

## **CLINICAL TRIAL RESEARCH GROUP (GRUPPO DI RICERCA SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE)**

### **Responsabile Scientifico/Coordinatore:**

Ciro Gallo (Professore Ordinario - Statistica Medica - MED/01)

### **Componenti del gruppo:**

Giuseppe Signoriello (Professore Associato - Statistica Medica - MED/01)

Paolo Chiodini (Ricercatore - Statistica Medica - MED/01)

Simona Signoriello (Ricercatore - Statistica Medica - MED/01)

## **DESCRIZIONE SINTETICA DELLE LINEE DI RICERCA DEL GRUPPO**

Il gruppo di ricerca sulle sperimentazioni cliniche prevede due linee di ricerca:

### **1) Disegno, conduzione e analisi di sperimentazioni cliniche**

La linea di ricerca ha come scopo il disegno, la conduzione e l'analisi di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate. Il gruppo di ricerca ha sviluppato negli anni una vasta rete di collaborazioni nazionali ed internazionali ed ha partecipato a numerosi trial clinici per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti. L'ambito di applicazione principale riguarda il trattamento di pazienti oncologici con studi nelle diverse fasi della sperimentazione clinica. Il gruppo di ricerca interviene attivamente in tutte le fasi dello studio, dal disegno fino alla interpretazione e presentazione dei risultati, e nello sviluppo di metodi originali per la ricerca sperimentale clinica.

### **2) Disegno e conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi di sperimentazioni cliniche**

La linea di ricerca ha come scopo la revisione e la sintesi dei risultati delle prove di efficacia derivanti da sperimentazioni cliniche. I principali ambiti di applicazione sono l'endocrinologia e l'oncologia. Una particolare attenzione è stata rivolta all'applicazione della metodologia statistica nella conduzione delle meta-analisi. In particolare sono state applicate tecniche per l'analisi di meta-analisi con dati aggregati ed individuali, approcci statistici per la valutazione e quantificazione dell'eterogeneità dei risultati dei singoli studi, valutazione del publication bias e valutazione della qualità degli studi. Specifica attenzione è stata rivolta all'analisi statistica dei possibili determinanti dell'eterogeneità che comprende analisi dei sottogruppi e approcci di meta-regressione.

## **ATTIVITÀ NEL TRIENNIO 2011-2013**

### **a) Interazione con altri gruppi di ricerca dell'Ateneo:**

L'attività del gruppo di ricerca è prevalentemente di tipo collaborativo, con centri di ricerca sperimentale clinica nazionali (oltre 150 in tutta Italia) e internazionali (Canada per il carcinoma polmonare, Francia, Germania, Spagna, Grecia, Portogallo per i tumori della sfera genitale femminile). E' frequente quindi l'interazione con altri gruppi di ricerca dell'Ateneo (Oncologia, Nefrologia, Endocrinologia, Medicina interna, Odontoiatria, ...), anche se variabile in funzione degli specifici progetti. E' inoltre costante l'attività di consulenza metodologica e statistica con i colleghi della Scuola di Medicina.

### **b) Partecipazione a progetti di ricerca**

- 1) A phase III study comparing anastrozole, letrozole and exemestase, upfront (for 5 years) or sequentially (for 3 years after 2 years of tamoxifen), as adjuvant treatment of postmenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer" (studio FATA, finanziato da AIFA)
- 2) Chemioterapia adiuvante del carcinoma mammario in pazienti anziane: docetaxel settimanale verso CMF. Studio di fase III (studio ELDA)

- 3) Studio randomizzato di fase III sugli effetti ossei della terapia adiuvante del carcinoma mammario con tamoxifen, letrozolo e letrozolo + acido zoledronico (studio HOBOE)
- 4) Randomised, open-label clinical trial on the efficacy of colistine plus rifampicin treatment versus colistine alone for severe infections by multidrug resistant acinetobacter Baumannii (finanziato da AIFA)
- 5) The MILES-3 randomized phase III study assessing the efficacy of cisplatin combined with gemcitabine as first-line therapy of elderly patients with advanced non small cell lung cancer (finanziato da AIFA)
- 6) A factorial study testing the efficacy of the addition of cisplatin to pemetrexed or gemcitabine in elderly patients with non squamous advanced, metastatic or recurrent NSCLC (the MILES-4 study)
- 7) Carboplatin Plus Paclitaxel Versus Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin As First-Line Treatment for Patients With Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial
- 8) A randomized multicentre phase III study comparing weekly versus every-3-week carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer: MITO-7 (Multicentre Italian Trials in Ovarian cancer) – ENGOT-ov-10 (European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups) - GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) trial. (MITO 7)
- 9) A phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval in patients with ovarian cancer recurring between 6 and 12 months after previous platinum based chemotherapy (MITO 16)
- 10) Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon in advanced malignant melanoma
- 11) Effect of Very Low Protein Diet Supplemented with Ketoanalogs (sVLPD) on Renal Death in Chronic Kidney Disease stage 4-5 (the ERIKA Study)

**c) Prodotti:**

1. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(3):349-58.
2. Schiavetta A, Maione C, Botti C, Marino G, Lillo S, Garrone A, Lanza L, Pagliari S, Silvestroni A, Signoriello G, Sica V, Cobellis G. A phase II trial of autologous transplantation of bone marrow stem cells for critical limb ischemia: results of the Naples and Pietra Ligure Evaluation of Stem Cells study. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Jul;1(7):572-8.
3. Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G, Coppola L, Ferrara N, Signoriello G, Giordano M. Long term effects of low protein diet on depressive symptoms and quality of life in elderly Type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol*. 2012 Aug;78(2):122-8.
4. Lastoria S, Piccirillo MC, Caracò C, Nasti G, Aloj L, Arrichiello C, de Lutio di Castelguidone E, Tatangelo F, Ottaiano A, Iaffaioli RV, Izzo F, Romano G, Giordano P, Signoriello S, Gallo C, Perrone F. Early PET/CT scan is more effective than RECIST in predicting outcome of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with preoperative chemotherapy plus bevacizumab. *J Nucl Med*. 2013 Dec;54(12):2062-9.
5. Di Maio M, Leighl NB, Gallo C, Feld R, Ciardiello F, Butts C, Maione P, Gebbia V, Morgillo F, Wierzbicki R, Favaretto A, Alam Y, Cinieri S, Siena S, Bianco R, Riccardi F, Spatafora M, Ravaioli A, Felletti R, Fregoni V, Genestreti G, Rossi A, Mancuso G, Fasano M, Morabito A, Tsao MS, Signoriello S, Perrone F, Gridelli C; TORCH Investigators. Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Dec;7(12):1830-44.

6. Nuzzo F, Gallo C, Lastoria S, Di Maio M, Piccirillo MC, Gravina A, Landi G, Rossi E, Pacilio C, Labonia V, Di Rella F, Bartiromo A, Buonfanti G, De Feo G, Esposito G, D'Aniello R, Maiolino P, Signoriello S, De Maio E, Tinessa V, Colantuoni G, De Laurentiis M, D'Aiuto M, Di Bonito M, Botti G, Giordano P, Daniele G, Morabito A, Normanno N, de Matteis A, Perrone F. Bone effect of adjuvant tamoxifen, letrozole or letrozole plus zoledronic acid in early-stage breast cancer: the randomized phase 3 HOBEO study. *Ann Oncol.* 2012 Aug;23(8):2027-33.
7. Di Maio M, Signoriello S, Morabito A, Rossi A, Maione P, Piantedosi F, Bilancia D, Cigolari S, Barbera S, Gebbia V, Daniele B, Robbiati SF, Illiano A, Ceribelli A, Carrozza F, Favaretto A, Piazza E, Piccirillo MC, Daniele G, Giordano P, Costanzo R, Sandomenico C, Rocco G, Gallo C, Perrone F, Gridelli C. Prognostic impact of education level of patients with advanced non-small cell lung cancer enrolled in clinical trials. *Lung Cancer.* 2012 Jun;76(3):457-64.
8. Gridelli C, Gallo C, Morabito A, Iaffaioli RV, Favaretto A, Isa L, Barbera S, Gamucci T, Ceribelli A, Filipazzi V, Maione P, Rossi A, Barletta E, Signoriello S, De Maio E, Piccirillo MC, Di Maio M, Rocco G, Vecchione A, Perrone F; G-STEP Investigators. Phase I-II trial of gemcitabine-based first-line chemotherapies for small cell lung cancer in elderly patients with performance status 0-2: the G-STEP trial. *J Thorac Oncol.* 2012 Jan;7(1):233-42.
9. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzbiicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R, Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):3002-11.
10. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, Gebbia V, Musso P, Frigerio L, Del Medico P, Lombardi AV, Febbraro A, Scollo P, Ferro A, Tambari S, Brandes A, Ravaoli A, Valerio MR, Aitini E, Natale D, Scaltriti L, Greggi S, Pisano C, Lorusso D, Salutati V, Legge F, Di Maio M, Morabito A, Gallo C, Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3628-35.
11. Gallo C, Perrone F. Assessing clinical efficacy of drugs in cancer patients: are we on the right track? *Clin. Invest.* (2011) 1(5), 611–614.
12. Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M, Tassinario S, Bellizzi V, Conte G. Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May;26(5):1575-83.
13. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Petrizzo M, Improta MR, Giugliano D. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2698-705.
14. Hotta K, Suzuki E, Di Maio M, Chiodini P, Fujiwara Y, Takigawa N, Ichihara E, Reck M, Manegold C, Pilz L, Hisamoto-Sato A, Tabata M, Tanimoto M, Shepherd FA, Kiura K. Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;79(1):20-6
15. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, Früh M, Qian W, Tamura T, Samantas E, Shibata T, Perrone F, Gallo C, Gridelli C, Martelli O, Lee SM. Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol.* *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692-8.
16. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with 8 classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of

218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(3):228-33.

17. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Relationship of baseline HbA1c, HbA1c change and HbA1c target of < 7% with insulin analogues in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2011;65(5):602-12.
18. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Giugliano D. Insulin analogs and glycosylated hemoglobin target of less than 7% in type 2 diabetes: a systematic review of randomized trials. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011;9(3):167-76.
19. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2011;34(2):510-7.
20. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):1-10.

### **Collaborazioni scientifiche con Università ed Enti sia nazionali che internazionali**

L'attività del gruppo di ricerca è prevalentemente di tipo collaborativo, con centri di ricerca sperimentale clinica nazionali (oltre 150 in tutta Italia) e internazionali (Canada per il carcinoma polmonare, Francia, Germania, Spagna, Grecia, Portogallo per i tumori della sfera genitale femminile). Si riportano di seguito alcuni rapporti di collaborazione particolarmente rilevanti con Istituzioni italiane e straniere:

- 1) Istituto Nazionale Tumori di Napoli
- 2) Università degli Studi di Napoli – Federico II
- 3) AO Moscati – Avellino
- 4) National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group
- 5) Gruppo italiano Mammella (GIM)
- 6) Gruppo MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer)
- 7) Gruppo ENGOT (European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups)
- 8) Gruppo GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup)

### **Categorie ISI-WEB di riferimento**

STATISTICS & PROBABILITY

### **Settori Scientifico-Disciplinari di riferimento**

Statistica Medica (MED/01)

### **Settore ERC**

LS2\_12 Biostatistics