

**MODULO DI DICHIARAZIONE DI CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
CLINICA**

Parte riservata all'AIFA e al Comitato etico:

Numero di protocollo o equivalente, attribuito alla pratica in entrata:

Data di ricezione:

Da compilare a cura del richiedente:

DICHIARAZIONE PER L'AIFA:



DICHIARAZIONE PER IL COMITATO ETICO:



A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

A.1 Numero EudraCT: 2012-002059-40

A.2 Titolo completo della sperimentazione: *Potenziamento degli effetti clinici e immunologici della chemioterapia neutralizzando il pH acido al sito tumorale: studio randomizzato di fase II in pazienti affetti da melanoma*

A.3 Codice, versione e data del protocollo sperimentale

Codice: ECT-LANS-IL2

Versione: versione 1

Data: 19-03-2012

B. IDENTIFICAZIONE DEL RICHIEDENTE

B.1 Promotore



B.2 Organizzazione autorizzata dal promotore a presentare la domanda



B.3 Rappresentante legale del promotore nella UE ai fini della presente sperimentazione



B.4 Dati anagrafici:

B.4.1 Ente: **FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI**

B.4.2 Nome e cognome della persona di riferimento: **MARIO SANTINAMI**

B.4.3 Indirizzo: **VIA VENEZIAN 1, 20133 MILANO**

B.4.4 Numero di telefono: **02-23902909**

B.4.5 Numero di fax: **0223903185**

B.4.6 E-mail: **mario.santinami@istitutotumori.mi.it**

C. CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

C.1 Data di conclusione in Italia ¹: 20/06/2013

C.1.1 Numero di soggetti arruolati in Italia (randomizzati/assegnati al trattamento): **4**

C.2 La sperimentazione è terminata in tutti gli altri paesi interessati ? **Si**☒ **No**☐

C.3 La sperimentazione è terminata in anticipo **Si**☒ **No**☐

C.3.1 Se sì, indicare la data della decisione del promotore: **03/04/2014**

C.3.2 Motivazioni della conclusione anticipata:

C.3.2.1 ragioni di sicurezza **Si**☐ **No**☐

C.3.2.2 mancanza di efficacia **Si**☐ **No**☐

C.3.2.3 qualità dell'IMP **Si**☐ **No**☐

C.3.2.4 mancato inizio della sperimentazione **Si**☐ **No**☐

C.3.2.5 revoca definitiva dell'autorizzazione da parte dell'AIFA **Si**☐ **No**☐

C.3.2.6 revoca definitiva del parere unico **Si**☐ **No**☐

C.3.2.7 altro **Si**☒ **No**☐

Se altro, specificare: **difficoltà di arruolamento**

C.3.2.8 se sì è risposto Sì a una delle precedenti domande, descrivere

*C.3.2.8.1 il motivo della conclusione prematura della sperimentazione: **Difficoltà di arruolamento** dovute principalmente all'attivazione presso il nostro centro, a breve distanza dal disegno del presente studio, di protocolli basati su farmaci con provata efficacia nei pazienti con melanoma metastatico (quali inibitori di BRAF e MEK, anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-1). La dimostrazione di un beneficio significativo in termini di sopravvivenza di due dei suddetti farmaci (anti-CTLA4 e BRAF inhibitor) ha portato nell'anno successivo all'approvazione di queste terapie nel trattamento di prima linea dei pazienti con malattia metastatica. Per tale motivo, ci siamo trovati nell'impossibilità di proporre, per evidenti ragioni etiche, lo schema terapeutico sperimentale in valutazione nel presente studio a pazienti con melanoma avanzato.*

*C.3.2.8.2 il numero di pazienti in Italia ancora sottoposti a terapia al momento dell'interruzione anticipata della sperimentazione e il trattamento proposto per tali pazienti: **0***

C.3.2.8.3 le conseguenze della conclusione anticipata sulla valutazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo del medicinale sperimentale: Lo studio clinico è stato attivato nell'ambito del PROGETTO DI RICERCA FINALIZZATA RF-2009-1538005 allo scopo di individuare strategie innovative per migliorare il controllo locoregionale del melanoma metastatico.

Appendice 12

Modulo da utilizzare per la gestione transitoria a seguito della sospensione dei sistemi informativi dell'OsSC a partire dal 1.1.2013

Come sopra-menzionato, la terapia con PPI, per le ragioni etiche sopra menzionate, non viene più proposta a pazienti con malattia (regime terapeutico) ma a pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia (regime adiuvante). I pazienti con malattia in stadio III/IV vanno attualmente incontro al trattamento con inibitori di BRAF (se il tumore mostra mutazione del gene) o anticorpi immunomodulatori (quali anti-CTLA4). Nel corso degli ultimi due anni abbiamo attivato nel nostro centro studi clinici che testano l'efficacia di queste nuove strategie terapeutiche. Per entrambe le terapie, secondo un altro protocollo approvato dal nostro Comitato Etico e dopo firma del consenso informato da parte dei pazienti, stiamo raccogliendo, oltre ai dati di efficacia e tollerabilità, campioni di sangue al tempo zero ed a diversi tempi durante il trattamento per il monitoraggio dei parametri immunologici. Pazienti con melanoma in stadio III (BRAF non mutato) saranno arruolati a breve in un nuovo studio di trattamento con gli inibitori di pompa protonica (PPI, esomeprazolo) ad alti dosaggi, allo scopo di verificare se il trattamento possa indurre immunomodulazione e ridurre il rischio di ripresa in pazienti sottoposti a chirurgia radicale. In considerazione di quanto sopra esposto e fermo restando l'obiettivo di individuare il miglior trattamento per immunomodulare la risposta anti-melanoma, è stato chiesto al Ministero della Salute di considerare un'ulteriore modifica al disegno originale dello studio clinico previsto dal progetto di Ricerca Finalizzata al fine di poter raccogliere dati consistenti e significativi sul ruolo immunomodulatorio dei PPI a confronto con quello di altre terapie clinicamente efficaci nei pazienti con melanoma. Ciò comporterà l'avvio a breve di un nuovo studio clinico, fermo restando gli obiettivi primari di analisi dell'effetto immunomodulatorio dei PPI, che verrà confrontato con quello mediato da due ulteriori strategie terapeutiche approvate per la terapia di prima linea del melanoma.

Note:

1 -Per conclusione si intende l'ultima visita dell'ultimo paziente, se non definita diversamente nel protocollo. Qualora non sia stato arruolato nessun paziente, per conclusione si intende la data in cui il richiedente ha chiuso formalmente l'ultimo centro (es. visita di chiusura). Qualora la sperimentazione non sia mai iniziata, pur avendo ottenuto il parere unico favorevole da parte del comitato etico e / o l'autorizzazione dell'AIFA, per conclusione si intende la data della decisione del promotore di non avviare lo studio in Italia.

D. FIRMA DEL RICHIEDENTE

D.1 Il sottoscritto attesta che:

- le predette informazioni sono esatte;
- invia in allegato la relazione inviata al Ministero della Salute con la richiesta di modifica al progetto di ricerca finalizzata approvata in data 08/04/2014. La relazione contiene la sintesi dei risultati che hanno indotto la conclusione anticipata della sperimentazione clinica in oggetto.

D.2 Richiedente che inoltra la domanda

D.2.1 Data: 11/6/2014

D.2.2 Firma: 

D.2.3 Nome: **Mario**

D.2.4 Cognome: **Santinami**

**Riepilogo comunicazione**

Risposta al messaggio	2014001849 - 03/04/2014 13:07
ID invio	2014001944
Data	08/04/2014 10:19
Stato	Inviata
Mittente	Ministero della Salute (10128)
Destinatario	Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori - Milano (10021)
Progetto	RF-2009-1538005 - Potentiating clinical and immunological effects of chemotherapy by neutralizing acidic pH at tumor site: a phase II randomized study in melanoma patients
Tipo	Informazioni
Oggetto	RF-2009-1538005, Dott. M. Santinami
Messaggio	<p>Con riferimento alla richiesta di modifica progettuale in considerazione delle giustificazioni addotte, in particolare delle motivazioni etiche conseguenti alla attivazione di nuove terapie di trattamento di prima linea in pazienti con malattia metastatica, la richiesta sembra coerente e quindi si esprime parere favorevole.</p> <p>Si segnala però l'assoluta necessità di mantenere la numerosità campionaria almeno a 80 pazienti. Tale dimensione campionaria deve comunque, obbligatoriamente, esprimere un adeguato livello di potenza statistica, a costo di azioni che anche attraverso l'aumento del numero dei pazienti arruolati assicurino il rispetto di questo requisito.</p> <p>Il Medico Dott.F.Fabrizi Il Dirigente Uff. III Dott. G.Guglielmi</p>
Allegato	

**RICHIESTA DI VARIAZIONE PIANO RICERCHE FINALIZZATE**

Istituto/D.I.	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori		
Titolo ricerca	Potenziamento degli effetti clinici e immunologici della chemioterapia neutralizzando il pH acido al sito tumorale: studio randomizzato di fase II in pazienti affetti da melanoma		
Responsabile	Mario Santinami		
Data convenzione	n. 152 del 10/11/2011		
Cod. ricerca	RF-2009-1538005		
Data inizio	01/12/2011	Data fine autorizzata	30/11/2014

N. Progressivo Variazione Progetto: 3

Denominazione UO per la quale si chiede Modifica:

N. UO per la quale si chiede Modifica

Si sottopone all'attenzione di codesto Ufficio, la proposta di un'ulteriore modifica al Progetto di Ricerca Clinica in oggetto, presentato dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, responsabile scientifico Dott. Mario Santinami.

PREMESSA

Il presente studio è nato dall'esigenza di individuare strategie innovative per migliorare il controllo locoregionale del melanoma metastatico.

Il protocollo clinico proposto originariamente si proponeva di valutare l'effetto immunomodulatorio e antitumorale degli inibitori di Pompa Protonica (PPI) utilizzati in associazione con Elettrochemioterapia (ECT), una metodica finalizzata al trattamento locale e palliativo di metastasi superficiali. Lo studio prevedeva l'arruolamento di 80 pazienti affetti da melanoma III-IV con localizzazioni sottocutanee/cutanee, randomizzati verso trattamento con ECT o ECT+PPI (40/braccio).

Nell'aprile 2012 si è proposto di integrare il disegno originale dello studio con l'aggiunta di un terzo braccio di trattamento in cui l'ECT veniva combinata con il noto fattore immunomodulante interleuchina 2 (IL-2), somministrato a livello intratumorale. Tale modifica avrebbe quindi inserito una sorta di "controllo positivo" nell'attivazione immunitaria, consentendo di valutare simultaneamente due diversi immunomodulatori e di identificarne l'efficacia nel potenziare l'azione dell'ECT. Con l'emendamento proposto, gli obiettivi risultavano sostanzialmente invariati. Ferma restando l'intenzione di offrire al paziente la miglior opzione terapeutica, si era posto maggior risalto all'analisi dei parametri immunologici rispetto a quelli clinici che richiedono un tempo di osservazione più lungo. Per tale motivo, la numerosità del campione era stata ridotta a 63 pazienti (21/braccio).

In data 23/04/2012 il Ministero della Salute ha accolto la proposta di modifica e il protocollo di studio clinico è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente di INT in data 18/06/2012, con attivazione il 24/09/2012 ed arruolamento del primo paziente.

Ad oggi, sono stati arruolati solo 4 pazienti dei quali 3 nel braccio ECT e uno nel braccio ECT-IL-2.

Sono quindi emerse evidenti e significative difficoltà di arruolamento, dovute principalmente alla attivazione presso il nostro centro, a breve distanza dal disegno del presente studio, di protocolli basati su farmaci con provata efficacia nei pazienti con melanoma metastatico (quali inibitori di BRAF e MEK, anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-1). La dimostrazione di un beneficio significativo in termini di sopravvivenza di due dei suddetti farmaci (anti-CTLA4 e BRAF inhibitor) (1, 2) ha portato nell'anno successivo all'approvazione di queste terapie nel trattamento di prima linea dei pazienti con malattia metastatica. Per tale motivo, ci troviamo attualmente nell'impossibilità di proporre, per evidenti ragioni etiche, lo schema terapeutico sperimentale in valutazione nel presente progetto a pazienti con melanoma avanzato.

**EVIDENZE A SOSTEGNO DELL'ULTERIORE E FINALE MODIFICA DEL PROTOCOLLO QUI PRESENTATA**

È ormai noto come lo stato del sistema immunitario condizioni in maniera significativa l'andamento della malattia nei pazienti oncologici, in particolare nel melanoma. Negli ultimi anni è stato infatti dimostrato che la presenza di linfociti T nel sito tumorale, nei linfonodi drenanti e nel sangue periferico di pazienti con melanoma si associa a prognosi favorevole (1, 2). Al contrario, la presenza di cellule di tipo immunosoppressive è indice di malattia più aggressiva e infausta (3). Inoltre, i pazienti rispondono a terapie immunomodulanti (4, 5) e anche i trattamenti basati su altri meccanismi d'azione utilizzano probabilmente il sistema immunitario per consolidare il loro effetto anti-tumorale (6).

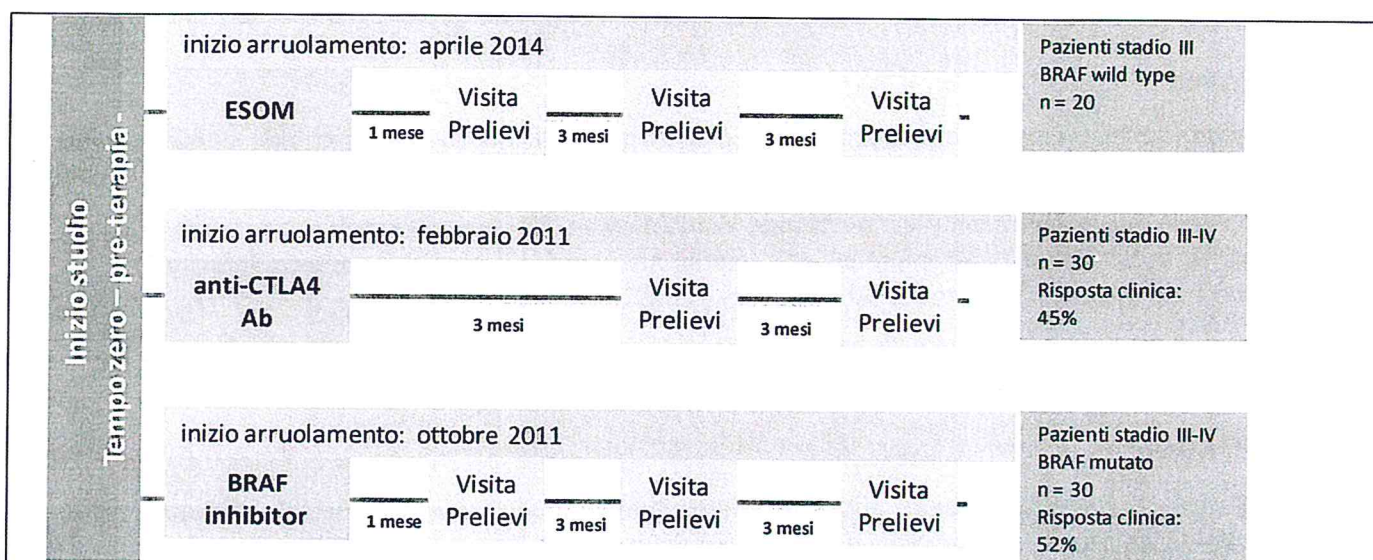
Ne consegue che lo studio del profilo immunitario e dei possibili farmaci che siano in grado di modularlo verso una risposta anti-tumorale efficace può fornire importanti informazioni per l'identificazione di nuove strategie terapeutiche o di fattori predittivi di risposta nei pazienti con melanoma.

Come sopra-menzionato, i pazienti con malattia in stadio III/IV vanno attualmente incontro al trattamento con inibitori di BRAF (se il tumore mostra mutazione del gene) o anticorpi immunomodulatori (quali anti-CTLA4). Nel corso degli ultimi due anni abbiamo attivato nel nostro centro studi clinici che testano l'efficacia di queste nuove strategie terapeutiche. Per entrambe le terapie, secondo un protocollo approvato dal nostro Comitato Etico e dopo firma del consenso informato da parte dei pazienti, stiamo raccogliendo, oltre ai dati di efficacia e tollerabilità, campioni di sangue al tempo zero ed a diversi tempi durante il trattamento per il monitoraggio dei parametri immunologici. Pazienti con melanoma in stadio III (BRAF non mutato) saranno arruolati a breve in uno studio di trattamento con gli inibitori di pompa protonica (PPI, esomeprazolo) ad alti dosaggi (con la schedula indicata nella proposta originaria), allo scopo di verificare se il trattamento possa indurre immunomodulazione e ridurre il rischio di ripresa in pazienti sottoposti a chirurgia radicale, quindi, la terapia con PPI, per le ragioni etiche sopra menzionate, non viene più proposta a pazienti con malattia (regime terapeutico) ma a pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia (regime adiuvante).

Esiste quindi la possibilità di poter valutare come le risposte immunitarie anti-tumore o immunosoppressive vengano modulate da questi diversi trattamenti e come tale modulazione sia correlata con la risposta alla terapia e all'andamento della malattia. Dal momento che sono disponibili campioni di sangue processati secondo protocolli GCP e crio-conservati, ottenuti prima e durante il trattamento, nonché materiale biotico tumorale e linfonodale, sarà possibile effettuare un'analisi sistematica e parallela in una popolazione di pazienti numericamente significativa.

PROPOSTA DI MODIFICA

Al fine di ottenere le più ampie e significative informazioni riguardo alla possibilità di modulare le risposte immunitarie in pazienti con melanoma metastatico mediante trattamento sistemico, proponiamo di studiare la risposta immunitaria (secondo i parametri indicati nella proposta originaria) su tre sottogruppi di pazienti, come indicato nel seguente schema:



- Il primo sottogruppo riguarda il **trattamento con PPI** (esomeprazolo, ESOM). I pazienti, affetti da melanoma stadio III, riceveranno la terapia con PPI (2.5 mg/kg/die, con schedula intermittente), come trattamento sperimentale per la potenziale riduzione delle recidive. Campioni di sangue periferico **verranno raccolti al tempo zero e ai tempi indicati nella figura. Verranno inoltre raccolti i dati di follow-up e di efficacia del trattamento. Prevediamo un arruolamento di 20 pazienti.**
- Il secondo sottogruppo è rappresentato da pazienti con melanoma in stadio III-IV che hanno ricevuto **trattamento con anticorpo anti-CTLA4**. Lo studio, approvato nel gennaio 2011, ha iniziato l'arruolamento nel febbraio 2011. Sono disponibili campioni di sangue da 30 pazienti, al tempo 0 ed a diversi tempi durante la terapia. Un esempio di alcune delle analisi di profilo immunitario da noi effettuate al tempo zero è stato riportato nell'integrazione approvata da codesto Ministero in data 23/04/2012. Dati preliminari riguardanti tali analisi sono fornite in calce (vedi allegato 1). Di questi pazienti sono disponibili i dati clinici, risposta al trattamento follow-up.
- Il terzo sottogruppo include pazienti con melanoma in stadio III-IV (BRAF mutato) che hanno ricevuto **trattamento con inibitori di BRAF**. L'espressione di mutazione di questo gene nelle cellule tumorali è requisito di inclusione per il trattamento. Lo studio, approvato a ottobre 2011, ha arruolato 30 pazienti, di cui sono disponibili campioni di sangue al tempo 0 ed a diversi tempi durante la terapia, nonché dati clinici, di efficacia e di follow-up.

Lo scopo dello studio sarà quindi di effettuare un'esaustiva analisi del profilo immunologico presente nel sangue periferico di questi pazienti e della modulazione mediata dal trattamento con PPI rispetto alle terapie attualmente più promettenti dal punto di vista clinico (ovvero anti-CTLA4 Ab e BRAF inhibitor). Verificheremo inoltre se le caratteristiche immunitarie pre-esistenti o sviluppate in corso di trattamento si associno a un diverso decorso clinico (valutato come sopravvivenza libera da malattia per i pazienti ESOM e come risposte obiettive/tempo alla progressione nei pazienti trattati in regime terapeutico).

Riassumendo, rispetto al protocollo precedentemente approvato, restano gli obiettivi primari di analisi dell'effetto immunomodulatorio dei PPI, che viene ora confrontato con quello mediato da due ulteriori strategie terapeutiche approvate per la terapia di prima linea del melanoma. La dimensione campionaria resta sostanzialmente invariata (80 pazienti totali).



OBIETTIVI PRIMARI

1. Verificare l'effetto immunomodulatorio dei PPI rispetto a quello mediato dai nuovi farmaci recentemente approvati per il trattamento del melanoma (BRAF inhibitors, anti-CTLA4 Ab).
2. Analizzare la risposta immunitaria anti-tumore, valutata come IFN-gamma Elispot, in risposta a cellule di melanoma autologhe o HLA-compatibili con peptidi antigenici e il profilo fenotipico linfocitario T nei pazienti trattati con PPI rispetto a BRAF-inhibitors e anti-CTLA4 Ab.
3. Verificare frequenza e funzione delle sottopopolazioni immunosoppressive circolanti quali Treg e MDSC pazienti trattati con PPI a BRAF inhibitors e anti-CTLA4 Ab.

OBIETTIVI SECONDARI

1. Identificare quale dei trattamenti abbia un effetto immunomodulatorio più marcato (valutato come aumento della risposta anti-tumorale e diminuzione dello stato di immunosoppressione).
2. Verificare se lo stato immunitario o la sua modulazione tramite il trattamento con PPI verso BRAF inhibitors e anti-CTLA4 Ab si associ a miglior andamento clinico.

CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Analisi dei profili immunologici

Nell'ambito del presente progetto, lo studio della risposta immunitaria al trattamento su tre sottogruppi di pazienti si basa sulla rilevazione individuale e ripetuta nel tempo di una molteplicità di biomarcatori. L'analisi di tali profili longitudinali sarà effettuata per ciascun biomarcatore utilizzando tecniche statistiche di tipo sia descrittivo che inferenziale. Nel primo caso saranno privilegiate le rappresentazioni grafiche dei profili immunologici individuali e medi per gruppo. La fase descrittiva dell'analisi includerà inoltre l'esplorazione delle caratteristiche distribuzionali delle variabili in esame e della struttura di correlazione dei dati. Manca infatti una conoscenza di dominio su tale aspetto, che peraltro è critico per la modellizzazione statistica. In particolare, sarà quantificata la correlazione sussistente tra i diversi biomarcatori, così come per lo stesso marcatore tra- ed entro pazienti in funzione del tempo intercorrente tra le diverse rilevazioni (correlazione seriale).

L'analisi di tipo inferenziale sarà prioritariamente basata sull'uso di modelli misti lineari (per le variabili espresse su scala continua) o lineari generalizzati (per le variabili discrete, quali quelle dicotomizzate sulla base di un valore soglia; ne è un esempio la quantificazione dei linfociti T tumore-specifici mediante test ELISPOT). Tali modelli costituiscono lo strumento d'elezione per l'analisi di dati longitudinali, incorporandone la correlazione in maniera adattabile allo specifico tipo di struttura, noto a priori oppure individuato a seguito di un'esplorazione del campione come nel presente studio. Tali modelli sono vincolati a particolari assunti distribuzionali, che risultano comunemente verificati per effetto del teorema del limite centrale o dopo opportune trasformazioni dei dati. Se tuttavia dovessero manifestarsi deviazioni dagli assunti tali da compromettere la robustezza dell'analisi, sarà possibile fare ricorso all'uso di tecniche non-parametriche specifiche per l'analisi di dati longitudinali. Tali tecniche, sebbene svantaggiate in termini di potenza quando sussistano le condizioni di validità dei modelli parametrici, sono viceversa più efficienti nei restanti casi.

In entrambe le circostanze, i modelli utilizzati incorporeranno i fattori gruppo di trattamento, tempo di rilevazione, l'interazione gruppo x tempo. I test su tali fattori permetteranno di saggiare, ad un livello convenzionale di significatività del 5%, se i livelli dei singoli biomarcatori differiscono mediamente tra i diversi gruppi di trattamento, se variano in funzione del tempo di rilevazione, ed in tal caso se le variazioni temporali sono simili o divergenti per i diversi trattamenti. Effettuati tali test a livello globale, preservando in tal modo il livello nominale di errore di tipo I, sarà possibile effettuare anche confronti multipli (ad esempio tra coppie di trattamenti o per particolari tempi di rilevazione). Per quanto riguarda invece la ripetizione delle analisi in



relazione alla molteplicità delle variabili, non è prevista l'adozione di strumenti di controllo dell'errore di tipo I a livello d'intero esperimento. Tale scelta, coerente con il tipo di studio e con la natura esplorativa dell'analisi, è volta a massimizzare la possibilità di scoprire pattern e associazioni biologicamente interessanti.

Influenza della modulazione immunitaria sull'andamento clinico di malattia

L'andamento clinico di malattia sarà descritto in termini di risposta al trattamento secondo criteri di classificazione consolidati (RECIST), nonché in termini di tempo di progressione del tumore e di sopravvivenza del paziente a decorrere dall'inizio del trattamento.

I biomarcatori che sulla base delle analisi descritte nella sezione precedente mostreranno variazioni temporali significative saranno studiati come possibili predittori dell'andamento clinico di malattia.

Un vantaggio della modellizzazione da utilizzare per l'analisi dei profili immunologici è rappresentato dalla possibilità di estrarre indici riassuntivi dell'andamento individuale dei biomarcatori. Nel caso più semplice, tale indice può essere rappresentato dal coefficiente di regressione lineare, ma altre forme di dipendenza temporale dei livelli di biomarcatori possono essere modellate e successivamente utilizzate per costruire indici riassuntivi. Questi ultimi saranno quindi scelti sulla base dei pattern evidenziati, ed inseriti come predittori in appropriati modelli di regressione volti a saggiarne l'associazione con le variabili che descrivono l'andamento di malattia. In particolare, l'associazione con la risposta sarà saggiata mediante modelli logistici, mentre l'associazione con il tempo di progressione e di sopravvivenza richiederà l'uso di tecniche statistiche appropriate per l'analisi di dati censorizzati, quali il modello ad azzardo proporzionale di Cox. Il gruppo di appartenenza del paziente per trattamento ricevuto, non essendo assegnato tramite randomizzazione ed essendo quindi potenzialmente associato ad una diversa selezione dei soggetti, sarà inserito nell'analisi come fattore di aggiustamento.

Dimensione campionaria e potenza dello studio

Come precedentemente accennato, nell'ambito del melanoma metastatico mancano conoscenze quantitative approfondite in merito alle caratteristiche distribuzionali, di correlazione e di impatto clinico delle variabili immunologiche qui considerate. Tale carenza conoscitiva, che il progetto si propone di colmare almeno parzialmente, impedisce la formulazione di ipotesi statistiche precostituite ed il calcolo della dimensione campionaria necessaria a garantire un adeguato livello di potenza statistica.

È tuttavia ricorrente l'osservazione che esperimenti basati su dati longitudinali riescono spesso a fornire risultati significativi anche quando il campione contiene poche decine di unità osservazionali (pazienti nel caso specifico), in virtù dell'arricchimento informativo prodotto dalla ripetizione delle misure per unità di osservazione.

In riferimento a questo specifico studio, è stato inoltre effettuato il calcolo della numerosità campionaria ipotizzando la seguente situazione: una regressione del biomarcatore su scala relativa pari al 10%/mese in un gruppo contro il 5%/mese nel gruppo di confronto; la disponibilità di tre misure ripetute per soggetto a 0, 3 e 6 mesi; un rapporto di 0.5 delle varianze entro/tra-pazienti, con valori di varianza pari a 2.5/5.0% (scenario A) o 3.0/6.0% (scenario B); un livello di significatività del 5% per un test bilaterale. Le numerosità per gruppo necessarie per avere una potenza dell'80% sono pari a 16 e 23 pazienti per gli scenari A e B, rispettivamente. Tali numerosità, ricavate sotto assunti non particolarmente esigenti per entità di regressione sul tempo e di divergenza tra gruppi, sono confrontabili con le numerosità disponibili nell'ambito del presente studio, che si auspica possa quindi avere dimensioni idonee ad evidenziare pattern di possibile interesse clinico e biologico.

CONCLUSIONI

In considerazione di quanto sopra esposto e fermo restando l'obiettivo di individuare il miglior trattamento per immunomodulare la risposta anti-melanoma, si chiede la possibilità di considerare questa definitiva modifica al disegno dello studio al fine di poter raccogliere dati consistenti e significativi sul ruolo immunomodulatorio dei PPI a confronto con quello di altre terapie clinicamente efficaci nei pazienti con melanoma. Previa autorizzazione allo svolgimento della proposta modificata, per la realizzazione della stessa, si renderà necessaria la proroga di un anno alla scadenza prevista (30/11/2014).



Firmato:

IL RESPONSABILE DI PROGETTO

Dott. Mario Santinami

Struttura Complessa di Chirurgia Generale Indirizzo Oncologico 4
(Melanomi e Sarcomi)

Bibliografia

1. Jensen TO, Schmidt H, Møller HJ, Høyer M, Maniecki MB, Sjoegren P, Christensen IJ, Steiniche T. Macrophage markers in serum and tumor have prognostic impact in American Joint Committee on Cancer stage I/II melanoma. J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3330-7.
2. Weide B, Zelba H, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, Di Giacomo AM, Maio M, Aarntzen EH, de Vries IJ, Sucker A, Schadendorf D, Büttner P, Garbe C, Pawelec G. Functional T cells targeting NY-ESO-1 or Melan-A are predictive for survival of patients with distant melanoma metastasis. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1835-41.
3. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, Saw RP, Thompson JF. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2678-83.
4. Homet B, Ribas A. New drug targets in metastatic melanoma. J Pathol. 2014 Jan;232(2):134-41.
5. Sznol M. Advances in the treatment of metastatic melanoma: new immunomodulatory agents. Semin Oncol. 2012 Apr;39(2):192-203.
6. Ngiow SF, Knight DA, Ribas A, McArthur GA, Smyth MJ. BRAF-targeted therapy and immune responses to melanoma. Oncoimmunology. 2013 Jun 1;2(6):e24462.

N° pagine totali scheda M1:6

VISTO SI APPROVA PER L'INVIO AL MINISTERO DELLA SALUTE:
IL DIRETTORE SCIENTIFICO/IL PRINCIPAL INVESTIGATOR

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Dr. Marco A. Pierotti