

Newsletter Studio Phyllos

N. 1 - Maggio 2020

Carissimi Colleghi,

*con questa prima newsletter annunciamo che è partito lo studio **PHYLOS Post Transplant High-Dose CYcLOphosphamide as GvHD Prophylaxis in Patients Receiving 1-Antigen/Allele HLA Mismatched (7/8 matched) Unrelated Hemopoietic Stem Cell Transplantation for Myeloid Malignancies***".

*Come sapete la pianificazione di questo studio interventistico, promosso e coordinato interamente dal GITMO, è stata lunga e complessa ed ha impegnato moltissime risorse umane, scientifiche ed economiche affinché lo studio possa essere condotto nel pieno rispetto delle GCP e della normativa vigente sulle sperimentazioni cliniche, ma ora siamo in corsa: **a dicembre abbiamo aperto il Centro coordinatore di Genova e da aprile abbiamo aperto n. 23 Centri** (su 33 in regola con le autorizzazioni etiche e aziendali) e sono stati **arruolati n. 6 pazienti**.*

*Ricordiamo che l'obiettivo primario dello studio è la riduzione della GvHD acuta dopo allo-HSCT da donatore non familiare, non HLA identico (7/8) in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (in RC) o mielodisplasia utilizzando le alti dosi di ciclofosfamide post trapianto come profilassi della GVHD. Il campione richiesto per verificare l'obiettivo è **n.78 pazienti**, idealmente tutti i pazienti MMUD 8con patologia mieloide) che giungeranno all'osservazione dei Centri aderenti, da registrare in due anni, ma l'andamento dell'arruolamento con i primi Centri aperti ci fa ben sperare di concludere lo studio con anticipo.*

La gestione dei dati in remoto, compiti delicati ed estremamente qualificanti, sono stati affidati (tramite apposita convenzione), al SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa, Clinical Trial Center dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, struttura specializzata e certificata, che ci garantisce qualità, affidabilità, indipendenza e sicurezza nella gestione dei dati dello studio. Gli aspetti organizzati, procedurali e Farmacovigilanza sono in carico al Trials Office che collabora con ogni Centro per qualsiasi aspetto.

*Come sapete era stato pianificato un **Investigator Meeting** a Milano, ma la pandemia Covid19 ha un po' scombussolato i piani di tanti di noi, per cui abbiamo dovuto annullare l'incontro, ma abbiamo deciso di pianificarne uno nuovo, **via web**. A breve riceverete un invito dalla segreteria GITMO che chiederà la vostra disponibilità a partecipare all'evento per **martedì 23 giugno alle ore 13.00**, per circa un'oretta e mezza. Durante l'incontro saranno presentati gli aspetti salienti del protocollo, del trattamento e le eCRF. Confidiamo nella massima partecipazione di tutti gli Sperimentatori, sarà possibile avere 2 rappresentanti per Centro, in quanto questo incontro di start-up, oltre a darci la possibilità di confrontarci sul progetto scientifico, **sarà un sostitutivo delle visite in loco di apertura Centro** (site initiation visit).*

Cogliamo infine l'occasione per ringraziare tutti i colleghi che hanno aderito al progetto e sottolineiamo che, a fronte di tanto impegno, è necessario che l'arruolamento sia puntuale da parte di tutti per il buon esito del progetto e per rispettare i tempi previsti dal protocollo.

Buon lavoro a tutti e a presto.

*Anna Maria Raiola
Principal Investigator*

*Massimo Martino
Responsabile Trials Office GITMO*

*Fabio Ciceri
Presidente GITMO*

Il Progetto Scientifico

<p>Piano di trattamento</p>	<p>Regime di Condizionamento:</p> <p>Busulfano iv 0,8 mg/kg per 4 volte/die con un infusione di 2 ore per 4 gg. consecutivi (16 dosi totali per un totale di 12,8 mg/Kg) dal giorno -6 al giorno - 3 prima del trapianto.</p> <p>Fludarabina iv 40 mg/m² al giorno per 4 gg. consecutivi dal giorno -6 al giorno - 3 prima del trapianto per una dose totale di 160 mg/m²</p> <p>Profilassi per la GvHD</p> <p>Ciclofosfamide: 50 mg/kg i.v. nei giorni +3 e +4 post trapianto (dose totale:100 mg/kg).</p> <p>Ciclosporina (CsA) o Tacrolimus (IV e poi per os) a partire dal giorno +5 post trapianto mantenendo adeguati livelli terapeutici almeno fino al giorno +100.</p> <p>Micofenolato 15mg/kg due volte al giorno dal giorno +5 al +35 post trapianto.</p>
<p>Monitoraggio della sicurezza dei pazienti</p>	<p>Il disegno dello studio prevede una valutazione <i>ad interim</i> dell'incidenza di GvHD dopo l'arruolamento dei primi 30 pazienti. Se si documenterà un elevato rischio relativo di sviluppare GvHD e/o TRM lo studio terminerà secondo <i>safety rules</i>. La valutazione sarà eseguita da un comitato medico indipendente non coinvolto direttamente nello studio.</p>
<p>Disegno Statistico</p>	<p>Popolazione in analisi</p> <p>La popolazione sarà valutata per <i>Intention to Treat</i> (ITT). Tutti i pazienti arruolati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio saranno inclusi nell'analisi ITT.</p> <p>Calcolo del campione</p> <p>Si tratta di una sperimentazione clinica di fase II ad un braccio basata sul disegno di "Fleming's single-stage". Il calcolo del campione richiesto è stato calcolato sulla base dell'incidenza di GvHD acuta riportato in letteratura. L'incidenza di riferimento della GvHD acuta (grado II-IV) post-trapianto da donatore non familiare non HLA identico (7/8 a livello allelico) è stata assunta pari al 50%. Si ipotizza di osservare una riduzione della GvHD acuta del 15% con questo protocollo. Settantotto (n.78) pazienti saranno arruolati per testare queste ipotesi con un livello di significatività dello 0,05 e una potenza dell'85% . Con il campione di pazienti previsti in questo studio, per utilizzare tale schema di profilassi in ulteriori e futuri studi i casi di GvHD acuta tollerati sono 31.</p>

Stato dell'arte

Centri partecipanti: n. 33

Centri Aperti: n. 23

Pazienti n. 6

CIC	Città	Centro	PI	Data Apertura	Pazienti
825	Alessandria	Ss. Antonio e Biagio e C. Arrigo	Zallio Francesco	07/04/20	1
788	Ancona	Ospedali Riuniti	Olivieri Attilio	07/04/20	
649	Bari	Policlinico di Bari	Carluccio Paola	07/04/20	
658	Bergamo	Papa Giovanni XXIII	Grassi Anna	07/04/20	
240	Bologna	Seragnoli Malpighi	Bonifazi Francesca	27/05/20	
299	Bolzano	Osp. Reg. G. Az. Centro Sud	Mosna Federico	05/12/19	2
141	Brescia	Spedali Civili	Morello Enrico	19/05/20	
811.1	Cagliari	CTMO PO Binaghi	Vacca Adriana	07/04/20	
305.2	Candiolo	FPO IRCCS Candiolo	Aglietta Massimo		
606	Cuneo	ASO S. Croce e Carle	Mordini Nicola		
217	Genova	Policlinico San Martino	Raiola Anna Maria	22/11/19	
502	Mestre	Ospedale dell'Angelo	Skert Cristina	07/04/20	
294	Milano	Niguarda	Grillo Giovanni	21/04/20	
265	Milano	Maggiore IRCCS- Università	Onida Francesco		
543	Modena	Università degli Studi	Narni Franco	19/05/20	
544	Monza	San Gerardo	Terruzzi Elisabetta	07/04/20	
766	Napoli	Federico II	Risitano Antonio		
305.3	Orbassano	S. Luigi Gonzaga	De Gobbi Marco	15/04/20	
245	Parma	A.O.U. di Parma	Prezioso Lucia		
286	Pavia	IRCCS Policlinico S. Matteo	Bernasconi Paolo	06/04/20	
163	Piacenza	Ospedale Civile	Vallisa Daniele	07/04/20	
795	Pisa	A.O.U. Pisana	Petrini Mario		
587	Reggio Calabria	Bianchi-Melacrino-Morelli	Massimo Martino	30/04/20	
287	Roma	AO S. Camillo Forlanini	Blandino Fortunato		
307	Roma	Policlinico Gemelli	Chiusolo Patrizia		
232	Roma	Policlinico Umberto I	Iori Anna Paola		
526	S. G. Rotondo	IRCCS Casa Sollievo Sofferenza	Carella Angelo Michele	12/05/20	
321	Siena	Policlinico Le Scotte	Bucalossi Alessandro	07/04/20	
332	Taranto	Moscato	Ingrosso Claudia		
231	Torino	A.O.U. Citta Salute e Scienza	Bruno Benedetto	09/04/20	1
652	Tricase	C. Panico	Pavone Vincenzo	16/04/20	1
705	Udine	S. Maria della Misericordia	Patriarca Francesca	01/05/20	1
797	Vicenza	San Bortolo	Borghero Carlo	07/04/20	

Gestione dati: facile e sicura

L'arruolamento dei pazienti e la raccolta dei dati sono centralizzati e si avvalgono del supporto del sistema informatizzato **Epiclinic** gestito dalla **SSD Epidemiologia Clinica e valutativa – CPO dell'A.U. Città della Salute e della Scienza** di Torino coordinata dal Dott. Giovannino Ciccone.

Per richiedere l'attivazione delle utenze:

inviare una richiesta via mail all'indirizzo **info@epiclin.it** e in cc **trialoffice@gitmo.it** con le seguenti informazioni:

- Nome e Cognome delle persone da attivare
- E-mail
- CIC di appartenenza e Città
- Ruolo nella ricerca

Si riceverà una mail con le proprie credenziali ed il link che porta alla piattaforma di raccolta dati di Epiclinic dove cliccando su **GITMO PHYLOS** si accederà all'area dello studio dove è possibile arruolare pazienti



Collaborazione con Trials Office GITMO e info generali



Qualora verificiate ritardi e difficoltà nell'iter autorizzativo e comunicazioni con i CE/Aziende Sanitarie vi chiediamo di collaborare con il Trials Office per risolvere le diverse esigenze locali sia con l'invio tempestivo della documentazione richiesta che con appositi solleciti alle Vostre Aziende in supporto a quelle del Trials Office.

Apertura Centri:

Ogni centro dovrà inviare al Trials Office GITMO seguenti documenti:

- Staff Delegation Log compilato
- CV di tutti gli sperimentatori indicati nello staff delegation log.
- Certificati di Buona Pratica Clinica (ICH_GCP validi) e IATA per Clinical Nurse (se disponibili)
- Range di laboratorio a firma del Responsabile del Laboratorio
- CV del Responsabile del Laboratorio
- Certificati di qualità dei Laboratori firmati, datati e validi
- Certificati di Qualità dei Centri Trapianto
- Pagina del protocollo firmata dal PI (Agreement)
- Eventuali informative modificati localmente su indicazione del CE
 - Foglio informativo e Consenso informato per il paziente,
 - Foglio informativo e Consenso informato per la riservatezza
 - Lettera per il Medico di Medicina Generale

Il centro viene aperto all'arruolamento pazienti tramite una comunicazione E-mail da parte del Trials Office previa conclusione iter autorizzativo:

- Parere Etico
- Delibera aziendale
- Contratto tra l'Azienda Sanitaria e GITMO

Contestualmente all'apertura sarà inviata la documentazione dello studio (protocollo, sinossi, informative generali e locali, Procedure dello studio, Log del TMF, schede farmaci). E' necessario prendere visione di tutto.

Al momento dell'apertura del centro vi sarà inviato con corriere un **Trials Master File** → vi dovrà essere archiviata tutta la documentazione locale dello studio.

Il Trials Office è a disposizione non esitate a contattarlo!

Contatti e Riferimenti

Aspetti Clinico-Scientifici

Principal Investigator Nazionale

Anna Maria Raiola
U.O. Ematologia Centro Trapianto Midollo
Policlinico San Martino
Genova
Tel. 010/5555662
E-mail: annamaria.raiola@hsanmartino.it

Aspetti Amministrativi – Procedurali – Organizzativi: GITMO Trials Office

Coordinator: Massimo Martino
E-mail: dr.massimomartino@gmail.com

Trials Office: Sonia Mammoliti
Tel. 010/5554423 Cell.339/1505498
E-mail: trialoffice@gitmo.it

Aspetti di Data Management Center and Quality Control

SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa Clinical Trial Center

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Gianni Ciccone
Tel: 011/6336857 E-mail: gianni.ciccone@cpo.it
Francesco Brunetti
SC Epidemiologia dei Tumori - CPO
Tel. 011/6336854
E-mail: francesco.brunetti@cpo.it

Promotore GITMO

Presidente

Fabio Ciceri
www.gitmo.it
Tel. 349/7889446
E-mail: segreteria.presidenza@gitmo.it

