



**fondazione GIMEMA** onlus

per la promozione e lo sviluppo della ricerca scientifica  
sulle malattie ematologiche.

**Ponatinib survey: valutazione retrospettiva dei pazienti  
italiani inclusi nel programma di uso compassionevole o  
secondo legge 648/96**

**Studio GIMEMA CML1214**

**Clinical Trial Number 02448095**

*Data 13/05/2015*

*Versione Finale #1.0*

Fondazione del Gruppo Italiano  
Malattie EMatologiche dell'Adulto

**Central Office**

ROMA | Via Casilina, 5 00182

T: (+39) 06 70390521

F: (+39) 06 70390540

[www.gimema.it](http://www.gimema.it)

Questo protocollo di studio è stato scritto e sarà condotto nel rispetto della dichiarazione di Helsinki, delle *Good Clinical Practice* e delle normative nazionali applicabili.



**Responsabilità dello studio:**

**Fondazione GIMEMA:**

Sponsor secondo le direttive europee:	<b>Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus Roma</b>
Coordinatore dello Studio:	<b>Dr.ssa Carmen Fava</b>
Centro Coordinatore:	<b>Dip. di Scienze Cliniche e Biologiche - Ospedale S. Luigi Gonzaga-Medicina Interna 2 - Orbassano</b>
Writing Committee:	<b>C. Fava, G. Rege-Cambrin, G. Rosti, A. Gozzini, P. Pregno, E. Pungolino, L. Luciano</b>
Progettazione e Gestione dello Studio:	<b>GIMEMA Data Centre, Rome</b>
CML WP GIMEMA Chairman	<b>Prof. Michele Baccarani</b>
Rappresentante legale della Fondazione GIMEMA:	<b>Prof. Franco Mandelli</b>



## Ponatinib survey: valutazione retrospettiva dei pazienti italiani inclusi nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96

Questo protocollo è stato approvato dalla Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus. Le seguenti firme certificano tale approvazione.

Prof. Franco Mandelli  
Scientific Coordinator

Data

Prof. Michele Baccarani  
CML WP GIMEMA Chairman

Data

Dr.ssa Carmen Fava  
Study Coordinator

Data

### INVESTIGATOR STATEMENT

Ho letto il protocollo, incluse tutte le appendici, e sono d'accordo che esso contiene tutti i dettagli necessari per me ed il mio staff per condurre lo studio come descritto. Condurrò questo studio come qui riportato e farò del mio meglio per completare lo studio secondo le tempistiche dichiarate.

Fornirò al mio personale sotto la mia supervisione le copie del protocollo e darò loro accesso a tutte le informazioni fornite dalla Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus. Discuterò con loro riguardo questo materiale per assicurarmi che loro siano informati sullo studio osservazionale.

\_\_\_\_\_  
Sperimentatore Principale

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Codice del Centro

**Indice:**

<b>1</b>	<b>SINOSI</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUZIONE E RAZIONALE</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>OBIETTIVI DELLO STUDIO</b> .....	<b>8</b>
3.1	OBIETTIVO PRIMARIO.....	8
3.2	OBIETTIVI SECONDARI.....	8
<b>4</b>	<b>CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI</b> .....	<b>8</b>
4.1	CRITERI D'INCLUSIONE .....	8
4.2	CRITERI D'ESCLUSIONE .....	9
<b>5</b>	<b>DISEGNO DELLO STUDIO</b> .....	<b>9</b>
5.1	DISEGNO GENERALE.....	9
5.2	END-POINT.....	9
5.2.1	Primario .....	9
5.2.2	Secondari.....	9
5.3	VALUTAZIONE RISCHIO - BENEFICIO.....	9
<b>6</b>	<b>PROCEDURE DELLO STUDIO</b> .....	<b>10</b>
6.1	AUTORIZZAZIONE DELLO SPERIMENTATORE .....	10
6.2	RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI E SCREENING.....	10
6.3	PROCEDURE PER LA RACCOLTA DATI .....	10
6.3.1	Raccolta dati .....	10
6.3.2	Flusso dei dati.....	11
6.4	DURATA DELLO STUDIO .....	11
6.5	RITIRO DEI SOGGETTI.....	11
6.6	CONTROLLO DI QUALITÀ.....	11
<b>7</b>	<b>CRITERI DI VALUTAZIONE</b> .....	<b>12</b>
7.1	VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA.....	12
7.2	VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ .....	12
<b>8</b>	<b>CONSIDERAZIONI STATISTICHE</b> .....	<b>12</b>
8.1	DIMENSIONE DEL CAMPIONE.....	12
8.2	ANALISI .....	12
<b>9</b>	<b>SEGNALAZIONE DI EVENTI AVVERSI</b> .....	<b>13</b>
<b>10</b>	<b>CONSIDERAZIONI ETICHE</b> .....	<b>13</b>
10.1	PROTEZIONE DEL PAZIENTE.....	13
10.2	IDENTIFICAZIONE DEL SOGGETTO.....	13
10.3	CONSENSO INFORMATO.....	13
<b>11</b>	<b>RESPONSABILITÀ AMMINISTRATIVE</b> .....	<b>14</b>
11.1	IL COORDINATORE DELLO STUDIO .....	14
11.2	IL CENTRO DATI GIMEMA .....	14
<b>12</b>	<b>SPONSOR DELLO STUDIO</b> .....	<b>15</b>
<b>13</b>	<b>ASSICURAZIONE DELLO STUDIO</b> .....	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>PUBBLICAZIONE</b> .....	<b>15</b>
14.1	AUTHORSHIP.....	15
14.2	RESPONSABILITÀ DELLA PUBBLICAZIONE.....	15
<b>APPENDIX A: REFERENCES</b> .....		<b>16</b>
<b>APPENDIX B: WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI</b> .....		<b>17</b>



# 1 Sinossi

## TITOLO

Ponatinib survey: valutazione retrospettiva dei pazienti italiani inclusi nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96

## Tipo di studio:

Studio osservazionale retrospettivo.

## Obiettivi:

Obiettivo primario è la valutazione del profilo di tollerabilità e di sicurezza di Ponatinib nei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva (LMC Ph+) trattati in fase cronica nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96.

Gli obiettivi secondari dello studio sono:

- Valutazione degli eventi avversi cardiovascolari
- Valutazione dell'efficacia di Ponatinib nei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva trattati in fase cronica nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96,
- Stima del tempo alla risposta calcolato dalla data di registrazione,
- Stima della sopravvivenza globale (OS) a dei pazienti con LMC Ph+ trattati in fase cronica con Ponatinib nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96;
- Stima della Sopravvivenza Libera da Eventi (EFS);
- Stima della Sopravvivenza Libera da Progressione (PFS);
- Stato mutazionale all'esordio e alla fine del trattamento;
- Valutazione della dose e le variazioni della stessa durante il trattamento
- Valutazione dell'associazione della dose con la OS, la EFS, la PFS e con la tossicità.

## Disegno dello studio:

Studio osservazionale retrospettivo sull'utilizzo di Ponatinib in pazienti LMC Ph+ in fase cronica, che abbiano iniziato trattamento con Ponatinib nel programma di uso compassionevole, a partire da ottobre 2011 o successivamente secondo legge 648/96. Questo studio contribuirà alla definizione del profilo di tollerabilità e di sicurezza di Ponatinib nei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica Ph+, trattati in fase cronica.

## Popolazione:

Pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva, in fase cronica, trattati con Ponatinib nel programma di uso compassionevole, a partire da ottobre 2011, o successivamente secondo legge 648/96. Verranno analizzati i dati dall'inizio del trattamento fino all'ultima valutazione disponibile prima dell'arruolamento in protocollo.

## Criteri di inclusione:

1. I pazienti devono essere affetti da Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva in fase cronica;
2. I pazienti devono essere stati trattati precedentemente con dasatinib o nilotinib ed essere risultati resistenti o intolleranti a questi farmaci o aver sviluppato la mutazione T315I successivamente alla terapia con solo imatinib;
3. I pazienti devono avere un'età  $\geq 18$  anni;
4. I pazienti devono aver iniziato il trattamento con Ponatinib almeno 12 mesi prima dell'arruolamento nel presente studio;
5. I pazienti in vita devono aver espresso il loro consenso allo studio firmando l'apposito modulo di consenso informato in accordo alle ICH/EU/GCP ed alla normativa Italiana.



**Criteri di esclusione:**

1. Sono esclusi dallo studio pazienti con Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia positiva in fase accelerata o blastica e i pazienti con Leucemia Linfoblastica Acuta Philadelphia positiva.

**Dimensione del campione**

Nel presente studio saranno arruolati tutti i pazienti affetti da CML Ph+ in fase cronica trattati con almeno una dose di Ponatinib ad uso compassionevole, a partire da ottobre 2011, o successivamente secondo legge 648/96, che abbiano iniziato il trattamento almeno 12 mesi prima dell'arruolamento nel presente studio. Si prevede di arruolare all'incirca 80 pazienti.

**Durata dello studio:**

12 mesi per l'inserimento dei dati dall'arruolamento del primo paziente dello studio.



## 2 Introduzione e razionale

Ponatinib (Iclusig™) è un potente inibitore tirosin-chinasico (TKI) orale attivo contro la forma nativa e mutata di BCR-ABL, inclusa la variante di BCR-ABL con mutazione T315I nota per conferire un elevato livello di resistenza alle TKI. (1) Ponatinib è stato approvato con procedura accelerata dalla U. S. Food and Drug Administration nel dicembre del 2012 per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) philadelphia positiva in fase cronica, accelerata e blastica resistenti o intolleranti a precedenti TKI e in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta philadelphia positiva (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a precedenti TKI. L'approvazione è stata rilasciata sulla base dei risultati del follow-up a 11 mesi dello studio PACE (Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation). (2) Lo studio PACE, è uno studio di fase 2, in aperto, multicentrico, nel quale tra settembre 2010 e ottobre 2011 sono stati inclusi complessivamente 449 pazienti con LMC o LLA Ph+, resistenti o intolleranti a precedenti TKI. I pazienti sono stati trattati con Ponatinib alla dose iniziale di 45 mg. Obiettivi principali dello studio erano la risposta citogenetica maggiore (MCyR) per i pazienti con LMC in fase cronica e la risposta ematologica maggiore (MHaR) per i pazienti con LMC in fasi avanzate o LLA Ph+. Tra le caratteristiche della popolazione dello studio PACE rilevanti per la lettura dei dati di efficacia e sicurezza, sono da sottolineare l'elevata percentuale di pazienti già trattati con almeno 2 o 3 precedenti TKI (93% e 58% rispettivamente), il tempo medio dalla diagnosi di 6 anni e l'elevata percentuale di pazienti classificati come resistenti piuttosto che intolleranti a precedenti TKI (88% versus 12%). Tra i 267 pazienti con LMC in fase cronica, il 56% ha ottenuto una MCyR (il 70% aveva la mutazione T315I), il 46% ha ottenuto una risposta citogenetica completa (CCyR) (il 66% con mutazione T315I) e il 34% una risposta molecolare maggiore (MMR) (il 56% con mutazione T315I). Le risposte sono state osservate indipendentemente dallo stato mutazionale al basale e si sono dimostrate profonde, rapide e durature stimando che il 91% dei pazienti mantenga la MMR a 12 mesi. Non sono state evidenziate ad oggi mutazioni in grado di conferire resistenza a Ponatinib. I principali eventi avversi osservati nella popolazione dello studio PACE sono stati: trombocitopenia (nel 37% dei pazienti), rash (nel 34% dei pazienti), secchezza cutanea (nel 32% dei pazienti), e dolore addominale (nel 22% dei pazienti). Eventi avversi seri di natura trombotica arteriosa sono stati osservati nel 9% dei pazienti: il 3% di tali eventi sono stati considerati correlati al trattamento. Complessivamente il 12% dei pazienti ha interrotto la terapia per evento avverso. A livello Europeo, nel luglio del 2013, EMA, sulla base dei medesimi dati analizzati da FDA, ha autorizzato Ponatinib (Iclusig™) per il trattamento di pazienti adulti affetti da LMC in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I e pazienti adulti affetti da LLA Ph+ resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I. Recentemente, i risultati emersi dal follow-up a 24 mesi dello studio PACE (durata mediana del trattamento 1.3 anni), presentati a settembre 2013, hanno evidenziato una maggiore incidenza di eventi trombotici arteriosi (passati dal 8.0% già segnalato al momento dell'autorizzazione FDA, al 11.8% del follow-up a 24 mesi), comprendenti eventi avversi cardiovascolari (6.2%), cerebrovascolari (4.0%) e vascolari periferici (3.6%), nonché eventi trombotici venosi (passati dal 2.2% del precedente follow-up al 2.9% del follow-up a 24 mesi). (3, 4, 5, 6) Da sottolineare che l'incidenza degli eventi avversi trombotici arteriosi se normalizzata per la durata dell'esposizione al trattamento non aumenta: si passa infatti da 10.0 eventi/100 pazienti – anno nell'analisi iniziale a 9.6 eventi/100 pazienti – anno nell'analisi più aggiornata. Complessivamente, gli eventi trombotici arteriosi e venosi di ogni grado hanno interessato il 20% dei pazienti inclusi nello studio PACE. Tali eventi sono insorti in tutte le categorie di pazienti indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare e dall'età; tuttavia la frequenza degli eventi avversi vascolari occlusivi aumenta con l'età nei pazienti con anamnesi di ischemia ipertensione, diabete o iperlipidemia. Risultati analoghi sono emersi dal follow-up a lungo termine dello studio di fase I: con un follow up di 27 mesi e una durata mediana di trattamento pari a 2.7 anni, l'incidenza di eventi trombotici arteriosi risulta essere pari a 19.8%. Queste evidenze hanno indotto ARIAD a rivedere in parte il piano di sviluppo di Ponatinib che ha subito un momentaneo rallentamento; la temporanea interruzione degli studi clinici in corso con Ponatinib (sponsorizzati e IST) e la definitiva interruzione dello studio EPIC (studio di fase III, randomizzato Ponatinib versus imatinib in pazienti con



LMC in fase cronica in prima diagnosi) sono tra le principali azioni messe in atto da ARIAD. Nell'ambito del programma di uso compassionevole di Ponatinib, attivo dall'inizio del 2012, sono stati trattati in Italia ad oggi circa 40 pazienti con diagnosi di LMC in fase cronica. I dati derivanti dal trattamento di tali pazienti in termini di efficacia e di sicurezza, con particolare attenzione agli eventi avversi trombotici di natura arteriosa e venosa, sono oggi di estremo interesse e meritano di essere raccolti onde consentire una più accurata valutazione del profilo di sicurezza del farmaco.

### **3 Obiettivi dello studio**

#### **3.1 Obiettivo primario**

Valutazione del profilo di tollerabilità e di sicurezza di Ponatinib nei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva (LMC Ph+) trattati in fase cronica nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96.

#### **3.2 Obiettivi secondari**

- Valutazione degli eventi avversi cardiovascolari;
- Valutazione dell'efficacia di Ponatinib nei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva trattati in fase cronica nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96;
- Stima del tempo alla risposta calcolato dalla data di registrazione;
- Stima della sopravvivenza globale (OS) dei pazienti con LMC Ph+ trattati in fase cronica con Ponatinib nel programma di uso compassionevole o secondo legge 648/96;
- Stima della Sopravvivenza Libera da Eventi (EFS);
- Stima della Sopravvivenza Libera da Progressione (PFS);
- Stato mutazionale all'esordio e alla fine del trattamento;
- Valutazione della dose e le variazioni della stessa durante il trattamento;
- Valutazione dell'associazione della dose con la OS, la EFS, la PFS e con la tossicità.

### **4 Criteri di selezione dei pazienti**

Pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva, in fase cronica, trattati con almeno una dose di Ponatinib nel programma di uso compassionevole, a partire da ottobre 2011, o successivamente secondo legge 648/96. Verranno analizzati i dati dall'inizio del trattamento fino all'ultima valutazione disponibile prima dell'arruolamento in protocollo.

#### **4.1 Criteri d'inclusione**

Per essere inclusi nello studio i pazienti devono soddisfare i seguenti criteri:

1. I pazienti devono essere affetti da Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia Positiva in fase cronica;
2. I pazienti devono essere stati trattati precedentemente con Dasatinib o Nilotinib ed essere risultati resistenti o intolleranti a questi farmaci o aver sviluppato la mutazione T315I successivamente alla terapia con solo Imatinib;
3. I pazienti devono avere un'età  $\geq 18$  anni;
4. I pazienti devono aver iniziato il trattamento con Ponatinib almeno 12 mesi prima dell'arruolamento nel presente studio;
5. I pazienti in vita devono aver espresso il loro consenso allo studio firmando l'apposito modulo di consenso informato in accordo alle ICH/EU/GCP ed alla normativa Italiana.





## 4.2 Criteri d'esclusione

1. Sono esclusi dallo studio pazienti con Leucemia Mieloide Cronica Philadelphia positiva in fase accelerata o blastica e i pazienti con Leucemia Linfoblastica Acuta Philadelphia positiva.

## 5 Disegno dello studio

### 5.1 Disegno generale

Il GIMEMA CML Working Party promuove uno studio osservazionale retrospettivo sull'utilizzo di Ponatinib in pazienti italiani affetti da LMC Ph+, in fase cronica. Saranno arruolati tutti i pazienti che abbiano iniziato un trattamento con Ponatinib nel programma di uso compassionevole, a partire da ottobre 2011, o successivamente secondo legge 648/96. Verranno analizzati i dati relativi ai pazienti dall'inizio del trattamento fino al momento dell'arruolamento in protocollo. Verranno considerati valutabili per gli obiettivi dello studio i pazienti che abbiano ricevuto almeno una dose di Ponatinib almeno 12 mesi prima dell'arruolamento nel presente studio. Questo studio contribuirà alla definizione del profilo di tollerabilità e di sicurezza di Ponatinib nei pazienti affetti da Leucemia Mieloide Cronica Ph+, trattati in fase cronica.

### 5.2 End-point

#### 5.2.1 Primario

Valutazione della tollerabilità e sicurezza in termini di incidenza di eventi avversi totali e di eventi avversi di grado 3-4 -inclusi i SAE secondo la classificazione NCI CTCAE, version 4.0.

#### 5.2.2 Secondari

- Valutare l'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari totali e di grado 3-4 -inclusi i SAE- secondo la classificazione NCI CTCAE, version 4.0.
- Valutazione dell'efficacia in termini di percentuale di pazienti con: Risposta Ematologica Completa (RCE), Risposta Citogenetica Maggiore (RCM), Risposta Citogenetica Completa (RCC), Risposta Molecolare Maggiore (RMM),
- Stima del tempo alla risposta calcolato dalla data di inizio trattamento,
- Stima della OS a 1 anno dalla data di registrazione;
- Stima della EFS a 1 anno dalla data di registrazione;
- Stima della PFS a 1 anno dalla data di registrazione;
- Valutazione delle incidenze delle mutazioni sia all'esordio che alla fine del trattamento.
- Valutazione della *dose intensity*;
- Valutazione della OS, EFS e PFS e della incidenza di eventi avversi cardiovascolari per quartile di *dose intensity*.

### 5.3 Valutazione rischio - beneficio

#### **Rischi connessi con la partecipazione allo studio**

Essendo questo uno studio osservazionale, non ci sono potenziali rischi fisici per i pazienti in studio.

#### **Benefici connessi con la partecipazione allo studio**

Essendo questo uno studio osservazionale, non sono previsti potenziali benefici per i pazienti in studio.



## 6 Procedure dello Studio

### 6.1 Autorizzazione dello Sperimentatore

Gli sperimentatori saranno autorizzati ad inserire i pazienti in questo studio solo qualora abbiano inviato al Centro Dati:

- Il conflitto d'interesse firmato.
- Una copia del parere favorevole del proprio Comitato Etico (se applicabile), che specifica la documentazione esaminata (inclusi numero e data dei documenti) e include la lista dei membri del comitato.
- Una copia del consenso informato, se modificato dal proprio comitato etico, in cui sia chiaramente indicato numero della versione e data.
- Lista dei co-investigatori che sono autorizzati a lavorare a questo studio.

### 6.2 Reclutamento dei pazienti e Screening

La registrazione di un paziente sarà accettata solamente da parte dello sperimentatore autorizzato. Un paziente può essere registrato dopo verifica dei criteri di eleggibilità. Una lista esaustiva delle domande a cui rispondere è inclusa nella *check-list* di registrazione, che fa parte delle *case report form*. Questa *check-list* deve essere completata dallo sperimentatore responsabile, prima che il paziente sia registrato.

### 6.3 Procedure per la raccolta dati

#### 6.3.1 Raccolta dati

Sarà disponibile un sistema online di raccolta dati.

Tutti i dati saranno raccolti dalla documentazione clinica dei pazienti prodotta durante le consuete visite di follow-up presso i vari centri, e registrati in un apposito *database web-based*.

Verranno raccolti:

- Anamnesi ed esame obiettivo del paziente
- Eventuale valutazione cardiologica pretrattamento e in corso di trattamento
- Emocromo completo ogni 3 mesi
- Aspirato midollare eseguito dopo 3-6-12-18-24-30-36 mesi o in accordo con le pratiche standard del centro
- Analisi molecolare ogni 3 mesi o in accordo con le pratiche standard del centro
- Analisi mutazionale basale, durante il corso della terapia o al termine del trattamento, se disponibile
- Raccolta degli eventi avversi G3 e G4.
- Raccolta degli eventi avversi vascolari (sia arteriosi che venosi) di qualsiasi grado.

**Tabella 1. Tabella riassuntiva follow-up**

	BASALE	MESI											
		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Anamnesi, esame obiettivo	X		X		X		X		X		X		X
Valutazione clinica	X		X		X		X		X		X		X
Emocromo	X		X		X		X		X		X		X
Aspirato midollare per analisi morfologica	X		X		X		X		X		X		X
Aspirato midollare per analisi citogenetica	X		X		X		X		X		X		X
Analisi molecolare su sangue periferico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dosaggio farmaco	X		X		X		X		X		X		X
ECG/ Ecocardiografia	X				X				X				X
		Osservazione minima					Se disponibile						

### 6.3.2 Flusso dei dati

In ogni caso, lo sperimentatore è responsabile della verifica che le CRF siano inviate al Centro Dati il prima possibile e che siano correttamente e completamente compilate. Il Centro Dati effettuerà controlli ampi e consistenti e invierà delle Form di Query in caso di dati inconsistenti. Lo sperimentatore (o un delegato autorizzato del suo staff) risponderà elettronicamente. Il data manager GIMEMA successivamente verificherà la modifica.

### 6.4 Durata dello studio

12 mesi per l'inserimento dei dati dall'arruolamento del primo paziente dello studio.

### 6.5 Ritiro dei soggetti

Trattandosi di studio retrospettivo osservazionale il ritiro del soggetto è previsto solo nel caso di ritiro del consenso informato da parte del paziente stesso.

### 6.6 Controllo di qualità

Controlli di consistenza manuali e computerizzati saranno effettuati sulle nuove form create; in caso di inconsistenza dei dati saranno inviate delle query. Le form corrette saranno validate dal data manager per essere inserite nel database. Le form inconsistenti saranno mantenute "pending" fino a risoluzione dell'inconsistenza.



## 7 Criteri di valutazione

### 7.1 Valutazione della risposta

#### Risposta Ematologica Completa

La Risposta Ematologica Completa (CHR) è definita come:

- GB  $< 10 \times 10^9 /L$ ; conta dei neutrofili assoluta  $> 1000$
- Conta piastrinica  $<$  limite superiore del range;  $> 100000$
- Assenza di granulociti immaturi nella conta differenziale
- Basofili  $< 2\%$
- Milza non palpabile

#### Risposta Citogenetica

La risposta citogenetica viene valutata sull'aspirato midollare e la sua definizione si basa sulla percentuale di metafasi con positività del cromosoma Philadelphia (Ph), su 20 metafasi esaminate: si distinguono così risposte citogenetiche complete (CCyR, 0% di cellule Ph+), maggiori (MCyR, 1-35%), minori (36-65%), minime (65-95%) o assenti ( $>95\%$ ). Nel caso in cui non vi siano 20 metafasi valutabili, la presenza del cromosoma Ph viene valutata in FISH, considerando in CCyR pazienti con una positività  $< 1\%$ .

#### Risposta Molecolare

La risposta molecolare si valuta utilizzando la RQ-PCR (Polymerase Chain Reaction) ed è espressa in BCR-ABL/ABLIS. La risposta molecolare è definita maggiore quando l'attività trascrittiva del gene è pari o inferiori allo 0,1% in almeno due valutazioni; è detta completa quando la PCR non rileva alcuna trascrizione con una sensibilità  $\geq MR4$  ( $\geq 10000$  copie del gene di controllo Abl).

### 7.2 Valutazione della tossicità

Gli eventi avversi saranno registrati all'interno dello studio secondo classificazione NCI CTCAE v.4.0

## 8 Considerazioni statistiche

### 8.1 Dimensione del campione

Nel presente studio saranno arruolati tutti i pazienti affetti da CML Ph+ in fase cronica trattati con almeno una dose di Ponatinib secondo uso compassionevole, a partire da ottobre 2011, o successivamente secondo legge 648/96 che abbiano iniziato il trattamento almeno 12 mesi prima dell'arruolamento nel presente studio. Si prevede di arruolare all'incirca 80 pazienti.

### 8.2 Analisi

Le caratteristiche dei pazienti saranno rappresentate tramite tabelle di frequenza per le variabili qualitative e tramite indici di posizione per le variabili quantitative; gli eventi avversi ed i SAE saranno rappresentati tramite tabelle di frequenza. Eventuali associazioni fra fattori categorici verranno valutate nelle opportune tabelle a doppia attraverso il test Chi-Quadrato o, se necessario, attraverso il test esatto di Fisher e quelle fra fattori continui e fattori categorici verranno valutate attraverso il test di Wilcoxon per 2 gruppi, o il test di Kruskal-Wallis per più di 2 gruppi. Il tempo alla risposta sarà stimato a partire



dalla data di inizio trattamento, utilizzando il modello dell'incidenza cumulata considerando il decesso prima dell'ottenimento risposta e l'uscita di protocollo prima dell'ottenimento della risposta come rischi competitivi; il test di Gray sarà utilizzato per testare eventuali differenze tra gruppi. La OS verrà calcolata dalla data di registrazione alla data di decesso o di ultimo follow-up, sarà considerato un fallimento il decesso per ogni causa. La EFS verrà calcolata dalla data di registrazione, verranno considerati fallimenti la perdita della RCE, la perdita della RCM, la perdita della RCC, la progressione in fase avanzata di malattia (fase accelerata o crisi blastica), il raddoppiamento dei globuli bianchi ( $>20000/\text{mm}^3$ ), il decesso per ogni causa e la tossicità che porta all'interruzione definitiva del trattamento, a seconda di quello che si verificherà per primo. La PFS verrà calcolata dalla data di registrazione, verranno considerati fallimenti la progressione in fase avanzata di malattia (fase accelerata o crisi blastica) e il decesso per ogni causa, a seconda di quello che si verificherà per primo. Le distribuzioni di sopravvivenza (OS, EFS, PFS) saranno stimate per mezzo dello stimatore di Kaplan-Meier e le eventuali differenze saranno valutate per mezzo del test Log-Rank. Tutte le analisi saranno eseguite tramite il software statistico SAS (versione 9.2 o successiva). Per tutte le stime saranno riportati gli intervalli di confidenza al 95%, tutti i test saranno a due code, considerando  $p < 0.05$  come differenza statisticamente significativa.

## 9 Segnalazione di eventi avversi

Trattandosi di uno studio osservazionale retrospettivo, non è prevista la raccolta di segnalazioni di farmacovigilanza.

## 10 Considerazioni etiche

### 10.1 Protezione del paziente

Lo sperimentatore responsabile assicurerà che questo studio è condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (*Tokyo, Venice, Hong Kong, Somerset West and Edinburgh amendments*) e le leggi nazionali. Il protocollo è stato scritto e lo studio sarà condotto secondo le *ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice* (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). Il protocollo sarà approvato dai Comitati Etici locali in accordo con la Determina AIFA del 20 marzo 2008.

### 10.2 Identificazione del soggetto

Non sarà richiesto il nome del paziente. Ad ogni paziente registrato nello studio sarà attribuito un numero sequenziale identificativo. Questo numero identificherà il paziente e deve essere incluso in tutte le CRF.

### 10.3 Consenso informato

Tutti i pazienti saranno informati sulla finalità dello studio. Saranno inoltre informati sulla confidenzialità dei loro dati e che le loro cartelle cliniche possono essere controllate per le finalità dello studio da personale autorizzato e dal loro medico curante. Un esempio di consenso informato è consegnato allo sperimentatore insieme al protocollo. È responsabilità del singolo sperimentatore adattare il consenso informato, se necessario. La versione adattata deve essere datata e controllata. Il consenso informato adattato è parte dei documenti da sottomettere al comitato etico per l'approvazione. Il comitato etico competente di ogni istituzione deve validare il consenso informato prima che il centro possa partecipare allo studio. È responsabilità dello comitato etico locale garantire che la versione adattata sia conforme



alle linee guida ICH-GCP. Sarà sottolineato che la partecipazione è volontaria e che il paziente può ritirarsi dallo studio in qualunque momento. Il consenso informato deve essere ottenuto per tutti i pazienti inclusi nello studio prima che siano registrati al Centro Dati GIMEMA. Ciò deve essere fatto in accordo con norme regolatorie locali e nazionali. Per gli stati membri dell'Unione Europea, la procedura di ottenimento del consenso informato deve essere conforme con linee guida ICH-GCP.

## 11 Responsabilità amministrative

### 11.1 Il Coordinatore dello Studio

Il coordinatore dello studio (in collaborazione con il Centro Dati) è responsabile per la stesura del protocollo, la revisione del Database, la documentazione della revisione di questo, la discussione sul contenuto dei report con il data manager e lo statistico, e la pubblicazione dei risultati dello studio. In generale sono anche responsabili della risposta alle domande cliniche riguardo l'eleggibilità.

#### **Study coordinator:**

Dr.ssa Carmen Fava  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche  
Ospedale S. Luigi Gonzaga-Medicina Interna 2  
Orbassano  
Tel. 011/9026721  
Fax 011/9038636  
Mail [c.fava@tin.it](mailto:c.fava@tin.it)

#### **Data Manager**

Dr.ssa Lorena Giaretto  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche  
Ospedale S. Luigi Gonzaga-Medicina Interna 2  
Orbassano  
Tel. 011/9026709  
Fax 011/9038636  
Mail [lorena.giaretto@libero.it](mailto:lorena.giaretto@libero.it)

### 11.2 Il Centro Dati GIMEMA

Il Centro Dati GIMEMA è responsabile della revisione del protocollo, della gestione del database, del controllo della qualità dei dati riportati, della generazione di report e analisi in collaborazione con il coordinatore dello Studio. Tutte le domande di tipo metodologico devono essere indirizzate al Centro Dati GIMEMA.

#### **CENTRO DATI GIMEMA**

Via Casilina 5  
00182 ROMA  
tel + 39 06 70390526  
Fax: +39 06 70390540

#### **Team Leader:**

**Marco Vignetti**  
Tel: +39 06 70390527  
e-mail: [m.vignetti@gimema.it](mailto:m.vignetti@gimema.it)

#### **BioStatistician:**

**Francesca Paoloni**  
Tel: +39 06 70390512  
e-mail: [f.paoloni@gimema.it](mailto:f.paoloni@gimema.it)

#### **Clinical Research Scientist:**

**Paola Fazi**  
Tel: +39 06 70390528  
e-mail: [p.fazi@gimema.it](mailto:p.fazi@gimema.it)

#### **Project manager**

**Enrico Crea**  
Tel: +39 06 70390514  
e-mail: [e.crea@gimema.it](mailto:e.crea@gimema.it)



**Regulatory Affairs**  
**Michele Griguolo**  
Tel: +39 06 70390515  
e-mail: [m.griguolo@gimema.it](mailto:m.griguolo@gimema.it)

## 12 Sponsor dello studio

Lo sponsor dello studio è la Fondazione GIMEMA.

## 13 Assicurazione dello Studio

Non prevista, in accordo con la Determina AIFA del 20 marzo 2008.

## 14 Pubblicazione

Una volta che lo studio è stato chiuso e il *Writing Committee* ha presentato la pubblicazione dello studio, qualsiasi centro partecipante può usare i suoi propri dati (generate nel suo centro) per scopo formativo, come pubblicazione o presentazione. In ogni caso, per l'utilizzo di tale materiale lo sponsor dello studio deve essere informato preventivamente. È, inoltre, dovere dello sperimentatore includere il nome dello sponsor in ogni lavoro.

### 14.1 Authorship

La pubblicazione finale dei risultati dello studio sarà scritta dal coordinatore dello studio sulla base dell'analisi finale svolta dal centro dati GIMEMA. Una bozza del manoscritto sarà inviata dal coordinatore dello studio al centro dati per revisione. Gli autori del manoscritto saranno il coordinatore dello studio, gli sperimentatori che abbiano arruolato più del 10% dei pazienti eleggibili nello studio (in ordine di inclusione) e due membri del team GIMEMA. A meno di accordi differenti tra lo sperimentatore coordinatore ed il centro dati, tutti gli altri partecipanti o rappresentanti del centro dati che hanno contribuito allo studio saranno menzionati nella sezione del manoscritto dei ringraziamenti.

### 14.2 Responsabilità della pubblicazione

Il manoscritto sarà inviato ad una rivista scientifica maggiore dopo revisione del coordinatore dello studio. Il titolo di tutti i manoscritti includerà "GIMEMA", e tutti i manoscritti includeranno una sezione appropriate dei ringraziamenti, menzionando tutti gli sperimentatori che hanno contribuito allo studio e le unità di supporto. Il *Chairman* del gruppo, il Coordinatore dello studio ed il centro dati devono approvare tutte le pubblicazioni, gli abstract e le presentazioni basate sui pazienti inclusi nello studio. Ciò è applicabile a qualsiasi singolo paziente registrato nello studio o a qualsiasi sottogruppo di pazienti. Nessuna pubblicazione può includere un'analisi di qualunque degli *endpoint* dello studio senza che i risultati finali dello studio siano già stati pubblicati dal coordinatore dello studio.



## Appendix A: References

1. JE Cortes et al. Ponatinib in refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. NEJM November 2012
2. JE Cortes et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia. NEJM November 2013
3. JE Cortes et al. Ponatinib in Patients with CML and Ph+ ALL Resistant or Intolerant to Dasatinib or Nilotinib, or with the T315I BCR-ABL Mutation: 2-Year Follow-up of the PACE trial. ASH 2013 Abstract 650
4. P D le Coutre et al. Ponatinib in Heavily Pretreated Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML): Management of Adverse Events in the PACE Trial. ASH 2013 Abstract 1496
5. H M Kantarjian et al. Efficacy and Safety of Ponatinib Following Failure of Nilotinib in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) in the PACE Trial. ASH 2013 Abstract 2738
6. A Hochhaus et al. Efficacy and Safety of Ponatinib Following Failure of Dasatinib in Patients With Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) in the PACE Trial. ASH 2013 Abstract 1498





## Appendix B: World Medical Association Declaration of Helsinki

### Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

#### World Medical Association

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:  
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975  
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983  
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989  
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996  
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000  
53rd WMA General Assembly, Washington, DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added)  
55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added)  
59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008  
64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

#### Preamble

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data. The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should be applied with consideration of all other relevant paragraphs.
2. Consistent with the mandate of the WMA, the Declaration is addressed primarily to physicians. The WMA encourages others who are involved in medical research involving human subjects to adopt these principles.

#### General Principles

3. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, *"The health of my patient will be my first consideration"*, and the International Code of Medical Ethics declares that, *"A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care"*.
4. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health, well-being and rights of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.
6. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best proven interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
7. Medical research is subject to ethical standards that promote and ensure respect for all human subjects and protect their health and rights.
8. While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects.
9. It is the duty of physicians who are involved in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professionals and never with the research subjects, even though they have given consent.
10. Physicians must consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.
11. Medical research should be conducted in a manner that minimises possible harm to the environment.
12. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate ethics and scientific education, training and qualifications. Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional.
13. Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.



14. Physicians who combine medical research with medical care should involve their patients in research only to the extent that this is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.

15. Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.

#### Risks, Burdens and Benefits

16. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the risks and burdens to the research subjects.

17. All medical research involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and groups involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or groups affected by the condition under investigation. Measures to minimise the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.

18. Physicians may not be involved in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. When the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of definitive outcomes, physicians must assess whether to continue, modify or immediately stop the study.

#### Vulnerable Groups and Individuals

19. Some groups and individuals are particularly vulnerable and may have an increased likelihood of being wronged or of incurring additional harm. All vulnerable groups and individuals should receive specifically considered protection.

20. Medical research with a vulnerable group is only justified if the research is responsive to the health needs or priorities of this group and the research cannot be carried out in a non vulnerable group. In addition, this group should stand to benefit from the knowledge, practices or interventions that result from the research.

#### Scientific Requirements and Research Protocols

21. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.

22. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described and justified in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, potential conflicts of interest, incentives for subjects and information regarding provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. In clinical trials, the protocol must also describe appropriate arrangements for post-trial provisions.

#### Research Ethics Committees

23. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins. This committee must be transparent in its functioning, must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence and must be duly qualified. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No amendment to the protocol may be made without consideration and approval by the committee. After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.

#### Privacy and Confidentiality

24. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information.

#### Informed Consent



25. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

26. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

27. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.

28. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

29. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

30. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

31. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

32. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

#### Use of Placebo

33. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best proven intervention(s), except in the following circumstances:

Where no proven intervention exists, the use of placebo, or no intervention, is acceptable; or

Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of any intervention less effective than the best proven one, the use of placebo, or no intervention is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive any intervention less effective than the best proven one, placebo, or no intervention will not be subject to additional risks of serious or irreversible harm as a result of not receiving the best proven intervention. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.

#### Post-Trial Provisions

34. In advance of a clinical trial, sponsors, researchers and host country governments should make provisions for post-trial access for all participants who still need an intervention identified as beneficial in the trial. This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.

#### Research Registration and Publication and Dissemination of Results



35. Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.

36. Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

#### Unproven Interventions in Clinical Practice

37. In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should subsequently be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded