

Verbale GdL LAM 08/04/2016

Presenti: Prof. F. Locatelli, Dr. R. Masetti, Prof. G. Basso, Dr.ssa M. Pigazzi, Dr.ssa B. Buldini, Dr.ssa C. Micalizzi, Dr. C. Rizzari, Dr.ssa C. Putti, Dr. P. Pierani, Dr. M. Zecca, Dr. R. Rondelli

Assenti giustificati: Dr.ssa F. Fagioli, Dr. N. Santoro, Dr. G. Menna, Dr.ssa A. Mastronuzzi, Prof. A. Pession

Sono, inoltre, presenti: Dr.ssa V. Cirillo, Dr. N. Marinelli, Dr. P. Merli, Dr.ssa M. Tumino.

Segretario verbalizzante: Dr. P. Merli

Inizio lavori ore 10:30

I) Breve introduzione del Prof. Locatelli sull'agenda del GdL.

II) Stato approvazioni ed arruolamento protocollo LAM 2013/01 - Dr.ssa Cirillo

Stato approvazioni: il Prof. Franco Locatelli sottolinea la difficoltà dell'apertura di un grosso centro come Bari (problemi di CE) e di uno medio come Pisa.

Si apre la discussione sull'opportunità di aprire il Centro di Pesaro (il Prof. Locatelli, Prof. Basso, Dr. Dr. Rizzari, Dr. Zecca e Dr. Pierani non ne ritengono ormai opportuna l'apertura).

Il Prof. Locatelli propone di contattare:

- il centro di Pesaro per avvisarlo della scadenza dei termini per l'approvazione
- il centro di Pescara per la verifica sullo stato dell'approvazione del CE.
- gli altri centri già approvati per effettuare la Site Initiating Visit (SIV) entro il 30 aprile 2016.

Il Prof. Basso propone di fissare una eventuale *deadline* (per esempio per il 30/04), scadenza che coinvolge i Centri in attesa di SIV ed i Centri in attesa di approvazione (Pesaro e Pescara). La Dr.ssa Cirillo suggerisce che, per il Centro di Pescara, tale scadenza potrebbe essere troppo breve per l'ottenimento dell'approvazione del CE. Si stabilisce, quindi, unanimemente, una scadenza per l'approvazione etica e l'effettuazione della SIV per il 31/05/2016.

Stato arruolamento: Si sottolinea la discrepanza tra pazienti attesi e arruolati relativamente ai diversi gruppi di rischio. In particolare sono stati arruolati, soprattutto per i criteri di MRD, meno soggetti allocabili alla classe di rischio SR e IR.

L'analisi ad interim (a 76 pazienti) sarà effettuata dal Dr. Rondelli. Il Prof. Locatelli propone di affidare la valutazione dei dati ai 3 revisore indipendenti (Prof. Lo Coco, Prof. Ciceri e Prof. Martinelli), che hanno già collaborato in precedenza relativamente ai SAE riguardanti il ciclo FLAMSA. L'intero GdL approva. Per dar corso a questa analisi interinale, si sottolinea che deve al più presto essere attivata la possibilità di registrazione elettronica delle CRF. Nello specifico, questo processo pare essere in ritardo rispetto alle tempistiche concordate e si richiama l'opportunità di sollecitare il CINECA (Dr.ssa Stabile) a dar corso a quanto concordato.

Problemi pending:

- Ciclo FLAMSA: si pone il problema se, alla luce dei dati ottenuti fino ad oggi, lasciare il ciclo FLAMSA o fare solo HD-AraC per i pazienti con colonizzazione da germi MDR e/o lento recupero ematologico nei cicli precedenti. La Dr.ssa Micalizzi preferisce HD-AraC, così come il Dr. Rizzari, il Prof. Basso e il Dr. Zecca, che propone anche di stabilire criteri di eleggibilità al FLAMSA. Viene, quindi, formalizzata, la proposta di integrare tramite un emendamento, la necessità di mandare una relazione ad una commissione sullo stato del paziente che dovrebbe ricevere il FLAMSA. Tale commissione (composta per l'anno corrente dal Prof. Locatelli, dal Prof. Pession e dal Dr. Rizzari) approverà o meno l'effettuazione del ciclo FLAMSA. Il Dr. Rizzari ricorda che i revisori indipendenti avevano chiesto di stabilire *stopping rules* apposite riguardo tale ciclo. Il Prof. Locatelli propone, quindi, che se tra i 5 pazienti successivi (rispetto ai 5 già trattati) che riceveranno il ciclo FLAMSA ci saranno altri 2 morti, il ciclo verrà eliminato/sostituito. La proposta viene ratificata e verrà aggiunta alla lista delle *stopping rules* nel protocollo emendato.

La Dr.ssa Cirillo ricorda che in attesa dell'emendamento i pazienti non trattati con FLAMSA saranno considerati *dropout* ed i dati valutabili saranno solo quelli fino all'ultimo ciclo effettuato secondo il protocollo.

- Ciclo FLA-My: nello schema di terapia è presente un refuso che indicherebbe 7 giorni di AraC. Lo schema sarà, quindi, corretto nel prossimo emendamento per riportare i giorni di somministrazione del farmaco a 5.

- Problemi di monitoraggio: si rimarca come anche gli studi *no profit* siano monitorati dall'AIFA. Per tale motivo il Prof. Locatelli sottolinea l'importanza di alcuni punti, quali: le tempistiche di somministrazione dei farmaci da riportare in cartella; l'esecuzione degli esami protocollari da eseguire in base alle tempistiche riportate nel protocollo stesso; l'ottenimento del consenso al trattamento prima dell'inizio dello stesso.

III) Report MRD, Dr. Buldini: i risultati ottenuti sono sovrapponibili a quelli del St. Jude. Solo 2 pazienti sono risultati non valutabili al TP1. Cinque pazienti su 6 con t(8; 21) presentavano MRD superiore a 0,1% (2 di questi erano *cKit* mutati). Si ricorda che, in caso di ripetizione dell'aspirato midollare, ai fini dell'MRD si considera come dirimente il primo midollo valutabile.

IV) Report dati genetici, Dr. Pigazzi: il 60% dei pazienti arruolati finora presenta un'alterazione genetica nota. Questo dato è perfettamente in linea con i migliori standard internazionali.

V) Studio sui pazienti con CBFA2T3-GLIS2: la Dr.ssa Buldini presenta un paio di casi a presentazione insolita relativi a questo particolare sottotipo di LAM. Il Dr. Masetti propone di eseguire il sequenziamento dell'esoma per tali pazienti. Il Prof. Locatelli propone di ampliare lo studio, coinvolgendo il gruppo BFM. Data la particolarità di presentazione di alcuni casi, la Dr.ssa Buldini propone di raccogliere anche dati di *imaging*. Le proposte vengono approvate.

VI) Eventi avversi, il Prof. Locatelli sottolinea come gli eventi avversi si sono verificati durante/dopo tutti i cicli del protocollo. Il braccio sperimentale FLA-My non sembra gravato da più SAE rispetto al

braccio standard. Quasi tutti i SAE riguardano il prolungamento dell'ospedalizzazione, per la quasi totalità in seguito ad eventi infettivi. Non è mai stata riportata una specifica tossicità d'organo (renale, epatica). Ad oggi si è verificata solo un'infezione fungina (vs protocollo precedente).

VII) Aggiornamento ciclo FLAMSA: il Dr. Merli nella sua presentazione sottolinea la modifica della formulazione farmaceutica di Amsacrina, con conseguente cambiamento della concentrazione finale di diluizione del farmaco e dei tempi di somministrazione. Si sottolinea, pertanto, la necessità di emendare in futuro il protocollo nelle parti relative alla somministrazione di amsacrina. Si riportano e si commentano i dati relativi all'esecuzione del ciclo FLAMSA per 3 pazienti a rischio intermedio (Monza, Roma, Firenze), dopo i due eventi fatali inizialmente occorsi nei centri di Catanzaro e Pavia. Questi tre ulteriori pazienti non hanno presentato problemi di rilievo.

VIII) Aggiornamento lavori scientifici: il Prof. Locatelli aggiorna il gruppo su quelli che sono gli studi attualmente in via di valutazione alle varie riviste scientifiche o in via di finalizzazione per poi essere sottomessi. Tra questi, rientrano anche progetti internazionali collaborativi con altri gruppi cooperatori, quali quello di caratterizzazione prognostica delle lesioni più frequentemente riscontrate nelle LAM M7 e la caratterizzazione genomica estensiva di questo particolare *subset* grazie ad una collaborazione con la Dr.ssa Gruber del St. Jude Children's Hospital di Memphis.

Si concorda che il Dr. Menna, già incaricato di seguire questo progetto, e la Dr.ssa Putti, si faranno carico della stesura del lavoro scientifico relativo ai pazienti con sindrome di Down arruolati nel protocollo LAM 2002/02. Il Dr. Masetti viene incaricato di recuperare i dati che verranno poi analizzati dal Dr. Rondelli per essere successivamente proposti all'attenzione del Dr. Menna e della Dr.ssa Putti per la stesura definitiva del manoscritto.

La Dr.ssa Pigazzi propone di partecipare ad uno studio sui pazienti con t(16;21) (PI M. Zwaan). La proposta viene approvata: il Prof. Locatelli predisporrà ed invierà un apposito *form* ai vari Centri per la raccolta dei dati.

IX) Il Prof. Locatelli comunica che il nuovo protocollo internazionale ICC-APL02 è stato completato e inviato per la valutazione agli altri membri del *writing committee* internazionale. Lo studio, che avrà come sponsor AIEOP, dovrebbe essere attivato entro l'inizio dell'autunno 2016. Si ricorda che Pfizer fornirà gratuitamente il farmaco Mylotarg per il gruppo ad alto rischio e che della distribuzione di questo prodotto si farà carico per tutta Europa la farmacia dell'Ospedale Bambino Gesù, cui AIEOP affiderà in delega la gestione dello studio.

X) Stato protocollo internazionale sulle prime recidive di AML: il Dr. Rizzari ricorda ai partecipanti i risultati dello studio cooperativo precedente. Viene riportato il problema della stabilità del Gemtuzumab sollevato dall'autorità irlandese HPRA. Per tale motivo, la Pfizer sta modificando la *brochure* del farmaco, con conseguente necessità di modificare la relativa parte del protocollo. Pur non essendo certi i tempi di approvazione del protocollo, si auspica che il medesimo possa essere attivato entro la fine dell'estate dell'anno corrente.