



**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**  
**AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI SASSARI**



Via Coppino, 26 - 07100 SASSARI – C.F. - P. IVA 02268260904

**DELIBERAZIONE N. 103 DEL 02/03/2017**

**Oggetto:** Studio osservazionale retrospettivo di valutazione dell'impiego di chemioterapia metronomica in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2-negativo. Studio VICTOR-6.

<b>Struttura Proponente</b> Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione	<b>Conto di Costo</b>
<b>Direttore della Struttura Proponente</b> Dott.ssa Chiara Seazzu	<b>Responsabile del Procedimento</b> Dott.ssa Chiara Seazzu

**Estensore:** Dott.ssa Alessandra Orsini

Il Responsabile della Struttura propone l'adozione del presente provvedimento, attestandone conformità alla norma, la corrispondenza del formato cartaceo al file inserito sul SISAR atti nonché l'utilità e l'opportunità per gli obiettivi aziendali e per l'interesse pubblico.

**Il Responsabile della Struttura: Dott.ssa Chiara Seazzu** Firma Chiara Seazzu

Il Responsabile della Struttura e il Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione del presente atto, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza. Dichiarano inoltre, di aver predisposto la dichiarazione di acquisto inderogabile, agli atti del Servizio.

Il presente provvedimento contiene dati sensibili Si  No

**Il Responsabile del procedimento: Dott.ssa Chiara Seazzu**  
Data 23-02-2017 Firma Chiara Seazzu

**Il Responsabile della Struttura: Dott.ssa Chiara Seazzu**  
Data 23-02-2017 Firma Chiara Seazzu

Il Responsabile addetto al controllo di budget con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso

È  NON È (le motivazioni sono allegate alla presente)  
coerente con le proiezioni economiche comunicate alla Direzione Strategica.  
Spesa prevista \_\_\_\_\_ C.E. n. \_\_\_\_\_

**Il Responsabile del Controllo di Gestione: Dott.ssa Sara Sanna**  
Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Il Responsabile del Bilancio con la sottoscrizione del presente atto attesta la copertura economico/finanziaria della spesa di cui al presente.

**Il Responsabile del Bilancio: Dott.ssa Rosa Maria Bellu**  
Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Il Responsabile del Bilancio attesta altresì che, la spesa non contrasta gli obiettivi Regionali di contenimento della spesa sanitaria e di rientro dal disavanzo (nota RAS Prot. 4801 del 29.12.2016).

**Il Responsabile del Bilancio: Dott.ssa Rosa Maria Bellu**  
Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

**Parere del Direttore Amministrativo: Dott. Lorenzo Pescini (Delibera del Direttore Generale, n. 378 del 02.11.2016)**

Favorevole  Non Favorevole  (con motivazioni allegate al presente atto)  
Data 1/3/17 Firma Lorenzo Pescini

**Parere del Direttore Sanitario: Dott. Nicolò Orrù (Delibera del Direttore Generale, n. 393 del 14.11.2016)**

Favorevole  Non Favorevole  (con motivazioni allegate al presente atto)  
Data 01-03-2017 Firma Nicolò Orrù

La presente Deliberazione si compone di n.-10-pagine, di cui n.-7-pagine di allegati, che ne formano parte integrante e sostanziale

**IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO**  
*(Dott.ssa Chiara Seazzu)*

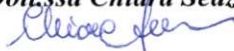
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992: “Riordino della disciplina in materia sanitaria” e s.m.i;
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 517 del 21.12.1999: “Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed Università, a norma dell’art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419”;
- VISTO** il Protocollo d’Intesa sottoscritto in data 11.10.2004 dalla Regione Sardegna e dalle Università degli Studi di Cagliari e di Sassari;
- PRESO ATTO** che la ASST Monza, Ospedale San Gerardo, con nota in atti prot. n° 22728/2016, ha presentato all’Azienda la richiesta per l’effettuazione dello studio dal titolo: “Studio osservazionale retrospettivo di valutazione dell’impiego di chemioterapia metronomica in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2-negativo. Studio VICTOR-6”;
- CONSIDERATO** che il Comitato Etico della ex Asl n°1 di Sassari oggi ATS-ASSL di Sassari, con decisione assunta con verbale n°2414/2016 CE ha espresso il proprio parere etico favorevole in merito allo Studio suindicato;
- ATTESO CHE** il Centro assicura di possedere la preparazione, le attrezzature ed il personale necessari per l’esecuzione dello Studio garantendo, altresì, l’osservanza del protocollo in questione da parte del personale coinvolto;
- DATO ATTO** che lo Sperimentatore principale aziendale dello Studio sopra specificato, si individua nella persona del Dott. Carlo Putzu, Dirigente Medico presso la Struttura di Oncologia dell’Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari;
- RILEVATO CHE** lo Studio cui trattasi non determina alcun costo per l’Azienda;
- ACCERTATO** che lo studio sarà condotto nel rispetto della vigente normativa in materia, in particolar modo delle norme di ICH-GCP recepite con DM Ministero della Sanità del 15.07.1997, s.m.i., secondo il Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, altresì ai sensi del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, del D.Lgs n. 200 del 6/11/2007 e sarà svolto secondo i criteri e le modalità descritte nel Protocollo di Sperimentazione esaminato e valutato con esito positivo dal Comitato Etico competente;

**PROPONE**

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente:

- 1- Di autorizzare lo svolgimento dello Studio sopraccitato, secondo il protocollo allegato alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale, presso la Struttura di Oncologia dell’ Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Dott. Carlo Putzu;
- 2- Di incaricare i servizi competenti della formalizzazione della convenzione e dei conseguenti adempimenti.

**IL RESPONSABILE DEL SERVIZIO**  
*(Dott.ssa Chiara Seazzu)*





**IL DIRETTORE GENERALE**

*Dott. Antonio D'Urso*

**Nominato con Decreto del Presidente della Regione Sardegna n. 57 del 03.10.2016**

L'anno duemiladiciassette, il giorno UNO del mese di MARZO, in Sassari, nella sede legale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria.

**PRESO ATTO** della proposta di Deliberazione avente per oggetto: Studio osservazionale retrospettivo di valutazione dell'impiego di chemioterapia metronomica in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2-negativo. Studio VICTOR-6.

**DATO ATTO** che il Direttore Amministrativo e il Direttore Sanitario hanno espresso parere favorevole;

**DELIBERA**

*Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente*

Di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- 1- Di autorizzare lo svolgimento dello Studio sopraccitato, secondo il protocollo allegato alla presente delibera per costituirne parte integrante e sostanziale, presso la Struttura di Oncologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, sotto la responsabilità del Dott. Carlo Putzu;
- 2- Di incaricare i servizi competenti della formalizzazione della convenzione e dei conseguenti adempimenti.

**IL DIRETTORE GENERALE**

(Dott. Antonio D'Urso)

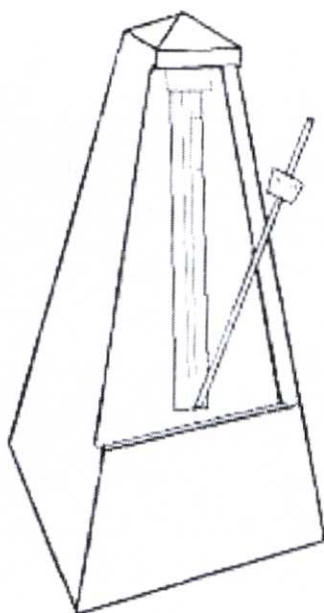
*Antonio D'Urso 11/3/2017*

*La presente Deliberazione è in pubblicazione all'Albo Pretorio elettronico del sito dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari dal 01.03.2017 per la durata di quindici giorni*

Il Responsabile del Servizio Affari Generali, Legali, Comunicazione e Formazione

(Dott.ssa Chiara Seazzu)

*Chiara Seazzu*



**Studio osservazionale, retrospettivo di valutazione dell'impiego di chemioterapia metronomica in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2-negativo.**

**Studio VICTOR-6**

**SPONSOR:**

**Ospedale San Gerardo-ASST Monza**

**PI:**

**D.ssa Marina E Cazzaniga, Prof. Paolo Marchetti**

**STUDY COORDINATOR**

**D.ssa Stefania Pedroli**

## **RAZIONALE**

Negli ultimi 15 anni, la chemioterapia metronomica, intesa come somministrazione a intervalli regolari, spesso giornalieri, con utilizzo di dosi molto inferiori rispetto alle dosi standard, ha dimostrato di essere in grado di indurre un significativo beneficio clinico nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato. L'utilizzo della schedula metronomica ha evidenziato inoltre una bassa incidenza di effetti collaterali in confronto alla chemioterapia a dosi e schedule standard.

Con l'impiego della chemioterapia metronomica, sono stati osservati interessanti tassi di risposte cliniche, anche in pazienti precedentemente trattate con diversi schemi di chemioterapia standard (1). Anche in setting di malattia molto particolari, quale quello neoadiuvante, l'aggiunta di protocolli che utilizzano la chemioterapia metronomica a quelli standard, ha dimostrato di indurre un miglioramento del tasso di risposte patologiche complete (2).

Il basso impatto economico delle schedule metronomiche rappresenta inoltre un'importante opportunità di utilizzo, specialmente nei Paesi in via di sviluppo, e un'importante sfida scientifica e sociale per i prossimi anni (3).

Negli ultimi decenni, diversi farmaci, quali Ciclofosfamide (CTX), Metotrexate (MTX), Vinorelbina (VNR) e Capecitabina (CAPE), sono stati utilizzati, da soli o in associazione, quale terapia medica nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico, prevalentemente HER2-negativo (4-5).

In assenza di trials clinici randomizzati, al momento esistono in letteratura molte esperienze cliniche, prevalentemente di Fase II, con i farmaci sopra citati.

Scopo del presente studio è quindi descrivere, in una coorte retrospettiva di pazienti affette da carcinoma metastatico, l'impiego della chemioterapia metronomica al fine di raccogliere dati circa la tipologia di farmaci utilizzati, l'efficacia clinica e la relativa tossicità. Lo studio si propone inoltre di descrivere l'andamento temporale di utilizzo delle varie categorie di chemioterapia metronomica

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **PRIMARIO**

Descrivere la distribuzione temporale (2011-2015) e geografica (Nord – Centro – Sud e Isole) dell'utilizzo della chemioterapia metronomica, nonché le caratteristiche e la prognosi delle pazienti che hanno ricevuto tale tipo di chemioterapia in una qualsiasi linea di trattamento per la malattia metastatica HER2-negativa.

**In particolare si cercherà di correlare le caratteristiche relative a pazienti, stadio di malattia e terapia ai seguenti outcome:**



1. Risposta tumorale (RR%)
2. Beneficio clinico, definito come la somma delle percentuali di pazienti in risposta o stabilità di malattia mantenuta per un periodo  $\geq 24$  settimane
3. Sopravvivenza libera da progressione (PFS)
4. Sopravvivenza globale (OS)
5. Time to Treatment Change, definito come l'intervallo di tempo che intercorre fra l'inizio della terapia metronomica e il passaggio a una terapia successiva o alla terapia di supporto.
6. Tossicità.

Ognuna di queste variabili sarà analizzata nella popolazione generale, indipendentemente dal tipo di chemioterapia metronomica eseguita, per gruppo di terapia, come di seguito descritto:

- Ciclofosfamide (CTX), Metotrexate (MTX), in monoterapia o in combinazione
- Vinorelbina (VNR) in monoterapia
- Vinorelbina (VNR) in associazione a Capecitabina (CAPE)
- VNR in associazione a qualsiasi altro farmaco, eccetto CAPE
- Capecitabina (CAPE) in monoterapia
- CAPE in associazione a qualsiasi altro farmaco, eccetto VNR

e per distribuzione temporale e geografica.

### **DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio osservazionale multicentrico, retrospettivo, di coorte, su farmaco. Verranno raccolti i dati relativi alle pazienti affette da carcinoma metastatico HER2-negativo, trattate con chemioterapia metronomica tra gennaio 2011 e dicembre 2015.

### **CRITERI DI SELEZIONE DELLE PAZIENTI**

#### **INCLUSIONE**

Per lo studio verranno raccolti i dati delle pazienti consecutive trattate nei diversi Centri partecipanti che possiedono i seguenti criteri:

- tumore mammario metastatico o localmente avanzato HER2-
- trattate con una delle seguenti schedule di chemioterapia metronomica nel periodo di tempo compreso fra gennaio 2011 e dicembre 2015:
  - CTX  $\pm$  MTX (schema CM o solo CTX o solo MTX)
  - VNR

- VNR + CAPE
- VNR in associazione a qualsiasi altro farmaco, eccetto CAPE
- CAPE
- CAPE in associazione a qualsiasi altro farmaco, eccetto VNR
  
- disponibilità di tutte le informazioni richieste dallo studio, in particolare:
  - istologia
  - stato dei recettori ormonali
  - stato di HER2
  - data e sede della prima recidiva
  - tipo di trattamento medico ricevuto per la prima recidiva (chemio- o ormonoterapia)
  - numero di linee di terapia ricevute prima della chemioterapia metronomica (N. globale di linee di chemioterapia vs N. globale di linee di terapia ormonale)
  - tipo di terapia ricevuta prima dell'inizio della chemioterapia metronomica
  - sedi delle metastasi all'inizio della chemioterapia metronomica
  - performance status all'inizio della chemioterapia metronomica
  - data di inizio e di fine della chemioterapia metronomica
  - tipo di risposta tumorale
  - beneficio clinico
  - tossicità: tipo e grado
  - motivo della sospensione della chemioterapia metronomica
  - data del decesso o dell'ultimo contatto
  - Post Progression Survival (PPS), alla chemioterapia metronomica

#### **ESCLUSIONE**

Saranno esclusi dal presente studio i dati delle pazienti con le seguenti caratteristiche:

- tumore mammario HER2+

#### **CONSIDERAZIONI STATISTICHE**

##### **DIMENSIONI DEL CAMPIONE**

La dimensione del campione è calcolata in modo da ottenere delle stime sufficientemente precise nella prevalenza annuale di pazienti a cui è stata somministrata la terapia metronomica. La proporzione di pazienti che hanno eseguito tale terapia rispetto al totale delle pazienti con carcinoma mammario metastatico con le stesse condizioni cliniche e nella stessa linea di

trattamento compatibile con quelle osservate nello stesso periodo nei centri partecipanti verrà stimata con i relativi limiti di confidenza al 95%. Lo studio è puramente osservazionale e si propone di raccogliere, per ogni macroregione, 380 pazienti con carcinoma mammario metastatico. I dati delle pazienti con carcinoma mammario trattate con terapia metronomica verranno poi analizzate per gli altri obiettivi dello studio.

### **METODI STATISTICI**

I dati demografici, le caratteristiche basali (comprese le caratteristiche del tumore) e le informazioni sul trattamento saranno riassunte in modo descrittivo.

Le variabili categoriche saranno presentate sotto forma di frequenze e percentuali, mentre le variabili continue mediante media, deviazione standard e valore minimo e massimo.

Le analisi delle variazioni temporali di utilizzo della terapia metronomica verranno eseguite utilizzando modelli di regressione .

Per l'analisi di associazione con outcome clinici di tempo all'evento, si userà un modello di rischio proporzionale con metodo di selezione *stepwise*. Si userà un valore soglia del 5% per includere nel modello le variabili predittive.

### **RACCOLTA E GESTIONE DEI DATI**

I dati richiesti dallo studio saranno riportati su cartella elettronica informatizzata (e-CRF). I dati delle pazienti raccolti nelle e-CRF durante lo studio saranno documentati in modo anonimo e il paziente potrà essere individuato solo da un codice identificativo. Gli sperimentatori avranno l'obbligo di verificare che tutte le informazioni richieste dal protocollo vengano riportate correttamente nella e-CRF. Per maggiori dettagli sui dati richiesti far riferimento alla CRF cartacea (documento a se stante). La e-CRF dovrà essere compilata dagli Sperimentatori autorizzati, e/o dagli Study Coordinator. Sarà responsabilità dello Sperimentatore principale controllare la veridicità e la correttezza delle informazioni riportate nella e-CRF inviate al supporto statistico. Il supporto statistico verificherà la consistenza dei dati inseriti in e-CRF e invierà eventuali "queries" nei casi in cui i dati non siano riportati correttamente. Alle "queries" ricevute, lo Sperimentatore dovrà rispondere prontamente attraverso le e-CRF. Durante l'esecuzione dello studio una persona autorizzata dal promotore monitorerà il centro sperimentatore per verificare la completezza dei dati dei pazienti, l'accuratezza della compilazione delle e-CRF, l'adesione a quanto previsto dal protocollo e dalle norme di GCP.



## **PRIVACY**

I dati raccolti saranno mantenuti strettamente confidenziali e trattati in accordo al D.Lgs. n. 196 del 2003 e Linee guida del Garante della Privacy pubblicate (GU N. 72 del 26 Marzo 2012) con particolare riferimento ai profili relativi alle modalità di trattamento dei dati, ai requisiti dei dati, alla notificazione, alla designazione di Incaricati e Responsabili, alla custodia e sicurezza delle informazioni. Tutte le misure di sicurezza sia tecniche che organizzative imposte dalle norme applicabili e linee guida, saranno applicate per proteggere i dati raccolti nell'esecuzione dello Studio contro ogni accidentale o illegittima distruzione o accidentale perdita e danno, alterazione, divulgazione o accesso non autorizzati e contro tutte le altre illegittime e non autorizzate forme di trattamento. I dati saranno raccolti ed elaborati in forma anonima.

## **ASPETTI ETICI**

Lo studio sarà condotto in conformità alle revisioni correnti della Dichiarazione di Helsinki (Fortaleza, Brasile, 2013) e dalla normativa vigente in materia di Studi Osservazionali.

Gli sperimentatori devono assicurare che i soggetti siano chiaramente ed inequivocabilmente informati circa lo scopo e gli altri aspetti critici collegati alla partecipazione allo studio clinico al quale essi volontariamente intendono partecipare.

Un consenso informato accordato liberamente deve essere ottenuto da ciascun soggetto prima della partecipazione allo studio.

Nei casi in cui i soggetti risultino essere al momento dell'arruolamento nello studio deceduti o non contattabili, i dati saranno raccolti come da disposizione del Garante, GU N.72, del 26 Marzo 2012.

## **CONDUZIONE DELLO STUDIO**

Lo Studio sarà condotto nel più scrupoloso rispetto del Protocollo, visionato ed accettato dal Responsabile dello Studio presso ciascun Centro, approvato dal Comitato Etico di riferimento ed in conformità a tutte le normative nazionali applicabili agli studi osservazionali e ai principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica. Lo Studio sarà altresì condotto in conformità alle GCP ed in osservanza della Circolare Ministeriale n.6 del 02/09/2002, della Determinazione AIFA del 20/03/2008, delle procedure descritte nel protocollo e nei documenti specifici dello Studio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Nov;12(11):631-44
2. Masuda N *et al* (2014) A phase II study of metronomic paclitaxel/cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/ HER2-negative primary breast cancer *Cancer Chemother Pharmacol* 74(2) pp 229–38
3. André N (2013) Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *Lancet Oncol* 14(6) pp. e239–48
4. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F *et Al*. Efficacy and Safety of the All-Oral Schedule of Metronomic Vinorelbine and Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients: The Phase I-II VICTOR-1 Study. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:76979
5. Cazzaniga ME, Camerini A, Addeo R *et Al*. Metronomic oral vinorelbine in advanced breast cancer and non-small-cell lung cancer: current status and future development. *Future Oncol*. 2015 Nov 19