

■ **FARMACEUTICA** / CRC promuove, sostiene e coordina la ricerca di nuovi farmaci attraverso studi clinici con pazienti e volontari sani insieme a ricercatori dell'AOUI di Verona

# Centro Ricerche Cliniche di Verona: una realtà unica in Italia

*Società senza scopo di lucro fondata nel 2005 che sviluppa la collaborazione scientifica e interdisciplinare tra aziende nazionali e istituti internazionali pubblici e privati*

**D**a sempre, grazie all'inarrestabile progresso delle conoscenze biologiche e mediche, il mondo farmaceutico è impegnato nello sviluppo di nuovi farmaci per trovare soluzioni terapeutiche a malattie rare, a nuove patologie o per migliorare terapie già esistenti.

Questo impegno ha richiesto investimenti sempre maggiori, che hanno generato grandi processi di ricerca e sviluppo a partire dalle fasi cliniche precoci (Fase 1) fino alla sottomissione dei dossier autorizzativi alle autorità regolatorie.

Gli studi clinici sono condotti nell'uomo, paziente o volontario sano, allo scopo di fornire nuove conoscenze su farmaci e trattamenti, verificandone efficacia e rischi, per decidere se le nuove terapie offrono vantaggi rispetto a quelle esistenti.

L'aggettivo "clinico" indica che la sperimentazione è compiuta sull'uomo, malato o sano, ed è sempre preceduta da una fase "pre-clinica", che studia i nuovi farmaci utilizzando modelli in vitro (su colture di cellule) o in vivo (su animali da laboratorio).

Gli studi clinici sono condotti per soddisfare diverse esigenze conoscitive e si articolano in quattro fasi: le prime tre hanno fini regolativi, cioè comprendono gli studi clinici che generano le informazioni necessarie a ottenere la registrazione da parte delle autorità competenti. La quarta si realizza quando il farmaco è già sul mercato e ha lo scopo di approfondire e consolidare le conoscenze sull'efficacia e la sicurezza del farmaco somministrato per un lungo periodo.

In particolare, la Fase I prevede gli studi di Fase I/FTIM (First Time in Man), nei quali viene sperimentato per la prima volta un nuovo potenziale farmaco in volontari sani o pazienti, e per la loro complessità e criticità queste sperimentazioni sono condotte in centri altamente specializzati e a ciò dedicati.

Nel territorio italiano i centri di Fase I devono essere accreditati presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), e devono dimostrare di possedere specifici e stringenti requisiti di qualità (Conformità alla Determina AIFA 809/2015).

Il Centro di Ricerche Cliniche di Verona (CRC) si trova all'interno della Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ed è una struttura altamente specializzata e dedicata a questo tipo di studi di sviluppo clinico precoce, posizionandosi come il centro più importante in Italia per la conduzione di studi di prima somministrazione nell'uomo con volontari sani e pazienti.

Il CRC è una società senza scopo di lucro, fondata nel 2005 e guidata dal Direttore Medico Scientifico, Stefano Milleri. È attualmente controllata da AOUI di Verona con il 51,6% e dall'Università degli Studi di Verona con il 48,04%.

La sua Missione è quella di promuovere, sostenere e coordinare la ricerca clinica, eseguendo studi clinici in fase precoce, in collaborazione con i ricercatori e clinici di AOUI Verona secondo standard internazionali di alta qualità e con tempistiche e costi competitivi. Il CRC favorisce inoltre la collaborazione scientifica e interdisciplinare tra istituti di ricerca nazionali e internazionali pubblici e privati, avvalendosi di personale, strutture e attrezzature altamente qualificati e specializzati a beneficio della comunità di AOUI, dell'Università degli Studi

di Verona o di altri soggetti privati o pubblici interessati alla ricerca clinica. Il CRC occupa circa 1000 mq (20 posti letto, 14 poltrone per terapie infusionali e una serie di spazi a supporto) all'interno dell'Ospedale G. B. Rossi (Borgo Roma) ed è in fase di espansione. La sua collocazione all'interno dell'Azienda Ospedaliera è garanzia di standard di sicurezza per i partecipanti agli studi, e permette l'accesso alle più ampie competenze biomediche oltre a un incessante scambio di esperienze.

Il CRC collabora con le maggiori aziende farmaceutiche e CRO italiane e internazionali (Contract Research Organizations), nonché con le piccole e medie imprese europee. Attualmente, il CRC sta lavorando con oltre 40 aziende farmaceutiche, tra cui le principali nel panorama internazionale, e con 7 tra le prime 10 CRO al mondo. La struttura organizzativa di CRC garantisce una corretta distribuzione dei compiti e delle responsabilità in accordo agli obiettivi della società. Il personale altamente qualificato è composto da circa 30 professionisti, nella quasi totalità laureati in discipline scientifiche, che negli anni hanno sviluppato grandi capacità nella ricerca clinica e alcuni di loro vantano un'esperienza trentennale.

Il CRC lavora nel pieno rispetto delle norme internazionali di Buona Pratica Clinica (GCP) e possiede la certificazione UNI EN ISO 9001:2015 dal 2009. CRC soddisfa, inoltre, i requisiti secondo la nuova normativa italiana per le Unità di Fase I (Determina AIFA 809/2015) e appare nell'elenco delle Unità di Fase I, disponibile sul sito web di AIFA.

Il CRC collabora con numerose Unità Operative Ospedaliere e gestisce ogni anno numerosi studi in diverse aree terapeutiche. Relativamente agli studi con pazienti, CRC è molto attivo in oncologia al pari di altri centri, ma è uno dei pochissimi in grado di condurre studi in diverse aree terapeutiche.

Attualmente il CRC sta conducendo circa 150 studi clinici coinvolgendo aree terapeutiche quali oncologia (48%), ma anche oncematologia pediatrica, allergologia, cardiovascolare, chirurgia del pancreas, chirurgia maxillo-facciale, ematologia, immunematologia, fibrosi cistica, gastroenterologia, ginecologia, malattie rare, nefrologia, neurologia, pneumologia, reumatologia, sistema nervoso centrale.

In particolare, desideriamo evidenziare che in questo momento il CRC è l'unico centro italiano impegnato nella conduzione di uno studio per valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo farmaco per il trattamento di pazienti affetti da Corea di Huntington, una malattia rara ancora priva di una terapia efficace.

Anche una nuova molecola potenziale efficace per l'autismo sarà oggetto di indagine presso il CRC.

Vogliamo menzionare inoltre il recente accordo tra il CRC e l'Azienda USL di Bologna-IRCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna, con i quali collaboriamo per la conduzione di studi clinici che indagano la narcolessia.

Tramite la collaborazione con le diverse Unità operative, il CRC stimola la crescita culturale non solo dell'intera struttura dell'AOUI e della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Verona, ma anche di altre realtà italiane, in quanto sede esterna di for-



La hall dell'ingresso della sede del CRC di Verona



Stefano Milleri, Direttore Medico Scientifico del CRC di Verona

mazione nell'ambito di alcune scuole di specializzazione afferenti all'Università di Verona e di Firenze.

Il CRC collabora anche con l'Università di Pisa e di Padova tramite tirocini di formazione e orientamento curricolari. Oltre 130 medici sono stati formati negli ultimi 3 anni e stanno partecipando alla realizzazione di studi clinici in qualità di Investigatori Principali o Co-Investigatori.

Il CRC è una bella realtà, iniziata con poche persone e in piccoli spazi, che negli anni è cresciuta con il desiderio di migliorare e coinvolgere nella RICERCA sempre più organizzazioni scientifiche per contribuire alla Cura di chi sta male.

L'Oncologia e l'Ematologia rappresentano, al momento, le due aree di maggior interesse, con 66 studi attualmente attivi e più di 130 studi completati negli ultimi 3 anni.

Nonostante l'emergenza COVID degli anni 2020-2022, durante la quale il Centro ha contribuito a portare avanti diversi studi su vaccini e farmaci rivolti a contrastare l'epidemia, l'attività di sperimentazione clinica di fase precoce in campo Onco/Ematologico non si è mai fermata ed ha anzi registrato una crescita in termini di numero di studi attivi e numero di pazienti arruolati.

L'implementazione delle attività di ricerca clinica, in particolare gli studi clinici di fase precoce, fa riferimento ad una vision condivisa da molte Strutture dell'AOUI di Verona e dell'Università di Verona (soci del Centro), secondo la quale la ricerca traslazionale e clinica rappresenta la forma più alta di assistenza al paziente e andrebbe perseguita come modalità preferenziale di erogazione dell'assistenza in tutti i casi in cui ciò è possibile. In Oncologia ed Ematologia, in particolare, la strategia di ricerca clinica è sempre più basata su un approccio di

mantenimento di una Biobanca di tumori ed alla loro approfondita caratterizzazione molecolare. Il centro di ricerca ARC-Net, l'Anatomia Patologica e l'Oncologia dell'AOUI di Verona sono inoltre partners fondatori dell'International Cancer Genome Consortium (ICGC) ([www.icgc.org](http://www.icgc.org)), che ha identificato sottotipi molecolari tumorali che corrispondono a diversi profili prognostici e terapeutici e che ha da alcuni anni lanciato un programma di applicazione delle conoscenze genomiche accumulate in ambito terapeutico, attraverso l'implementazione di studi clinici innovativi (ICGC-ARGO: Accelerating Research in Genomic Oncology; <https://www.icgc-argo.org>). I casi sottoposti a profilazione molecolare estesa vengono poi discussi collegialmente nell'ambito del Molecular Tumor Board (MTB) istituzionale, rivolto ad identificare studi clinici (o altri approcci terapeutici) appropriati per ogni singolo caso; da questo punto di vista il CRC collabora anche attivamente con l'MTB regionale della Regione Veneto, mettendo a disposizione di tutti i pazienti della regione la possibilità partecipare agli studi clinici in corso presso il Centro. Tra le patologie oncologiche oggetto di studi clinici innovativi presso il CRC vi sono certamente i big killer dell'Oncologia (neoplasie della mammella, del colon, del polmone, della prostata), ma anche patologie meno diffuse, per le quali esistono presso l'AOUI e l'Università di Verona specifiche expertise chirurgiche e mediche d'eccellenza (ad esempio le neoplasie del pancreas, nell'ambito dell'Istituto del Pancreas di Verona, e del tratto epato/biliare), e neoplasie francamente rare e orfane. Pur essendo "rare" individualmente, queste ultime rappresentano complessivamente circa il 25% dei tumori umani e costituiscono un chiaro unmet medical need, per il quale l'inclusione in uno studio clinico rappresenta spesso l'opzione terapeutica di maggiore impatto clinico. A queste patologie oncologiche rare e orfane è dedicato specificamente, all'interno della progettualità internazionale di ICGC-ARGO, il progetto PONTE (Profiling Orphan Tumors for therapy sElection), coordinato

dall'Università di Verona e finanziato attraverso fondi competitivi PNRR nell'ambito del consorzio Heal Italia. Nell'ambito delle neoplasie rare ed orfane, un ruolo particolare è rivestito dai tumori neuroendocrini (NET), oggetto di alcuni studi clinici di fase precoce basket o dedicati presso il CRC, per i quali esiste da alcuni anni presso l'AOUI di Verona un Centro d'Eccellenza certificato dalla European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) e dallo European Reference Network per i tumori solidi rari EURACAN.

Il CRC collabora inoltre con l'Unità di Ricerca Clinica Ematologica, presente presso l'UOC di Ematologia dell'AOUI Verona, che coordina personale interno ed esterno all'UOC con compiti di gestione e raccolta dati dei trial clinici, profit e non profit, di fase 1 (svolti presso il CRC), di fase 2 e 3 e osservazionali. I progetti clinici, coordinati da vari Sperimentatori Principali afferenti all'UOC di Ematologia, riguardano tutte le patologie oncoematologiche, il trapianto allogenico e autologo di cellule staminali emopoietiche e le terapie cellulari avanzate con cellule CAR T. L'Unità di Ricerca Clinica Ematologica è in stretto rapporto con il Laboratorio di Diagnostica Citofluorimetrica Ematologica, sempre afferente all'UOC di Ematologia e situato presso il LURM del Policlinico di Borgo Roma, istituito tra i primi in Italia agli inizi degli anni '80 e accreditato da UK NEQAS for Leucocyte Immunophenotyping ([www.ukneqas.co.uk](http://www.ukneqas.co.uk)), un provider internazionale di External Quality Assessment (EQA)/Proficiency Testing (PT) in ambito citofluorimetrico. Inoltre, per gli aspetti relativi al trapianto allogenico e autologo di cellule staminali emopoietiche e all'infusione di cellule CAR T, il laboratorio è accreditato da JACIE e Centro Nazionale Trapianti. Il Laboratorio garantisce la diagnostica oncoematologica per adulti e pazienti pediatrici per tutte le UOC dell'AOUI di Verona e per le Strutture Ospedaliere della Provincia di Verona, con un bacino di utenza complessivo di oltre 900.000 abitanti.

Da un punto di vista anche economico, le sperimentazioni cliniche rappresentano, oggi più che mai, un elemento chiave nel processo di sviluppo dei farmaci garantendo un "valore" misurabile in dimensioni diverse e sotto prospettive multiple. L'aspetto multidimensionale è dettato dalla presenza di più attori coinvolti (stakeholders), tra cui i pazienti, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e i suoi operatori, i cittadini più in generale e la stessa industria farmaceutica. In tal senso, il valore (anche economico) generato dalla sperimentazione clinica profit può essere reinvestito a supporto della ricerca spontanea non profit, consentendo al CRC di coordinare e supportare un'attività di sperimentazione clinica indipendente nell'ambito di specifici progetti di ricerca. In tal senso, la collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione ([www.dimi.univr.it](http://www.dimi.univr.it)), recente creato presso l'Università di Verona con l'obiettivo di promuovere la didattica e la ricerca nell'ambito della progettazione e applicazione di sistemi tecnologici abilitanti il settore della medicina di innovazione e altri settori ad esso sinergici e di cui fanno parte anche le aree di Oncologia ed Ematologia, fornisce al CRC nuove prospettive di collaborazione, sia in termini di formazione che di sperimentazione clinica.

