**Titolo del progetto: Adaptive designs for modern medical experimentation**

**Descrizione degli obiettivi e del carattere di originalità e innovatività della proposta progettuale** (massimo 5.000 caratteri)

Tradizionalmente, gli studi clinici vengono progettati con l’obbiettivo di testare un nuovo trattamento su un campione di pazienti, assumendo che il suo effetto sia omogeneo per tutti i soggetti coinvolti nello studio. Tuttavia, in molti casi, l'effetto di un trattamento può differire in determinati sottogruppi di pazienti (ad esempio, gli agenti anticancro sono terapie a bersaglio molecolare, per cui solo alcuni pazienti ne beneficiano, Freidlin and Korn, 2014). Uno degli ostacoli principali nel processo di sviluppo dei farmaci è l'alta percentuale di fallimento degli studi clinici (Harrer e al. 2019) causata in particolare dalla selezione subottimale della coorte di pazienti e dalle tecniche di reclutamento, che non riescono a coinvolgere i pazienti più adatti.

I recenti progressi nelle scienze biomediche stanno rendendo possibile lo sviluppo di nuove terapie personalizzate, basate sulle specifiche caratteristiche dei pazienti. Gli scenari sperimentali associati all’idea di una “medicina personalizzata” sono molto complessi non solo da un punto di vista clinico, etico, logistico e regolatorio, ma anche per quanto riguarda l’analisi statistica e la pianificazione del disegno sperimentale (Simon 2015). Le cause della complessità nella scelta del disegno ottimo derivano dal fatto che queste nuove strategie sperimentali dipendono da un elevato numero fattori e di parametri che sono incogniti nella fase di pianificazione. Inoltre, è essenziale che l’allocazione dei pazienti ai trattamenti sia randomizzata, per garantire imparzialità e comparabilità dei risultati e controllare i fattori di confondimento.

Questi problemi mettono in evidenza l'importanza dello sviluppo e del perfezionamento di nuove metodologie statistiche che assicurino che gli studi possano offrire il trattamento adeguato ad ogni paziente in modo più efficiente, senza compromettere l'integrità complessiva del processo di valutazione delle terapie sperimentali. Vari approcci per la medicina personalizzata sono stati proposti in letteratura. Gli Adaptive Enrichment (AE) designs sono stati introdotti con l’obiettivo di identificare specifiche sottopopolazioni di pazienti che, sulla base di uno o più biomarcatori, risultano beneficiare maggiormente del trattamento in esame. Dopo una prima fase in cui i pazienti vengono reclutati dall'intera popolazione eleggibile, gli AE prevedono una o più analisi intermedie in cui, sulla base delle informazioni raccolte nel corso del trial, il criterio di arruolamento viene aggiornato in modo adattivo per identificare il sottogruppo desiderato (Simon e Simon, 2013). In presenza di scenari sperimentali ancora più complessi, ad esempio in caso di più trattamenti, l’obiettivo diventa scoprire quale sottogruppo di pazienti beneficia di quale trattamento. A questo proposito stanno suscitando un grande interesse delle procedure innovative chiamate “master protocols”, che comprendono gli umbrella trial e i platform trials, per i quali risultati riguardanti l’aspetto della pianificazione sperimentale sono quasi inesistenti.

Data la dipendenza di queste nuove strategie sperimentali da molti parametri incogniti, il loro sviluppo deve essere accompagnato da specifiche procedure di randomizzazione. Pertanto, un altro step fondamentale per promuovere un’efficiente implementazione della medicina personalizzata risulta quello di approfondire e sviluppare nuovi disegni Covariate-Adjusted Response-Adaptive (CARA). In questa classe di procedure di randomizzazione sequenziale, la probabilità di assegnazione di un paziente ad un trattamento viene modificata sulla base dell’informazione collezionata fino a quel punto dello studio, cioè le allocazioni, le risposte e le covariate dei pazienti già allocati, tenendo anche conto dello specifico profilo del paziente attuale (Baldi Antognini & Giovagnoli, 2015; Baldi Antognini & Zagoraiou, 2012).

In questo contesto, lo scopo di questo progetto è quello di rendere efficienti queste nuove strategie sperimentali:

1. derivando disegni ottimi che tengano conto di aspetti sia etici che inferenziali;
2. sviluppando appropriate procedure CARA che permettano l’implementazione del disegno ottimo, preservando una componente di randomizzazione e studiarne le proprietà.

**Illustrazione dell’impatto della ricerca, della sua fattibilità e implementazione** (massimo 5.000 caratteri)

La pianificazione ottimale degli esperimenti è uno strumento statistico essenziale che consente ai ricercatori di massimizzare l'informazione ottenuta dagli esperimenti per trarre conclusioni corrette e questo, associato alla flessibilità dell'adattamento sequenziale, permette di interrompere o modificare alcuni aspetti dell’esperimento in base all’informazione raccolta, garantendo risultati affidabili nel più breve tempo possibile senza compromettere l'integrità scientifica e portando spesso a vantaggi anche dal punto di vista economico. Gli aspetti etici positivi di questo approccio sono evidenti: sfruttando l’informazione raccolta durante il corso dello studio è possibile evitare di sottoporre inutilmente i pazienti a trattamenti inferiori o di cui non beneficiano e allo stesso tempo scoprire quale si rivela essere la terapia più efficace per tutti o alcuni pazienti.

Per ottenere un impatto significativo in termini di politiche sanitarie ed economiche, le metodologie sviluppate dovranno combinare la ricerca scientifica con l'interazione diretta con gli attori coinvolti nelle varie fasi dello sviluppo dei farmaci, tra cui medici, biologi, genetisti... Questo sarà possibile grazie alle collaborazioni preesistenti del principal e associated investigators e dei membri del progetto PRIN 2022 “Optimal and adaptive designs for modern medical experimentation”, che favoriranno lo scambio diretto tra i vari partecipanti coinvolti nella progettazione di uno studio clinico.

I risultati del progetto saranno diffusi attraverso la pubblicazione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali e con la partecipazione a conferenze internazionali.

L’implementazione della ricerca seguirà il seguente piano di attività:

1. Fase 1 (Mesi 1 – 2). I primi due mesi di attività dell’assegnista saranno dedicati ad una revisione della letteratura finalizzata alla comprensione della natura dei problemi teorici che motivano il progetto di ricerca. Particolare rilevanza sarà data all’approfondimento dei disegni CARA e AE ma anche ai “master protocols” (Platform, umbrella e basket trial). La revisione della letteratura riguarderà anche le relative tecniche inferenziali. La formazione si svolgerà presso il Dipartimento di Scienze Statistiche dell’Università di Bologna.
2. Fase 2 (Mesi 3 – 8). In questo periodo, l'obiettivo sarà produrre risultati generali relativi allo sviluppo di metodologie il più possibile flessibili per la pianificazione sperimentale considerando la presenza di biomarcatori e covariate, sia prognostiche che predittive tenendo anche conto dell’eventuale interazione tra il trattamento e le covariate al fine di identificare la sottopopolazione ottimale per la terapia sperimentale. Daremo particolare attenzione alla definizione dei valori soglia necessari nel caso di biomarcatori di natura continua, con l'obiettivo di ottimizzare la valutazione dell'effetto del trattamento al termine dello studio clinico. Gli avanzamenti metodologici partiranno da risultati recenti e si concentreranno sia sull'estensione di metodologie già esistenti nella letteratura che sulla creazione di nuovi disegni per la medicina personalizzata. I risultati ottenuti saranno utilizzati per preparare una prima bozza di articolo scientifico, con l'obiettivo aggiuntivo di diffondere i risultati della ricerca attraverso la partecipazione a conferenze internazionali.
3. Fase 3 (Mesi: 9 - 12). Questa fase vedrà l’assegnista dedicarsi allo sviluppo di nuove metodologie CARA da utilizzare per implementare le allocazioni derivate. Inoltre, in questa fase conclusiva, completato il lavoro svolto nelle fasi precedenti, finalizzando la stesura del primo articolo e iniziando a preparare un secondo articolo che discuterà i nuovi risultati ottenuti.

**Bibliografia**

* Baldi Antognini A., Giovagnoli, A. (2015) Adaptive Designs for Sequential Treatment Allocation. Chapman & Hall/CRC.
* Baldi Antognini A., Zagoraiou M. (2012) Multi-objective optimal designs in comparative clinical trials with covariates: the reinforced doubly-adaptive biased coin design. *Annals of Statistics,* 40, 1315-1345.
* Freidlin B, Korn EL (2014) Biomarker enrichment strategies: matching trial design to biomarker credentials. Nature Reviews Clinical Oncology 11(2):81–90.
* Harrer S., Shah P., Antony B., Hu J. (2019) *Artificial Intelligence for Clinical Trial Design*.TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, 40, 577-591.
* Simon N (2015) Adaptive enrichment designs: applications and challenges. *Clinical Investigation (London)* 5, 383–391.
* Simon N, Simon R (2013) Adaptive enrichment designs for clinical trials. *Biostatistics* 14, 613–625.