

**SYNOPSIS**

<b>Titolo dello Studio</b>	<p><b>LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (AMBISOME®) 10 mg/kg once a week for 10 weeks as maintenance antifungal therapy for Proven/Probable Invasive Fungal Infection in hematologic patients with Acute Myeloid Leukaemia and/or in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant recipients.</b></p> <p><b>Anfotericina B liposomiale (Ambisome ®) 10 mg/kg una volta alla settimana per 10 settimane come terapia di mantenimento per infezioni fungine invasive certe/probabilili in pazienti ematologici con leucemia mieloide acuta e/o in pazienti con trapianto di cellule staminali allogeniche</b></p> <p>Subtitle: <i>AMBIHOW</i></p>
<b>Durata dello studio</b>	Dal terzo trimestre 2011 (primo paziente arruolato) al terzo trimestre 2013 (ultima visita dell'ultimo paziente)
<b>Obiettivi dello studio</b>	<p><u>Obiettivo principale:</u> L'obiettivo principale dello studio è di valutare l'efficacia di 10 somministrazioni di L-AMB 10 mg / kg una volta alla settimana come terapia di mantenimento antifungina dopo 14 giorni di terapia standard con L-AMB 3 mg / kg una volta al giorno nei pazienti ematologici in trattamento per leucemia mieloide acuta, riceventi trapianto allogenico con una diagnosi di IFI probabile / provata con risposta completa, parziale o stabilità di malattia, in termini di totale o parziale risposta a 10 settimane dall'inizio della terapia di mantenimento (cioè la durata del trattamento complessivo di 12 settimane) .</p> <p><u>Obiettivi secondari</u> Gli obiettivi secondari dello studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimare Fungal Free Survival (FFS) e Overall Survival (OS) a 10 e 22 settimane (cioè 12 e 24 settimane a partire dall'inizio del trattamento);</li> <li>• Stimare la proporzione di pazienti con eventi avversi a livello globale e per ogni evento avverso;</li> <li>• Calcolare la Daily Dose Dispensed (DDD) per L-AMB in questo regime terapeutico;</li> <li>• Calcolare la durata di permanenza in ospedale.</li> </ul>

<p><b>Disegno dello studio e metodi:</b></p>	<p>Studio a braccio singolo, doppio step tipo Gehan multicentrico in aperto di fase II.</p> <p><b>Nota:</b> Gli studi di fase II sono destinati essenzialmente a valutare se un nuovo trattamento è efficace tanto da poter essere successivamente valutato in uno studio più ampio di fase 3 e di ottenere un quadro più chiaro sugli effetti collaterali. Anche se è riconosciuto che un processo a due bracci sarebbe un disegno ideale, per motivi di fattibilità (in particolare: un numero di pazienti arruolati in un ragionevole lasso di tempo), la scelta è stata fatta per il disegno a singolo braccio.</p> <p>Il modello Gehan mira specificamente a ridurre la dimensione del campione necessaria nei processi in cui il tasso di successo è al di sotto degli standard richiesti. La prova è divisa in due fasi. La prima fase viene utilizzato un campione di piccole dimensioni, sufficiente per rifiutare qualsiasi trattamento che ovviamente non soddisfa lo standard di successo richiesto. La dimensione del campione nella fase 2 dipende dal tasso di successo nello stadio 1 (minore se il tasso di successo è elevato in fase 1). La decisione di accettare il trattamento per ulteriori studi e lo sviluppo è fatta alla fine della fase 2.</p> <p>E' utilizzato un solo tasso di successo: il tasso minimo di successo accettabile. <math>\alpha</math>, il potere, e questo tasso di successo sono tenute a calcolare le dimensioni del campione.</p> <p>Il principale vantaggio di utilizzare il modello Gehan è la breve fase 1, dove i trattamenti non conformi agli standard richiesti può essere respinto senza l'utilizzo eccessivo di risorse. Lo svantaggio è che la dimensione del campione totale richiesto non può essere determinata fino a quando si conclude la fase 1.</p> <p>Se sussistono i criteri di ammissibilità, il paziente sarà invitato ad aderire allo studio, sottoscrivendo il consenso scritto. Dopo di che, lui / lei avrà inizio la terapia di mantenimento come descritto di seguito: Dieci somministrazioni di amfotericina B liposomiale (AmBisome®) 10 mg / kg una volta alla settimana come terapia di mantenimento antifungina dopo 14 giorni di terapia standard con L-AMB 3 mg / kg una volta al giorno nei pazienti ematologici in trattamento per leucemia mieloide acuta, riceventi trapianto allogenico con una diagnosi di probabile / provata IA in accordo con i criteri EORTC, per una durata complessiva di 10 settimane di terapia di mantenimento (12 settimane la durata totale del trattamento)</p> <p>Il farmaco sarà somministrato una volta al giorno come infusione endovenosa di 2 ore. I pazienti saranno monitorati attentamente per effetti indesiderati durante la somministrazione di L-AMB. Frequenza e pressione arteriosa saranno controllate immediatamente prima, a 15 e 30 minuti, e alla fine dell'infusione. Tra l'infusione delle dosi, verranno registrati la temperatura e i parametri vitali ogni 6 ore durante le ore di veglia. I segni, i sintomi, ed eventuali effetti collaterali associati con l'infusione del farmaco o che si verificano in qualunque momento durante il periodo di studio saranno documentati e valutati per una relazione con il farmaco in studio.</p>
--	--

	<p>Gli esami di laboratorio utili alla valutazione della sicurezza verranno effettuati settimanalmente e l'ultimo giorno di somministrazione: emoglobina, ematocrito, conta totale e differenziale dei GB, conta piastrinica, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, azotemia e creatinina sierica, calcio, potassio, sodio, AST, ALT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale, magnesio, analisi delle urine completo.</p> <p>Le manifestazioni avverse più probabili o effetti collaterali previsti durante la somministrazione di L-AMB consistono di effetti collaterali peri-infusionali (febbre, brividi) oppure relativi a tossicità epatica o renale.</p> <p>La frequenza complessiva prevista di reazioni correlate al giorno 1 è di circa il 30%. La stessa frequenza è prevista per la nefrotossicità (creatinina sierica <math>\geq 1,5</math> mg / L) mentre la frequenza attesa di ipopotassemia grave (<math>&lt;2,5</math> milioni di litri / L) è <math>&lt;5\%</math>.</p> <p>Da un punto di vista clinico, gli eventi avversi e gli effetti collaterali saranno valutati settimanalmente al tempo di infusione. I pazienti saranno in grado di contattare il personale medico 24 ore al giorno sulla base di eventi avversi che si verificano in casa.</p> <p>In caso di gravi eventi avversi o probabilmente o sicuramente attribuibili a L-AMB, la somministrazione del farmaco sarà interrotta e il paziente sarà escluso dallo studio. Gli eventi avversi saranno gestiti secondo comune pratica clinica.</p> <p>Gli eventi avversi ed effetti collaterali saranno registrati in una sezione speciale sul modulo di raccolta dei dati e classificate secondo la classificazione WHO. Infine, gli eventi avversi sono segnalati come previsto dalla normativa vigente, utilizzando un apposito modulo, per la farmacovigilanza presso l'autorità sanitaria e corrispondente al gruppo di studio di coordinamento.</p> <p>I pazienti saranno forniti di una "carta di studio", compresi i nomi e i recapiti di almeno due persone responsabili dello studio presso il locale centro, perché possano essere contattati in qualsiasi momento per qualsiasi problema relativo allo studio.</p> <p>La definizione complessiva della risposta si basa su criteri clinici, radiologici e (dove disponibile) microbiologica. I criteri di risposta sarà in base alle definizioni già definito da Herbrecht et al.13. Risoluzione di tutti i segni e sintomi clinici e di oltre il 90% delle lesioni rilevate con radiologia saranno considerate come una risposta completa. Il miglioramento clinico e la risoluzione di oltre il 50% delle lesioni radiologiche sarà considerato come una risposta parziale. Una risposta stabile è definita come l'assenza di miglioramenti rispetto al basale o inferiore al 50% della radiologia. Fallimento terapeutico sarà definito come un peggioramento della malattia.</p> <p>Favorevole risposta saranno intese sia le risposte complete che parziali. Risposte immutate, fallimenti, e i casi non valutabili saranno considerati risposte sfavorevoli.</p> <p>I sopravvissuti saranno monitorati per 22 settimane a seguito</p>
--	--

	<p>sottoscrizione del consenso informato e 12 settimane dopo. La morte sarà considerato come un fallimento del trattamento fino a prova contraria nell'autopsia. La morte sarà classificata come: "IFI-correlate", "a causa della malattia di base", "altra infezione" "trauma / altro".</p>																						
<p><b>Numero di pazienti.</b></p>	<p><u>Calcolo della dimensione del campione</u>          Il calcolo è stato effettuato utilizzando il metodo Gehan. Con l'ipotesi di una risposta del 90% mantenuta per tutto il trattamento, durante la prima fase, saranno arruolati 22 pazienti. Al fine di identificare questa percentuale di risposta con potenza 90% e di errore alfa del 5%, la seconda fase richiederà ulteriori pazienti, come mostrato nella tabella.</p> <table border="1" data-bbox="671 1176 1289 1594"> <thead> <tr> <th>Numero di pazienti falliti allo stadio 1</th> <th>Numero pazienti necessari in stadio 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>20</td></tr> <tr><td>2</td><td>35</td></tr> <tr><td>3</td><td>47</td></tr> <tr><td>4</td><td>57</td></tr> <tr><td>5</td><td>65</td></tr> <tr><td>6</td><td>71</td></tr> <tr><td>7</td><td>75</td></tr> <tr><td>8</td><td>78</td></tr> <tr><td>9</td><td>78</td></tr> <tr><td>10</td><td>77</td></tr> </tbody> </table>	Numero di pazienti falliti allo stadio 1	Numero pazienti necessari in stadio 2	1	20	2	35	3	47	4	57	5	65	6	71	7	75	8	78	9	78	10	77
Numero di pazienti falliti allo stadio 1	Numero pazienti necessari in stadio 2																						
1	20																						
2	35																						
3	47																						
4	57																						
5	65																						
6	71																						
7	75																						
8	78																						
9	78																						
10	77																						

<b>Criteri di elegibilità:</b>	<p style="text-align: center;">Inclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pazienti con diagnosi di LMA in trattamento con chemioterapia ad alte dosi o sottoposti a trapianto di midollo allo genico, con una aspettativa di vita superiore a tre mesi</li> <li>✓ Età <math>\geq 18</math> anni</li> <li>✓ IA Probabile o Provata secondo i criteri EORTC<sup>21</sup>, trattata con L-AMB 3 mg/kg/die per 14 giorni</li> <li>✓ Raggiungimento di globale risposta clinica favorevole, definita dai criteri descritti nella tabella 2; saranno inclusi anche i pazienti con risposta stabile dopo i 14 giorni di terapia</li> </ul> <p>Nota: La valutazione della risposta è usualmente fatta più tardi dei 14 giorni di terapia dall'inizio del trattamento, ossia al momento del potenziale arruolamento nel presente studio. Riteniamo quindi che il paziente stabile a questo punto non rappresenti (ancora) un fallimento clinico e quindi che possa essere incluso nello studio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Clearance Creatinina <math>&gt;50</math> ml/min</li> <li>✓ Potassio sierico <math>&gt;3.5</math> mg/mL</li> <li>✓ AST / ALT <math>&lt;5</math> volte oltre i limiti di normalità</li> <li>✓ Capacità di fornire consenso informato</li> </ul> <hr/> <p style="text-align: center;">Esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Diagnosi di IFI oltre che IA</li> <li>⊗ Aspettativa di vita <math>&lt;30</math> giorni</li> <li>⊗ Partecipazione in altri studi sperimentali al momento del consenso</li> <li>⊗ Gravidanza</li> </ul>
<b>Criteri di esclusione dallo studio:</b>	<p>I pazienti usciranno dallo studio nei seguenti casi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Withdrawal del consenso.</li> <li>• Eventi avversi grado 3 e 4 WHO</li> <li>• Ricaduta clinica (end-point primario)</li> <li>• Morte (end-point primario)</li> <li>• Tutte le condizioni che a giudizio degli sperimentatori rendano inaccettabile per il singolo paziente la prosecuzione dello studio</li> </ul>
<b>Farmaco in studio e dose:</b>	Liposomal Amphotericin B, 10 mg/kg/weekly.
<b>Via di somministrazione:</b>	Endovenosa.
<b>Durata del trattamento:</b>	10 settimane
<b>Farmaci concomitanti:</b>	Nessuna limitazione nella somministrazione di farmaci concomitanti deve essere adottata. Precauzione è necessaria se la somministrazione concomitante di farmaci con potenziale epatotossicità è necessario
<b>Variabili primarie</b>	Efficacia di 10 amministrazioni di L-AMB 10 mg / kg una volta alla settimana come terapia di mantenimento antifungina dopo 14 giorni di terapia standard con L-AMB 3 mg / kg una volta al giorno nei pazienti ematologici in trattamento per leucemia mieloide acuta e riceventi

	HSCT allogenico con una diagnosi di IFI probabile / provata con risposta parziale, completa o stabilità di malattia, in termini di totale o parziale risposta a 10 settimane dall'inizio della terapia di mantenimento																						
<b>Statistica</b>	<p><i>Elementi utilizzati per il calcolo la dimensione del campione</i></p> <p>Uno studio disegnato per testare in doppio cieco del valore di somministrazione quotidiana a dosi più elevate (10 mg / kg / die) rispetto a dosi standard (3 mg / kg / die) per il trattamento della probabile e provata IFI in pazienti emato-oncologia non ha mostrato differenze sostanziali in termini di risposta clinica (completa e / o parziale): 50% nel gruppo standard di L-AMB dose contro il 46% nel gruppo ad alto dosaggio. Anche per quanto riguarda la sopravvivenza, alla fine dello studio, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo standard e del gruppo ad alto dosaggio: 93% vs 88% rispettivamente, soprattutto con aspergillosi invasiva (AI) 21.</p> <p>☒</p> <p><i>Calcolo della dimensione del campione</i></p> <p>Il calcolo è stato effettuato utilizzando il metodo Gehan. Con l'ipotesi di una risposta del 90% mantenuta per tutto il trattamento, durante la prima fase, 22 pazienti avranno bisogno di essere assunti. Al fine di identificare questa percentuale di risposta con potenza 90% e di errore alfa del 5%, la seconda fase richiederà ulteriori pazienti, come mostrato nella tabella.</p> <table border="1" data-bbox="671 1126 1289 1547"> <thead> <tr> <th>Numero di pazienti falliti in stadio 1</th> <th>Numero pazienti necessari in stadio 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>20</td></tr> <tr><td>2</td><td>35</td></tr> <tr><td>3</td><td>47</td></tr> <tr><td>4</td><td>57</td></tr> <tr><td>5</td><td>65</td></tr> <tr><td>6</td><td>71</td></tr> <tr><td>7</td><td>75</td></tr> <tr><td>8</td><td>78</td></tr> <tr><td>9</td><td>78</td></tr> <tr><td>10</td><td>77</td></tr> </tbody> </table> <p><i>Piano di analisi primario</i></p> <p>Sarà calcolata la percentuale (e intervallo di confidenza pari al 95%) dei pazienti in risposta clinica (vedi definizione) a 10 settimane dall'arruolamento; questi risultati saranno confrontati informalmente con i dati in letteratura.</p> <p>Tutti i pazienti reclutati saranno inclusi ("intention-to-treat").</p> <p>☒</p> <p><i>Piano di analisi secondario</i></p> <p>Statistiche descrittive saranno ottenute per tutte le variabili. Media e deviazione standard verranno utilizzate per le variabili normalmente distribuite, mediana e range interquartile per le distribuzioni asimmetriche, le proporzioni per le variabili categoriche.</p> <p>Saranno effettuate stime di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale.</p>	Numero di pazienti falliti in stadio 1	Numero pazienti necessari in stadio 2	1	20	2	35	3	47	4	57	5	65	6	71	7	75	8	78	9	78	10	77
Numero di pazienti falliti in stadio 1	Numero pazienti necessari in stadio 2																						
1	20																						
2	35																						
3	47																						
4	57																						
5	65																						
6	71																						
7	75																						
8	78																						
9	78																						
10	77																						

	<p>L'analisi di sopravvivenza per la mortalità correlati ad IFI sarà effettuata, con la morte per altre cause come evento concorrente. La durata dell'ospedalizzazione sarà calcolata come la differenza tra le date di dimissione e di ammissione, in pazienti che non sono morti nel corso del ricovero. I giorni di accesso al Day Hospital saranno sommati. La durata del trattamento sarà calcolata come la differenza tra la data di ultima somministrazione e la data della prima. Differenza nei parametri di laboratorio saranno testati per mezzo di campioni appaiati Wilcoxon.</p> <p><i>Drop out e persi al follow-up</i> Ai fini dell'analisi principale, i pazienti che saranno usciti dallo studio e quelli persi al follow-up saranno considerati come fallimenti. E' prevista una sotto-analisi, che esclude i pazienti che sono usciti dallo studio a causa di:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• decisione del paziente o del medico</li><li>• Gli eventi avversi</li><li>• La perdita al follow-up</li><li>• E 'comunque probabile che, dato il contesto clinico, che il numero di pazienti persi al follow-up sarà estremamente limitata.</li></ul> <p><i>Analisi ad interim</i> Al termine di 10 settimane di terapia di mantenimento dei primi 22 pazienti, sarà calcolata la dimensione del campione per la seconda fase dello studio come sopra illustrato. Nessuna analisi secondaria verrà eseguita in questa fase.</p>
--	---