

## S.C. Epidemiologia Clinica

### Sviluppi metodologici e statistici innovativi per la ricerca clinica

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* b - Predizione della risposta ai trattamenti, inclusa la possibilità di valutare precocemente la risposta definitiva

*Responsabile scientifico:* Paolo Bruzzi

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Beatrice Dozin, Francesco Cardinale

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* sperimentazioni cliniche; tumori rari; endpoints surrogati

*Altre strutture IST partecipanti:* S.C. Oncologia Medica A (P. Pronzato, L. Del Mastro); S.C. Epidemiologia, Biostatistica e Clinical Trials (F. Merlo); S.C. Coordinamento Regionale Cure Palliative (M. Costantini)

*Altri Enti coinvolti:* Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Biostatistica, Università di Genova (M.P. Sormani); Istituto Nazionale Tumori, Milano (P. Casali); Cattedra di Oncologia Medica, Università di Torino, Ospedale S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino (A. Berruti, L. Dogliotti); Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona (M. Venturini)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

*Soggetti cofinanziatori:* Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro

#### *Background*

La metodologia della sperimentazione clinica definita a partire dagli anni '50, appare oggi inadeguata e inefficiente per affrontare molte moderne problematiche di ricerca clinica. Questo provoca un progressivo scollamento fra l'apparente accettazione della Medicina Basata sulle Evidenze (EBM) come fondamento sia delle Linee Guida che della pratica clinica, e le reali motivazioni su cui si basano a) scelte e decisioni delle Agenzie Regolatorie, b) raccomandazioni contenute nelle Linee Guida, c) comportamenti adottati nella pratica clinica. La conseguenza di questa ambiguità è un notevole disagio e disorientamento della comunità clinica che si traduce in una notevole eterogeneità di comportamenti. In particolare, in Oncologia, vari elementi della dottrina metodologica ortodossa sono chiaramente inadeguati per affrontare le problematiche che stanno emergendo nella ricerca terapeutica.

Questo progetto si propone di affrontare queste problematiche sia sul piano teorico, sviluppando e proponendo soluzioni innovative, sia sul piano pratico, applicando queste soluzioni e altre, tra le molte proposte in questi anni, che appaiono particolarmente promettenti, nel disegno di nuovi studi clinici e nell'analisi e interpretazione di studi già completati. In particolare, questo progetto si concentra su due problematiche:

a) l'utilizzo di endpoints surrogati sia nella sperimentazione clinica che nel management del singolo paziente, riallacciandosi allo studio, recentemente pubblicato da questo gruppo, sulla validazione della risposta obiettiva alla chemioterapia come surrogato della sopravvivenza nel c. mammario metastatico (Bruzzi P. et al, J Clin Oncol., 23(22):5117-25, 2005);

b) le sperimentazioni cliniche nei tumori rari, e nelle condizioni cliniche rare che sempre più spesso si incontrano anche nell'ambito dei tumori frequenti per effetto delle stratificazioni basate su criteri molecolari. Il riferimento è rappresentato dalle elaborazioni teoriche, cui ha contribuito il nostro gruppo, sull'impiego di modelli Bayesiani nelle sperimentazioni cliniche nei tumori rari (Tan SB, Dear KB., Bruzzi P., Machin D., BMJ, Jul 5;327(7405):47-9, 2003).

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

L'obiettivo generale di questo progetto è quello di mettere a punto e validare nuovi strumenti metodologici per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici, per la preparazione di linee guida e per il clinical decision-making

Gli scopi specifici sono: a) sviluppare una metodologia statistica originale per la validazione di endpoints surrogati b) ampliare l'esperienza finalizzata alla validazione di vari endpoint proposti come surrogati della sopravvivenza in varie patologie sia neoplastiche che non neoplastiche c) sviluppare e validare in situazioni concrete metodologie per gli studi di fase II che si differenzino dai classici studi di fase II per quanto riguarda l'endpoint primario, la selezione dei pazienti, il disegno di studio e l'impianto statistico, d) verificare l'utilità degli approcci proposti in questi anni per le sperimentazioni cliniche di efficacia nei tumori rari che si basano su impostazioni statistiche di tipo Bayesiano

Nel triennio 2009-2011 l'obiettivo è quello di proseguire lo sviluppo parallelo di queste quattro linee di ricerca, collaborando con altri gruppi italiani e internazionali, sia di clinici che di biostatistici.

#### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

L'impatto assistenziale è collegato alla possibilità di promuovere sperimentazioni cliniche con metodologie più efficienti, e quindi alla dimostrazione dell'efficacia/inefficacia di strategie terapeutiche

# Programmazione 2009-2011

## *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Le attività in corso, o in fase avanzata di avvio comprendono: a) Uno studio retrospettivo per confermare empiricamente, nel carcinoma mammario metastatico, utilizzando un campione rappresentativo di trials randomizzati degli ultimi 5 anni, le predizioni teoriche, corroborate da simulazioni al computer, che indicano come l'effetto di un trattamento sul Progression Free Survival porti a sovrastime sostanziali del suo effetto sulla Sopravvivenza Globale per motivi esclusivamente statistici, senza bisogno di invocare l'effetto confondente dei trattamenti postprogressione; b) Lo sviluppo di un procedimento per la validazione di un endpoint surrogato che, utilizzando un'impostazione Bayesiana, permetta di superare alcuni limiti insiti nei criteri di Prentice; c) Lo sviluppo di una piattaforma operativa per il disegno e la gestione di studi clinici in varianti molto rare di sarcoma, nell'ambito di una collaborazione internazionale con tutti i principali centri al mondo che si occupano di sarcomi dei tessuti molli, coordinata dall'Istituto Tumori di Milano (P. Casali) sul piano clinico e dal nostro gruppo su quello statistico; d) Disegno di studi clinici in tumori rari che utilizzano metodologie originali.

## *Track record*

Aloisi A.-Di Gregorio S.-Stagno F.-Guglielmo P.-Mannino F.-Sormani MP.-Bruzzi P.-Gambacorti-Passerini C.-Saglio G.-Venuta S.-Giustolisi R.-Messina A.-Vigneri P.

BCR-ABL nuclear entrapment kills human CML cells: ex vivo study on 35 patients with the combination of imatinib mesylate and leptomycin B.  
Blood 107(4):1591/1598, 2006

Bacigalupo A.-Lamparelli T.-Barisione G.-Bruzzi P.-Guidi S.-Alessandrino PE.-di Bartolomeo P.-Oneto R.-Bruno B.-Sacchi N.-van Lint MT.-Bosi A.-Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO).  
Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation.  
Biol. Blood Marrow Transplant. 12(5):560/565, 2006

Generali D.-Fox SB.-Berruti A.-Brizzi M.P.-Campo L.-Bonardi S.-Wigfield S.M.-Bruzzi P.-Bersiga A.-Allevi G.-Milani M.-Aguggini S.-Dogliotti L.-Bottini A.-Harris A.L.  
Role of carbonic anhydrase IX expression in prediction of the efficacy and outcome of primary epirubicin/tamoxifen therapy for breast cancer.  
Endocr. Relat. Cancer 13(3):921/930, 2006

Merlo DF.-Sormani MP.-Bruzzi P.  
Molecular epidemiology: new rules for new tools?  
Mutat. Res. 600(1-2):3/11, 2006

Laurent S.-Palmisano GL.-Martelli AM.-Kato T.-Tazzari PL.-Pierri I.-Clavio M.-Dozin B.-Balbi G.-Megna M.-Morabito A.-Lamparelli T.-Bacigalupo A.-Gobbi M.-Pistillo M.P.  
CTLA-4 expressed by chemoresistant, as well as untreated, myeloid leukaemia cells can be targeted with ligands to induce apoptosis.  
Br. J. Haematol. 136(4):597/608, 2007

Maron B.J.-Spirito P.-Shen WK.-Haas T.S.-Formisano F.-Link MS.-Epstein A.E.-Almquist A.K.-Daubert J.P.-Lawrenz T.-Boriani G.-Estes N.A.-Favale S.-Piccininno M.-Winters S.L.-Santini M.-Betocchi S.-Arribas F.-Sherrid MV.-Buja G.-Semsarian C.-Bruzzi P.  
Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.  
JAMA 298(4):405/412, 2007

Puntoni M.-Zanardi S.-Branchi D.-Bruno S.-Curotto A.-Varaldo M.-Bruzzi P.-Decensi A.  
Prognostic effect of DNA aneuploidy from bladder washings in superficial bladder cancer.  
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 16:979/983, 2007

Terzolo M.-Angeli A.-Fassnacht M.-Daffara F.-Tauchmanova L.-Conton P.-Rossetto R.-Buci L.-Sperone P.-Grossrubatscher E.-Reimondo G.-Bollito E.-Papotti M.-Saeger W.-Hahner S.-Koschker A.-Arvat E.-Ambrosi B.-Loli P.-Lombardi G.-Mannelli M.-Bruzzi P.-Mantero F.-Allolio B.-Dogliotti L.-Berruti A.  
Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma.  
N. Engl. J. Med. 356:2372/2380, 2007

Berruti A.-Brizzi MP.-Generali D.-Ardine M.-Dogliotti L.-Bruzzi P.-Bottini A.  
Presurgical systemic treatment of nonmetastatic breast cancer: facts and open questions.  
Oncologist 13(11):1137/1148, 2008

De Bernardi B.-Gambini C.-Haupt R.-Granata C.-Rizzo A.-Conte M.-Tonini GP.-Bianchi M.-Giuliano M.-Luksch R.-Prete A.-Viscardi E.-Garaventa A.-Sementa AR.-Bruzzi P.-Angelini P.  
Retrospective study of childhood ganglioneuroma.  
J. Clin. Oncol. 26(10):1710/1716, 2008

De Bernardi B.-Mosseri V.-Rubie H.-Castel V.-Foot A.-Ladenstein R.-Laureys G.-Beck-Popovic M.-de Lacerda AF.-Pearson AD.-De Kraker J.-Ambros PF.-de Rycke Y.-Conte M.-Bruzzi P.-Michon J.-SIOP Europe Neuroblastoma Group  
Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group.  
Br. J. Cancer 99(7):1027/1033, 2008

## Programmazione 2009-2011

Guarneri V.-Frassoldati A.-Bruzzi P.-D'Amico R.-Belfiglio M.-Molino A.-Bertetto O.-Cascinu S.-Cognetti F.-Di Leo A.-Prinzato P.-Crinó L.-Agostara B.-Conte P.  
Multicentric, randomized phase III trial of two different adjuvant chemotherapy regimens plus three versus twelve months of trastuzumab in patients with HER2- positive breast cancer (Short-HER Trial; NCT00629278).  
Clin. Breast Cancer 8(5):453/456, 2008

Sormani MP.-Tintorè M.-Rovaris M.-Rovira A.-Vidal X.-Bruzzi P.-Filippi M.-Montalban X.  
Will Rogers phenomenon in multiple sclerosis.  
Ann. Neurol. 64(4):428/433, 2008