumorale con la biopsia liquida. Il Pascale coordina il progetto COESIT, finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Fondo di Sviluppo e Coesione (FSC), che prevede la creazione di una piattaforma per la implementazione clinica dell'oncologia di precisione nelle regioni del centro-sud Italia. La realizzazione di questo progetto consentirà di sviluppare un approccio innovativo alla diagnostica molecolare, basato sulla profilazione genomica estesa e rivolto a: 1) garantire una migliore personalizzazione delle terapie; 2) individuare nuovi bersagli terapeutici; 3) identificare famiglie a

rischio di sviluppare cancro.

Il futuro dell'oncologia di precisione al Pascale è tuttavia rappresentato dalla stratificazione multiomica. È questo uno degli obiettivi del progetto Nazionale Innova, un consorzio finanziato dal Ministero della Salute che raggruppa 42 centri italiani e che ha lo scopo di creare un network di eccellenza per la diagnostica avanzata con 8 spoke di primo livello identificati dal Ministero, tra cui il nostro Istituto. Il Pascale coordina il WP7 - Diagnostica avanzata del cancro mediante profilazione multiomica. Lo scopo di questo WP è di sviluppare algoritmi diagnostici innovativi basati sull'integrazione di genomica, trascrittomica, radiomica, metabolomica e metagenomica, con l'ausilio dell'intelligenza artificiale. Il WP7 di Innova porrà le basi per lo sviluppo di una oncologia sempre più di precisione, che garantirà migliori risultati nel contesto di una maggiore appropriatezza delle terapie. In tal senso altri esempi di tecnologia omiche implementate dall'Istituto sono rappresentati dalla valutazione del profilo proteomico e/o metabolomico, effettuato su varie matrici biologiche (tessuti e fluidi biologici) mediante spettrometria di Massa e/o spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR), rispettivamente, per lo sviluppo di nuovi biomarcatori sostenibili di diagnosi, di prognosi e predizione di efficacia di trattamenti per i pazienti oncologici.

INNOVAZIONE TERAPEUTICA E RICERCA CLINICA INDIPENDENTE

L'Istituto è, inoltre, fortemente impegnato nel coordinamento di studi clinici no-profit in oncologia e rappresenta un punto di riferimento in Regione per la realizzazione di studi clinici di pubblica utilità e che puntino a offrire innovazione e garantire sostenibilità al sistema. Inoltre, attraverso l'accreditamento di quattro strutture per effettuare studi clinici di Fase I in oncologia (Tumori Solidi, Tumori Ematologici, Immunoterapie, Medicina Nucleare) oltre che dell'unico laboratorio Regionale accreditato per le Fasi I, l'Istituto offre possibilità aggiuntive e opportunità uniche per i pazienti oncologici in Regione per essere inseriti in studi clinici con trattamenti d'avanguardia.

Una delle linee di ricerca portate avanti dall'Istituto riguarda il riposizionamento di farmaci con diversa indicazione a fini antitumorali, con l'obiettivo di cercare di rispondere a quei quesiti a cui l'introduzione dei nuovi farmaci molecolari non avevano risposto. Tali farmaci infatti non hanno migliorato significativamente il tasso di risposta e la sopravvivenza dei tumori solidi in fase avanzata incidendo inoltre sui costi a carico del SSN. Il "riposizionamento" di farmaci già in uso per altre indicazioni terapeutiche per i vantaggi derivati da conoscenze su farmacocinetica e sicurezza già disponibili possono aiutare a rispondere a questi quesiti. A conferma di questa filosofia, oggi l'Europa ha in corso almeno 2 progetti incentrati sul riposizionamento di farmaci non esclusivamente in oncologia, e per uno di questi, il progetto REMEDI4ALL, finanziato con 25 milioni di Euro, il Pascale è uno dei partner. I progetti in tale ambito, condotti nel nostro Istituto hanno contribuito dimostrando che diverse combinazioni di farmaci riposizionati possono potenziare gli effetti della chemioterapia o di farmaci a bersaglio molecolare in molti modelli tumorali e almeno 5 studi sono in corso o hanno terminato l'arruolamento sulla base di questo principio: Studio VICTORIA (NCT06714357) finanziato dal PNRR-MCNT2-2023-12377998; Studio REVOLUTION (NCT04310176) finanziato da RF-2016-02363314; Studio VESPA (NCT05821556) finanziato da RF-2021-12371995; studio V-shoRT-R3 (NCT01898104) finanziato da RF-2011-02346914.

L'Istituto è impegnato nello sviluppo di nuovi farmaci e vaccini antineoplastici avvalendosi anche di tecnologie d'avanguardia come il modeling molecolare e la bioinformatica per analisi "in silico" o l'high-throughput e l'high-content screening, mediante attrezzatura robotica attivata presso il CROM. Grazie al network internazionale costruito nei precedenti anni, l'Istituto è stato promotore in Europa dello studio clinico di fase 2/3 IND.227 (NCT02784171), condotto in collaborazione con il Canadian

Cancer Trials Group e il (CCTG) e l'Intergruppo cooperativo toracico francese (IFCT), per testare l'efficacia dell'immunoterapia con pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia nel mesotelioma pleurico metastatico. I risultati positivi pubblicati sulla rivista scientifica "The Lancet" nel dicembre 2023, hanno definito una nuova opzione terapeutica, già approvata per la pratica clinica dall'FDA ed in corso di valutazione per l'approvazione da parte di EMA. Nell'ambito della valutazione dell'efficacia dell'immunoterapia, l'Istituto sta promuovendo dal 2023 un studio di fase 2 multicentrico della combinazione di durvalumab e tremelimumab nel colangiocarcinoma intraepatico localmente avanzato (CITATION NCT06341764).

Un ulteriore studio che nasce dalla ricerca traslazionale condotta presso il nostro Istituto è rappresentato dallo studio clinico di fase 2 IMPROVE (Avallone et al., JCO 2024), promosso dal nostro Istituto. Tale studio ha dimostrato per la prima volta nel tumore del colon-retto che il trattamento sperimentale intermittente dell'anticorpo panitumumab in associazione alla chemioterapia standard migliora l'efficacia del trattamento con una attenuazione di alcuni effetti collaterali, come la tossicità cutanea. Attualmente è in corso lo studio clinico di fase 3 (IMPROVE 2) che, se dovesse confermare i dati ottenuti nello studio di fase 2 potrebbe cambiare la pratica clinica riduce gli accessi ospedalieri dei pazienti e riducendo i costi a carico del SSN. Analisi traslazionali previsti dallo studio permetteranno di definire biomarcatori in grado di ottimizzare e personalizzare la nuova strategia terapeutica.

L'Istituto riveste un ruolo di primo piano in Europa per la ricerca sull'uso dei Patient-Reported Outcomes (PRO). Infatti, dal 2018 è promotore dello studio che ha portato alla traduzione e validazione in lingua italiana dei PRO-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) per la valutazione diretta da parte dei pazienti delle tossicità da trattamenti oncologici, e che sta attualmente definendo i questionari specifici per patologia. Nello stesso ambito, l'Istituto ha promosso lo studio che portato tra il 2018 e il 2023 alla creazione e validazione di PROFFIT, un PRO per la diagnosi e valutazione della tossicità finanziaria, definita come l'impatto economico oggettivo e soggettivo della diagnosi e del trattamento del cancro per i pazienti e il loro nucleo familiare. L'impiego di PROFFIT per ricerca e pratica clinica è previsto negli "ESMO expert consensus statements on the screening and management of financial toxicity in patients with cancer" del 2024. Attualmente sono in corso diversi studi di valutazione longitudinale della tossicità finanziaria in specifici setting di patologia.

Nel corso degli ultimi una altra importante attività dell'Istituto si è incentrate su ricerche traslazionale focalizzate sullo sviluppo di modelli vaccinali terapeutici anti-cancro. In questo campo, stabilendo anche idee rivoluzionarie, come l'omologia tra gli epitopi derivati da microrganismi e quelli tumorali che provocano risposte delle cellule T CD8+ cross-reattive con una potenziale forte attività antitumorale (due brevetti depositati PCT/EP2021/058675, PCT/EP2023/059189). Queste attività, grazie anche alla disponibilità di strutture dedicate agli studi di fase 1 presso l'Istituto, hanno portato alla traslazione in altrettanti studi indipendenti con vaccini terapeutici sviluppati nei nostri laboratori, tra cui lo studio HEPAVAC-101 (finanziato da programma europeo FP7 EU, EudraCT Number: 2015-003389-10, Loeffler M, Buonaguro L, CCR Clin Cancer Res. 2022); lo studio HEPAVAC-201 (finanziato da programma europeo FP7 EU & fondi FESR RIS3 "CAMPANIA ONCOTERAPIE, EudraCT: 2021-002910-15: Primo paziente arruolato Agosto 2023; e lo studio IMM-001 (finanziato da fondi FESR RIS3 "CAMPANIA ONCOTERAPIE" e PNRR2022).

Numerosi progetti condotti negli ultimi anni hanno infine lo scopo di ottimizzare l'utilizzo di tecnologie sanitarie complesse. Ad esempio, studi condotti nel nostro Istituto hanno l'obiettivo di ottimizzare la distribuzione della dose di radiazioni, riducendo l'esposizione ai tessuti sani e aumentando l'efficacia del trattamento del tumore o della lesione. In particolare, avendo a disposizione uno dei pochi CyberKnife sul territorio nazionale equipaggiato con MLC stiamo confrontando la prestazione del

trattamento per le lesioni prostatiche con collimatore IRIS con quello MLC. Quest'ultimo dovrebbe combinare la versatilità della tecnologia CyberKnife con le performance di un collimatore MLC, particolarmente apprezzato per la sua versatilità e capacità di adattarsi a geometrie complesse. La nuova facility ciclotrone (18MeV) e radiofarmacia in GMP, ultimata nella sede di Napoli consente invece oltre la produzione per uso clinico di [18F] FDG per la PET, la produzione di notevoli quantità di radiofarmaci marcati con 18F e di nuovi radionuclidi marcati come: 124I, 64Cu, 89Zr per la sintesi di nuovi radiofarmaci (peptidi e anticorpi monoclonali) per la clinica e per la ricerca. Infine il secondo dell'Istituto Ciclotrone (9.6 MeV), allocato presso il CROM può essere dedicato alla produzione di traccianti innovativi e sperimentali. In questo contesto è in fase di completamento la struttura di produzione di peptidi bioattivi in standard GMP presso il CROM, per la produzione di peptidi radio marcati. Le molecole prodotte per uso umano saranno utilizzabili sia come traccianti ad alta affinità per imaging che per il trattamento mirato di specifiche patologie con la modulazione di bersagli molecolari (quali i recettori) e/o la stimolazione di risposte immunologiche protettive anti-neoplastiche (immunoterapia).

MODELLI PRECLINICI E BIOMARCATORI INNOVATIVI

Con l'obiettivo di identificare modelli preclinici innovativi, è stato possibile raccogliere campioni di tumori da pazienti con diverse tipologie di patologia neoplastica per la generazione di "patient derived xenograft" (PDX). Durante tale progetto è stata messa a punto la metodica che ha permesso di generare PDX di prima, seconda e terza generazione. Tale metodica ci ha permesso di partecipare negli ultimi anni a progetti di ricerca a livello nazionale come il progetto National personalized oncology program for IRCCSs in the ACC network - The ACC preclinical research platform for precision oncology nell'ambito della Ricerca corrente Reti IRCCS 2022.

I risultati ottenuti mediante le attività su esposte sono stati basilari per lo sviluppo di progetti complessi che hanno portato al finanziamento di numerosi progetti nazionali ed internazionali (PNRR, AIRC, ACC, progetti europei) che sono attualmente in corso presso l'IRCCS Pascale, testimoniato anche dalle numerose pubblicazioni scientifiche dell'Istituto tra il 2021 e il 2024.

L'integrazione di tutte queste attività di ricerca nel percorso assistenziale del paziente oncologico comportano naturalmente un importante aggravio di spesa. Pertanto, al fine di consentire all'IRCCS Pascale di raggiungere gli obiettivi istituzionali di ricerca e al fine migliorare ed incrementare i Livelli Essenziali di Assistenza in campo oncologico per la Regione Campania, l'Istituto necessiterebbe di un finanziamento aggiuntivo pari a € 24.000.000, secondo la seguente articolazione:

- Attività di ricerca assistenziale applicata: pari a € 10.000.000;
- Attività di ricerca traslazionale: pari a € 14.000.000.

La Regione, compatibilmente con le proprie disponibilità finanziarie e nell'ambito della sostenibilità economico-finanziaria complessiva, riconosce i predetti finanziamenti aggiuntivi, di cui € 10.000.000 già previsti nell'ambito del finanziamento indistinto.