

Titolo:

Plerixafor on demand in combinazione con basse dosi di Ciclofosfamide (2.0 gr/m²) e G-CSF (10 mcg/Kg) per la mobilizzazione delle Cellule staminali emopoietiche in pazienti affetti da Mieloma Multiplo candidati a trapianto autologo

Data: 3 October 2014

Numero: MOZOBL07213

Abbreviazioni:

Ciclofosfamide (CY); Cellule Staminali Emopoietiche (CSE); Plerixafor (PLX); Fattore di crescita per i granulociti (G-CSF)

Razionale:

Abbiamo precedentemente mostrato che la combinazione Ciclofosfamide 4 gr + G-CSF + PLX on demand con l'impiego di un algoritmo specifico permette di incrementare la capacità di mobilizzazione delle CSE senza aumento del carico economico. Questo perché la elevata specificità dell'algoritmo fa sì che la percentuale di pazienti che necessita della somministrazione del PLX sia molto limitata (Milone 2014).

Una dose attenuata di ciclofosfamide (2 gr/m²) ha una più bassa capacità mobilizzante rispetto alla dose di 4 gr/m² (Hiwase 2007; Hamadani, 2012) e tuttavia presenta notevoli vantaggi in termini di ridotta tossicità e ridotta incidenza di complicanze infettive, l'incidenza di neutropenia febbrile sarebbe ridotta dal 38% al 6% (Shimura 2013). L'utilizzo di PLX on demand in associazione a dose attenuate di ciclofosfamide e dosi standard di G-CSF, potrebbe correggere la ridotta capacità mobilizzante delle dosi attenuate di CTX assicurando allo schema un incremento di efficacia e ciò pur mantenendo i vantaggi della ridotta tossicità.

Sponsor: PI: Dr Giuseppe Milone, Sponsor: Azienda ospedaliera Policlinico Vittorio Emanuele Catania

Tipologia di studio: PROSPETTICO, OSSERVAZIONALE, NON INTERVENTISTICO, MULTICENTRICO, NON PROFIT.

Group a

- Clinical study
- Clinical Study Phase I
 - Clinical Study Phase II
 - Clinical Study Phase III
 - Clinical Study Phase IV

Group b

- Compassionate

Group c

- Prospective Product Registry
- Retrospective Product Registry

Group d

- Disease Registry

Bioequivalence study

Pre-clinical study (in vitro, in vivo, ex vivo)

<p>Numero di centri: si attende la partecipazione di 14 centri (vedi elenco a parte) fra cui: Catania - Firenze - Reggio Calabria - S Giovanni Rotondo Modena, Milano S Raffaele. Lo studio verra' sottoposto alla registrazione in tutti I Centri GITMO</p>	<p>Principal investigator Name: Dr Giuseppe Milone Country: Italy</p>								
<p>Dimensione campionaria: N:138 138 pazienti verranno arruolati in maniera prospettica, un secondo gruppo egualmente numeroso sara' un gruppo retrospettivo estratto da un database gia' esistente. La percentuale di pazienti che raggiunge una mobilitazione di successo con una mobilitazione standard, in termini di CD34+ raccolte alla aferesi ($> 2 \times 10^6/\text{Kg}$), è di circa 85% tale è la percentuale sia dei dati della letteratura ed anche nei dati ottenuti nel nostro database retrospettivo. Un miglioramento del successo nella mobilitazione dallo 85% al 95% sarebbe clinicamente rilevante. Il calcolo del sample size per dimostrare questo incremento è di 138 pazienti nel gruppo prospettico on demand e nel database retrospettivo che utilizzeremo come controllo (power (1-beta): 80%; significance (alpha): 5%). I criteri di inclusione nel gruppo prospettico ed in quello di controllo retrospettivo a parte le differenti mobilitazioni sono essenzialmete identici per diagnosi (MM), primo tentativo di mobilitazione, eta' (18-70). Nessun drop out è atteso. Le differenze nelle proporzioni di pazienti che abbiano mobilitazione di successo verranno valutate con il test di Fischer e la regressione logistica utilizzando l'odds ratio ed il test di Wald.Referente statistico è il Dr Giovanni Tripepi (Biostatistica CNR Reggio Calabria).</p>									
<p>Participating countries: Italy</p>									
<p>Regions involved if countries not known (e.g. EU & USA):</p>									
<p>Study duration and dates</p> <table border="0"> <tr> <td>Protocol planned date: Sep 2014</td> <td>Estimated enrolment duration: 2 years</td> </tr> <tr> <td>First patient In/Start of experiment:: Nov 2014</td> <td>Estimated average treatment duration:</td> </tr> <tr> <td>Last patient In: Oct 2016</td> <td>Database lock planned date: Feb 2017</td> </tr> <tr> <td>Last patient Out/End of experiment: Jan 2017</td> <td>Estimated Report date: Apr 2017</td> </tr> </table>		Protocol planned date: Sep 2014	Estimated enrolment duration: 2 years	First patient In/Start of experiment:: Nov 2014	Estimated average treatment duration:	Last patient In: Oct 2016	Database lock planned date: Feb 2017	Last patient Out/End of experiment: Jan 2017	Estimated Report date: Apr 2017
Protocol planned date: Sep 2014	Estimated enrolment duration: 2 years								
First patient In/Start of experiment:: Nov 2014	Estimated average treatment duration:								
Last patient In: Oct 2016	Database lock planned date: Feb 2017								
Last patient Out/End of experiment: Jan 2017	Estimated Report date: Apr 2017								
<p>Indicazione: Mobilizzazione delle CSE in pazienti affetti da Mieloma Multiplo al loro primo tentative di mobilizzazione</p>									
<p>Obiettivi dello studio: Study Objectives (Primary / Most Important Secondary):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="168 1556 748 1608"><u>Primari:</u></th> <th data-bbox="748 1556 1421 1608"><u>Secondari:</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="168 1650 748 1755"> <p>Verificare se l'uso on demand del PLX in associazione a dosi attenuate di</p> </td> <td data-bbox="748 1650 1421 1755"> <ul style="list-style-type: none"> % di pazienti in grado di mobilizzare con successo $> 20 \times 10^9$ CD34+ nel sangue periferico </td> </tr> <tr> <td data-bbox="168 1787 748 1921"> <p>Ciclofosfamide (2 gr/m2) + G-CSF 10 mcg/Kg (Group 1: "CTX 2.0 g/m2 + PLX on demand")</p> </td> <td data-bbox="748 1787 1421 1921"> <ul style="list-style-type: none"> % di pazienti in grado di raccogliere la quantità di cellule CD34+ necessarie per un doppio programma di trapianto </td> </tr> </tbody> </table>		<u>Primari:</u>	<u>Secondari:</u>	<p>Verificare se l'uso on demand del PLX in associazione a dosi attenuate di</p>	<ul style="list-style-type: none"> % di pazienti in grado di mobilizzare con successo $> 20 \times 10^9$ CD34+ nel sangue periferico 	<p>Ciclofosfamide (2 gr/m2) + G-CSF 10 mcg/Kg (Group 1: "CTX 2.0 g/m2 + PLX on demand")</p>	<ul style="list-style-type: none"> % di pazienti in grado di raccogliere la quantità di cellule CD34+ necessarie per un doppio programma di trapianto 		
<u>Primari:</u>	<u>Secondari:</u>								
<p>Verificare se l'uso on demand del PLX in associazione a dosi attenuate di</p>	<ul style="list-style-type: none"> % di pazienti in grado di mobilizzare con successo $> 20 \times 10^9$ CD34+ nel sangue periferico 								
<p>Ciclofosfamide (2 gr/m2) + G-CSF 10 mcg/Kg (Group 1: "CTX 2.0 g/m2 + PLX on demand")</p>	<ul style="list-style-type: none"> % di pazienti in grado di raccogliere la quantità di cellule CD34+ necessarie per un doppio programma di trapianto 								

sia capace di assicurare un miglioramento della proporzione di pazienti che una raccolta aferetica di successo in confronto a quella che è osservata con l'impiego di una mobilizzazione standard (Group 2: "CTX 4 g/m2 + G-CSF without the use of PLX") in termini di percentuale di pazienti che raggiungono $> 2 \times 10^6$ CD34 +/Kg in ≤ 3 sedute di aphaeresis

($> 5 \times 10^6$ /Kg) in meno di 3 sedute di aferesi.

- Verificare se la morbilità associata al regime di mobilizzazione "CTX 2.0 g/m2 + G-CSF + PLX on demand" è significativamente ridotta rispetto al "CTX 4 g/m2 + G-CSF senza l'utilizzo del PLX".
- Determinazione dell' impatto economico complessivo di questa modalità di somministrazione del farmaco (vedi informazioni aggiuntive).

Popolazione in studio:

Pazienti a cui è stato diagnosticato un Mieloma Multiplo, al loro primo tentativo di mobilizzazione con età compresa tra 18 e 70 anni

 Inclusi pazienti pediatrici **Inclusi pazienti adulti**

<p><u>Criteri di Inclusione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con diagnosi di Mieloma Multiplo, al loro primo tentativo di mobilizzazione • Terapia di mobilizzazione delle CSE con CY 2.0 g/m² e G-CSF 10 µg / kg • Età compresa tra 18 e 70 anni • Uso di PLX ON DEMAND secondo uno specifico algoritmo per questa modalità di mobilizzazione (basso dosaggio CY 2.0 g/m²). (allegato 5). • Consegna e firma del consenso informato (allegato 6). 	<p><u>Criteri di esclusione:</u></p> <p>Frazione di eiezione cardiaca < 45% o presenza di tachiaritmia.</p> <p>Funzionalità polmonare con FEV1 < 60%</p> <p>Epatite cronica attiva o Bilirubina > 2 mg/dl</p> <p>HIV+</p> <p>Utilizzo di anticoagulanti orali (dicoumarol)</p> <p>Disordini psichiatrici maggiori</p> <p>Presenza di malattie vascolari periferiche</p> <p>Infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti</p> <p>Gravidanze</p> <p>Precedenti ictus</p> <p>Infezioni attive</p> <p>Malattia in progressione (PD) dopo la prima linea e il trattamento di salvataggio</p>
	<p>Studio osservazionale che compara l'efficacia di mobilizzazione nel gruppo prospettico 1 (CY 2.0 gr/m² + G-CSF 10 mcg/Kg +Plx On Demand) versus il gruppo 2 di controllo storico (CY 4 g/m²+ G-CSF). La comparazione è 1:1 (138 pazienti nel Gruppo 1 e 138 pazienti nel Gruppo 2).</p>
<p><u>Trattamenti:</u></p>	<p>Gruppo 1 – gruppo prospettico: CY 2.0 gr/m² + G-CSF10 mcg/Kg + Plx On Demand</p> <p>Group 2 – gruppo storico di controllo: CY 4 g/m² + G-CSF (i controlli sono stati selezionati da un nostro database storico, includendo solo gli ultimi 138 pazienti)</p> <p>PLX nel gruppo 1 viene somministrato secondo un algoritmo prodotto dal centro attraverso un' analisi di dati retrospettivi.</p>

Criteria di valutazione:**Endpoint primari**

Percentuale di pazienti che raccolgono $> 2 \times 10^6$ CD34+/Kg in ≤ 3 sedute di aferesi (2 volumi di sangue processati per ogni seduta aferetica) con "CY 2.0 g/m² + G-CSF + Plx on demand" (Gruppo 1). La % sarà comparata con il gruppo storico di controllo di 138 pazienti che ha mobilizzato con "CY 4 g/m² + G-CSF senza Plx" tra Gen 2009 e Dic 2011 (Gruppo 2). Nel gruppo 2 il fallimento nella raccolta di CD34+/Kg $< 2 \times 10^6$ era stata calcolata ed era uguale al 15,2%

Endpoint secondari:

- % di pazienti che hanno mobilizzato con successo (picco di cellule CD34+ nel sangue periferico $> 20 \times 10^9/L$). La conta di cellule CD34+ sarà monitorata giornalmente dal 7 giorno dopo la somministrazione di Cy fino alla raccolta.
- % di pazienti che raccolgono $> 5 \times 10^6/kg$ in max 3 aferesi.
- Numero di giorni di neutropenia febbrile e numeri di episodi durante la mobilizzazione da giorno 0 (Cy somministrazione) fino alla raccolta.
- Numero di giorni di ricovero durante la mobilizzazione da giorno 0 fino alla fine della raccolta.

Raccolta Dati:

Per i dati raccolti si rimanda all'allegato 2 (scheda dati del protocollo).

Analisi dei costi: la nostra aspettativa sarà nel gruppo di studio "CTX 2.0 g/m² + G-CSF + PLX on demand" un bisogno del 10 % di utilizzare il PLX durante la prima mobilizzazione e una percentuale del 5 % nel fallimento della raccolta CD34+ $< 2.0 \times 10^6/Kg$. Da ciò scaturisce che il costo previsto per la prima e seconda mobilizzazione in questo gruppo durante la prima mobilizzazione è quindi di 464.670 euros.

Questo costo previsto ben si compara con un costo totale per la prima mobilizzazione e la mobilizzazione di salvataggio di 465.648 euros quando è impiegata la strategia standard di mobilizzazione (GRUPPO 2) (Milone G et al. BJH 2014).

Informazioni aggizionali

Algoritmo per l'utilizzo del Plx On Demand nel Gruppo 1:



