

GITMO STUDY

Impatto del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche sulle capacità lavorative di pazienti adulti nella fase post trattamento: uno studio osservazionale “cross-sectional” multicentrico GITMO

GITMO - Work_In

Observational, Cross-sectional, multicentre, spontaneous, non-interventional Study

Version: n. 01 date 16 giugno 2023

Acronimo: Work_In

Promotor: GITMO Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia Cellulare.

Center coordinator: Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS – Roma. CIC 307

Principal Investigator: Marco Cioce

Information contained in this protocol is the property of GITMO and is confidential. Information may not be disclosed to any third party without written authorization from him. This material may be disclosed and used by staff and associates, as necessary. These persons should be told that this information is confidential. This document may not be reproduced or stored in any form (i.e. electronic, printed, etc.), except as required by regulatory authorities, without permission from GITMO.



CONTACTS

<p>Principal Investigator and Centre Coordinator Marco Cioce, MSc, RN Via Bernardo Barbiellini Amidei, 43 – 00168. Roma</p>	<p>Tel 3472294176 E-mail: marco.cioce@policlinicogemelli.it</p>
<p>Promotor GITMO Massimo Martino, MD President</p>	<p>www.gitmo.it Tel. 378/3012898 E-mail: dr.massimomartino@gmail.com E-mail: segreteria.presidenza@gitmo.it</p>
<p>GITMO Clinical Trials Office Luca Castagna, MD Michele Malagola, MD Eliana Degrandi Clinical Trial Office GITMO</p>	<p>E-mail: l.castagna@villasofia.it E-mail: michele.malagola@unibs.it Tel. 378/3012899 E-mail: trialoffice@gitmo.it</p>
<p>Chairman Protocol revision Ivan Borrelli</p>	<p>E-mail: ivan.borrelli@unicatt.it</p>
<p>Statisticians Marco Cioce</p>	<p>E-mail: marco.cioce@policlinicogemelli.it</p>

SOMMARIO

1.	PROTOCOL SUBSCRIPTION	4
2.	PROTOCOL SYNOPSIS	5
2.1.	Italian synopsis	5
3.	BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO	10
4.	DISEGNO DELLO STUDIO	11
5.	OBIETTIVI DELLO STUDIO	11
6.	ENDPOINTS	12
7.	NUMERO DI PAZIENTI E METODO	12
8.	CRITERI SELEZIONE PAZIENTI	12
8.1.	Criteri di inclusione	12
8.2.	Criteri di esclusione	13
9.	DATI DA RACCOGLIERE/ANALIZZARE	13
10.	CAMPIONE	13
11.	ANALISI STATISTICA	13
12.	ASPETTI ETICI E GIURIDICI	14
12.1.	Condotta etica dello studio	14
12.2.	Responsabilità dello sperimentatore	14
12.3.	Comitato Etico/Approvazione	14
12.4.	Emendamenti al protocollo	15
12.5.	Deviazioni di protocollo	15
12.6.	Consenso Informato	15
12.7.	Riservatezza	16
12.8.	Conservazione dei documenti dello studio	16
13.	PROPIETA' DEI DATI	16
13.1.	NORME DI PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI	16
13.2.	Autore	17
13.3.	Responsabilità della pubblicazione	17
14.	RIFERIMENTI	17



1. PROTOCOL SUBSCRIPTION

This protocol will have to be approved by the president

Dr. Massimo Martino
GITMO President

Date

The chairman has revised the format and the contents of this protocol and he has approved it.

Dr. Ivan Borrelli
Chairman Protocol revision

Date

This protocol has been approved by local Principal Investigator. The following signature documents this approval.

Principal Investigator's Name

Principal Investigator signature

2. PROTOCOL SYNOPSIS

2.1. ITALIAN SYNOPSIS

TITOLO DELLO STUDIO	Impatto del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche sulle capacità lavorative di pazienti adulti nella fase post trattamento: uno studio osservazionale cross-sectional multicentrico GITMO
PROMOTORE/SPONSOR	GITMO
SPERIMENTATORE PRINCIPALE	Marco Cioce
BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO	<p>Il trapianto allogenico di Cellule Staminali Emopoietiche (allo-HSCT) è lo standard di cura per malattie ematologiche che non rispondono alla terapia tradizionale. Malgrado l'aspettativa di vita sia in costante e progressivo aumento, il trattamento rimane associato ad una serie di effetti collaterali e complicanze che possono non solo influenzare la funzione "biologica" dell'organismo, ma anche avere un impatto negativo sugli stati emotivi, sulla capacità di svolgere le attività quotidiane, sulle relazioni sociali e sulla capacità lavorativa. Quanto descritto, insieme a fattori individuali ed ambientali, può portare i pazienti sottoposti ad allo-HSCT ad allontanarsi temporaneamente o permanentemente dal mercato del lavoro pur appartenendo ad una fascia di età definita "attiva". La letteratura revisionata non ha offerto informazioni sufficienti riguardo alla possibile relazione tra trapianto allogenico e riduzione della capacità lavorativa.</p> <p>L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'impatto che il trattamento ha sull'attività lavorativa di pazienti adulti, in termini di tasso di occupazione, di congedo per malattia, di idoneità lavorativa e di riduzione del reddito. Inoltre, nella prospettiva di un approccio multidimensionale del problema descritto si vuole andare ad indagare anche eventuali relazioni con i tratti tipici che contraddistinguono la salute mentale e con la qualità di vita percepita.</p>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	<p>Obiettivo Primario: Valutare l'impatto del allo-HSCT sulla capacità lavorativa in pazienti adulti.</p> <p>Obiettivo Secondario: Valutare come la modifica della capacità lavorativa agisca sulla qualità di vita e sui</p>

	livelli di ansia, depressione e stress e come questi si modifichino nel corso degli anni.
ENDPOINT	<p>Endpoint primario Misura dell'indice di abilità lavorativa e il suo andamento temporale</p> <p>Endpoint secondario Impatto delle abilità lavorative sulla percezione della qualità della vita e sugli aspetti psicologici e come questo effetto si modifica nel tempo.</p>
DISEGNO DELLO STUDIO OGGETTO DELLO STUDIO	Studio osservazionale cross-sectional multicentrico
NUMERO DI PAZIENTI	<p>Un recente studio americano di grandi dimensioni che ha coinvolto 1365 soggetti sottoposti a TCSE alloigenico ha fornito un dato di prevalenza del 39% di pazienti che hanno ripreso il lavoro prima di un anno dal TCSE [17]. A 2 anni era di circa il 50%, mentre a 3 anni la percentuale saliva al 62%.</p> <p>Considerando la prevalenza inferiore (1 anno), un livello di confidenza del 95% ed un margine di errore al 5%, il campione calcolato è di 291 pazienti (margine di errore calcolato 4.99%).</p>
POPOLAZIONE TARGET	Questo studio arruolerà pazienti sottoposti ad allo-HSCT presso i Centri GITMO.
CRITERI DI INCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti che accedono al follow up nel periodo compreso tra 1 e 5 anni (\pm 3 mesi) successivi al allo-HSCT - Di età compresa tra i 18 e i 65 anni - In remissione completa [$<$ 5% di blasti nel midollo osseo, conta assoluta dei neutrofili $>$ 1000/mcl ($>$ $1 \times 10^9/L$), conta piastrinica $>$ 100 000/mcl ($>$ $100 \times 10^9/L$), e indipendenza dalla trasfusione di sangue] - Lavorativamente occupati - Firma del consenso alla partecipazione allo studio del consenso al trattamento dei dati personali
CRITERI DI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con meno di 18 anni e con più di 65 anni - Pazienti che non hanno effettuato allo-hsct - Pazienti non in remissione completa - Pazienti non lavorativamente occupati

	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti che non esprimeranno o ritireranno il consenso alla partecipazione allo studio o il consenso al trattamento dei dati personali
DURATA DELLO STUDIO e DURATA DELL'ARRUOLAMENTO	Lo studio terminerà il 30/06/2024
STRUMENTI	<p>Per misurare l'impatto dell'allo-HSCT sulle capacità lavorative in pazienti adulti e per valutare come questo modifichi nel tempo la percezione di qualità di vita e i livelli di distress psicologico saranno utilizzati i seguenti strumenti auto compilati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Work Ability Index (WAI); - Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplant (FACT-BMT, Ver 4); - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
ANALISI STATISTICA	<p>Il campione sarà descritto nelle sue caratteristiche demografiche e cliniche utilizzando le principali tecniche di statistica descrittiva. In particolare, le variabili qualitative saranno riportate come frequenze assolute e relative (percentuali), mentre le variabili di tipo quantitativo, saranno sintetizzate, con la media e deviazione standard e/o con la mediana e range interquantile qualora non sia rispettato l'assunto di normalità in distribuzione delle variabili.</p> <p>Un'analisi di correlazione sarà eseguita mediante il calcolo del coefficiente di correlazione di Spearman e/o Kendall.</p> <p>Per la verifica della "normalità", saranno analizzati i punteggi delle scale somministrate con uno studio dei valori medi, della Deviazione Standard (SD) e della distribuzione mediante il test di S-Francia; tutte le scale utilizzate hanno un output di tipo numerico non categorico. I test inferenziali verranno eseguiti anche sul dataset stratificato per genere e patologia. In particolare, per le variabili qualitative verrà impiegato il test del chi-quadrato e per le variabili quantitative, distribuite come una normale, il test T di Student o altrimenti il test di Mann-Whitney.</p> <p>Per la verifica di ipotesi su dati non appaiati e non gaussiani sarà utilizzato il test di Mann Whitney U o quando i gruppi sono più di due il test di Kruskal-Wallis H.</p> <p>L'Anova per misure ripetute sarà applicata per individuare potenziali differenze negli score sulla</p>

	<p>qualità della vita e indice di occupazione nel tempo. Sarà utilizzato un modello di regressione lineare per prevedere i punteggi delle scale utilizzate con le variabili sopradescritte mentre sarà utilizzato un modello di regressione logistica per indagare i predittori dello stato occupazionale.</p> <p>Un modello a effetti misti per dati longitudinali sarà fittato per valutare l'andamento degli score nel tempo aggiustando per la presenza di fattori confondenti.</p> <p>I risultati saranno considerati statisticamente significativi con un p value < 0.05.</p> <p>Tutte le analisi saranno condotte con il software R versione 4.2.1.</p>
BIBLIOGRAFIA	<p>[1] Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2015;21(11):1863-1869. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032.</p> <p>[2] Frodin, U., Borjeson, S., Lyth, J., & Lotfi, K. (2010). A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: A 3-year follow-up. <i>Bone Marrow Transplantation</i>, 46, 1345–1352. doi:10.1038/bmt.2010.304.</p> <p>[3] Gooley, T.A., Chien, J.W., Pergam, S.A., Hingorani, S., Sorrow, M.L., Boeckh, M., McDonald, G.B. (2010). Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. <i>New England Journal of Medicine</i>, 363, 2091–2101. dx.doi.org/10.1056/NEJM oa1004383.</p> <p>[4] Baliouis, M., Rennoldson, M. Dawson, D.L., Mills, J. & das Nair, R. (2017). Perceptions of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Coping Predict Emotional Distress During the Acute Phase After Transplantation. <i>Oncology Nursing Forum</i>, 44, 1.</p> <p>[5] Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. <i>Eur J Oncol Nurs.</i> 2016;21:248-256. doi:10.1016/j.ejon.2015.10.011.</p> <p>[6] Poloméni A, Lapusan S, Bompont C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. <i>Eur J Oncol Nurs.</i></p>

- 2016;21:248-256. doi:10.1016/j.ejon.2015.10.011.
- [7] Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA*. 2004;291(19):2335-2343. doi:10.1001/jama.291.19.2335.
- [8] Kuba K, Esser P, Mehnert A, et al: Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52:1651–1657
- [9] Fife, B.L., Huster, G.A., Cornetta, K.G., Kennedy, V.N., Akard, L.P., & Broun, E.R. (2000). Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 1539–1549.
- [10] Lee, S.J., Loberiza, F.R., Antin, J.H., Kirkpatrick, T., Prokop, L., Alyea, E.P., . . . Soiffer, R.J. (2005). Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 35, 77–83. doi:10.1038/sj.bmt.1704709.
- [11] Akechi T, Nakano T, Okamura H, Ueda S, Akizuki N, Nakanishi T, Uchitomi Y. Psychiatric disorders in cancer patients: Descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2001;31:188 – 194.
- [12] Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, Nakano T, Mikami I, Okamura H, Uchitomi Y. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer*. 2000;88:2817-2823.
- [13] Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M, Katsumata N, Ando M, Adachi I, Uchitomi Y. Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: Prevalence and risk factors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000;61:131 – 137.
- [14] Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN: Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: A review of the literature. *Psycho-Oncology* 2009; 18:113–127.
- [15] Rasmussen DM, Elverdam B. The meaning of work and working life after cancer: an interview study.

	<p>Psychooncology. 2008;17(12):1232-1238. doi:10.1002/pon.1354.</p> <p>[16] Salit RB, Lee SJ, Burns LJ, et al. Return-to-Work Guidelines and Programs for Post-Hematopoietic Cell Transplantation Survivors: An Initial Survey. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2020;26(8):1520-1526. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.022</p> <p>[17] Bhatt NS, Brazauskas R, Salit RB, et al. Return to Work Among Young Adult Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. <i>Transplant Cell Ther.</i> 2021;27(8):679.e1-679.e8. doi:10.1016/j.jtct.2021.04.013.</p> <p>[18] Juhani Ilmarinen, The Work Ability Index (WAI), <i>Occupational Medicine</i>, Volume 57, Issue 2, March 2007, Page 160, https://doi.org/10.1093/occmed/kqm008.</p> <p>[19] McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, Hurd DD. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 1997 Feb;19(4):357-68. doi: 10.1038/sj.bmt.1700672. PMID: 9051246.</p> <p>[20] Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, Gipponi KM, Mariutti G, Busato S, Mella S. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. <i>Support Care Cancer.</i> 2020 Aug;28(8):3921-3926. doi: 10.1007/s00520-019-05244-8. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31858249.</p>
--	---

3. BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO

Il trapianto allogenico di Cellule Staminali Emopoietiche (allo-HSCT) è lo standard di cura per malattie ematologiche che non rispondono alla terapia tradizionale; oggi rappresenta ancora l'unica opzione terapeutica in alcune forme di leucemie acute, linfomi e sindromi mielo-proliferative [1]. Per ovviare agli effetti tossici della terapia e per ridurre i rischi, i pazienti vengono ricoverati in ambienti “protetti” con conseguente isolamento prolungato che può durare anche diverse settimane [2,3]. Malgrado l’aspettativa di vita sia in costante e progressivo aumento, il trattamento rimane associato ad una serie di effetti collaterali e complicanze che possono essere debilitanti per il paziente come fatigue, nausea, vomito, mucosite, febbre, GvHD (acuta o cronica), ecc. Tali effetti, che spingono alcuni pazienti a riferire l’esperienza come “travolgente”, un “walk to hell and back”, possono insorgere precocemente o nell’immediato post trapianto o accompagnare il paziente nei mesi e negli anni successivi [4]; ciò può, non solo influenzare la funzione “biologica” dell’organismo, ma anche avere un impatto negativo sugli stati emotivi, sulla capacità di svolgere le attività quotidiane, sulle relazioni sociali e sulla capacità lavorativa [5].



È evidente come il trattamento, con le sue complicanze che esitano in alterazione dello stato di salute anche in modo tardivo e non di rado permanente, possa rivestire un ruolo determinante sul decadimento della qualità di vita dei pazienti e, a volte, dei loro caregiver [6]; questo, si può tradurre nella creazione di “barriere” che possono impedire l’esecuzione delle più comuni attività come quelle di ricoprire un ruolo sociale, compreso svolgere un lavoro [7]. Inoltre, alcuni studi riportano come 15-40% dei pazienti sottoposti ad allo-HSCT presentino stadi clinici di ansia e sintomi depressivi prima, durante e dopo il trattamento [8-12]; diversamente si manifesta il distress, anche a distanza di tempo, come sindrome simile alle precedenti ma abbracciando ambiti più ampi come quelli della vulnerabilità, dell’isolamento sociale, e delle crisi spirituali [13,14].

Quanto descritto, insieme a fattori individuali ed ambientali, può portare i pazienti sottoposti ad allo-HSCT ad allontanarsi temporaneamente o permanentemente dal mercato del lavoro pur appartenendo ad una fascia di età definita “attiva”; questo per disoccupazione, per assenza momentanea causa malattia o perché percettore di pensione di invalidità. Da questo, emerge come lo stato di salute dei pazienti, minato da problemi fisici e psico-sociali, possa influenzare fortemente la loro capacità lavorativa causando assenteismo e conseguente difficoltà nel mantenere il proprio posto; questo è ancora più rilevante se si considera che spesso i pazienti si ammalano in età “attiva” [15].

Va sottolineato come la sopravvivenza dopo il allo-HSCT non deve essere intesa solamente come cura o guarigione dalla malattia ma anche come ritorno del paziente a svolgere un ruolo all’interno della famiglia, della comunità e del posto di lavoro; quest’ultimo aspetto fornisce una misura in termini di autostima, di competenze acquisite, di indipendenza economica e di contributo alla società. Difatti, il lavoro fornisce un luogo ideale dove sviluppare una propria rete sociale con interazioni relazionali all’interno dei gruppi [16]. Purtroppo, si osserva sempre più frequentemente, anche in pazienti giovani, una difficoltà a rientrare al lavoro e nel proprio contesto sociale con tassi di disoccupazioni più alti rispetto alla popolazione generale [17].

La letteratura revisionata non ha offerto studi dove venivano analizzati in modo sufficiente la possibile relazione tra trapianto allogenico e riduzione della capacità lavorativa; pertanto, l’obiettivo dello studio è quello di valutare l’impatto che il trattamento ha sull’attività lavorativa di pazienti adulti, in termini di tasso di occupazione, di congedo per malattia, di idoneità lavorativa e di riduzione del reddito. Inoltre, nella prospettiva di un approccio multidimensionale del problema descritto si vuole andare ad indagare anche eventuali relazioni con i tratti tipici che contraddistinguono la salute mentale e con la qualità di vita percepita.

4. DISEGNO DELLO STUDIO

Per gli scopi dichiarati verrà condotto uno studio osservazionale cross-sectional multicentrico.

5. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo primario

Valutare l’impatto del allo-HSCT sulla capacità lavorativa in pazienti adulti.

Obiettivo secondario

Valutare come la modifica della capacità lavorativa agisca sulla qualità di vita e sui livelli di ansia, depressione e stress e come questi si modifichino nel corso degli anni.



6. ENDPOINTS

Endpoint(s) PRIMARI

Misura dell'indice di abilità lavorativa e il suo andamento temporale

Endpoint(s) SECONDARI

Impatto delle abilità lavorative sulla percezione della qualità della vita e sugli aspetti psicologici e come questo effetto si modifica nel tempo.

7. NUMERO DI PAZIENTI E METODO

Questo studio arruolerà pazienti sottoposti ad allo-HSCT presso i Centri GITMO aderenti fino alla data del 30/06/2024.

Saranno indagate variabili quali età, genere, tipo di trapianto, fonte cellule staminali emopoietiche, stato civile, complicanze post trapianto, stato lavorativo, prima occupazione, professione attraverso una scheda anamnestica somministrata in modalità face-to-face dal PI locale.

Per misurare l'impatto dell'allo-HSCT sulle capacità lavorative in pazienti adulti e per valutare come questo modifichi nel tempo la percezione di qualità di vita e i livelli di distress psicologico saranno utilizzati i seguenti strumenti:

Work Ability Index (WAI)

Il WAI è uno strumento utilizzato nella clinica occupazionale e misura le capacità lavorative correlate ad ambiti propri della salute degli individui [18].

Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT, Ver 4)

Il FACT-BMT () è uno strumento di valutazione psicodiagnostica composto da 47 item che nello specifico indagano quantitativamente 5 aspetti che equivalgono ad altrettante dimensioni della qualità di vita [19].

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

La scala HADS è un questionario di autovalutazione tra i più utilizzati in oncologia sulla misura del disagio emotivo [20].

8. CRITERI SELEZIONE PAZIENTI

8.1. CRITERI DI INCLUSIONE

Per la durata dello studio, verranno inclusi pazienti che accedono al follow up nel periodo compreso tra 1 e 5 anni (\pm 3 mesi) successivi al allo-HSCT di età compresa tra i 18 e i 65 anni, in remissione completa [$<$ 5% di blasti nel midollo osseo, conta assoluta dei neutrofil $>$ 1000/mcL ($>$ $1 \times 10^9/L$), conta piastrinica $>$ 100 000/mcL ($>$ $100 \times 10^9/L$), e indipendenza dalla trasfusione di sangue], lavorativamente occupati, che esprimeranno il consenso alla partecipazione allo studio ed il consenso al trattamento dei dati personali.

8.2. CRITERI DI ESCLUSIONE

Verranno esclusi pazienti con meno di 18 anni e con più di 65 anni e/o che non hanno effettuato allo-HSCT e/o non sono in remissione completa e/o non lavorativamente occupati. Inoltre, verranno esclusi dallo studio pazienti che non esprimeranno o ritireranno il consenso alla partecipazione allo studio o il consenso al trattamento dei dati personali.

9. DATI DA RACCOGLIERE/ANALIZZARE

I documenti e strumenti cartacei verranno stampati dai centri per le finalità dello studio e conservati dal PI locale in luogo sicuro. La documentazione originale rimarrà al centro partecipante; al termine dello studio saranno inviate al PI del centro coordinatore le copie della documentazione di tutti i pazienti arruolati, tramite corriere espresso per garantire la tracciabilità e la sicurezza della spedizione dei dati. IL centro coordinatore si farà carico delle spese di spedizione e della prenotazione dei corrieri.

I dati provenienti dai Centri aderenti, saranno riversati su foglio elettronico “Excel”; una volta importati, saranno elaborati attraverso Software Stata/IC [17.1 for Windows (64-bit Intel)]. La gestione e conservazione dei dati avverrà nel rispetto dei principi enunciati nella Dichiarazione di Helsinki e nel documento di Good clinical practice.

10. CAMPIONE

Un recente studio americano di grandi dimensioni che ha coinvolto 1365 soggetti sottoposti a TCSE allogeneico ha fornito un dato di prevalenza del 39% di pazienti che hanno ripreso il lavoro prima di un anno dal TCSE [17]. A 2 anni era di circa il 50%, mentre a 3 anni la percentuale saliva al 62%.

Considerando la prevalenza inferiore (1 anno), un livello di confidenza del 95% ed un margine di errore al 5%, il campione calcolato è di 291 pazienti (margine di errore calcolato 4.99%).

11. ANALISI STATISTICA

Il campione sarà descritto nelle sue caratteristiche demografiche e cliniche utilizzando le principali tecniche di statistica descrittiva. In particolare, le variabili qualitative saranno riportate come frequenze assolute e relative (percentuali), mentre le variabili di tipo quantitativo, saranno sintetizzate, con la media e deviazione standard e/o con la mediana e range interquantile qualora non sia rispettato l'assunto di normalità in distribuzione delle variabili.

Un'analisi di correlazione sarà eseguita mediante il calcolo del coefficiente di correlazione di Spearman e/o Kendall.

Per la verifica della “normalità”, saranno analizzati i punteggi delle scale somministrate con uno studio dei valori medi, della Deviazione Standard (SD) e della distribuzione mediante il test di S-Francia; tutte le scale utilizzate hanno un output di tipo numerico non categorico. I test inferenziali verranno eseguiti anche sul dataset stratificato per genere e patologia. In particolare, per le variabili qualitative verrà impiegato il test del chi-quadrato e per le variabili quantitative, distribuite come una normale, il test T di Student o altrimenti il test di Mann-Whitney.

Per la verifica di ipotesi su dati non appaiati e non gaussiani sarà utilizzato il test di Mann Whitney U o quando i gruppi sono più di due il test di Kruskal-Wallis H.



L'Anova per misure ripetute sarà applicata per individuare potenziali differenze negli score sulla qualità della vita e indice di occupazione nel tempo.

Sarà utilizzato un modello di regressione lineare per prevedere i punteggi delle scale utilizzate con le variabili sopradescritte mentre sarà utilizzato un modello di regressione logistica per indagare i predittori dello stato occupazionale.

Un modello a effetti misti per dati longitudinali sarà fittato per valutare l'andamento degli score nel tempo aggiustando per la presenza di fattori confondenti.

I risultati saranno considerati statisticamente significativi con un p value < 0.05 .

Tutte le analisi saranno condotte con il software R versione 4.2.1.

12. ASPETTI ETICI E GIURIDICI

12.1. CONDOTTA ETICA DELLO STUDIO

Lo studio sarà condotto secondo i principi della Buona Pratica Clinica (GCP) come riportato dalla vigente normativa italiana ed europea.

Il ricercatore responsabile assicurerà che questo studio sia condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e le leggi e i regolamenti italiani, e fornisce la massima protezione del paziente. Il protocollo è stato scritto e lo studio sarà condotto secondo la linea guida tripartita armonizzata ICH per GCP, emessa dall'Unione Europea. L'approvazione del Comitato Etico Locale competente deve essere ottenuta prima dell'inizio della sperimentazione. Una copia del modulo di consenso informato del paziente deve essere presentata all'autorità o al comitato competente, insieme al protocollo per l'approvazione scritta. L'approvazione scritta del protocollo e il consenso informato da parte dell'autorità o del comitato responsabile e appropriato devono essere ottenuti prima dell'arruolamento dei pazienti nello studio. Lo sperimentatore deve informare l'autorità competente o il comitato dei successivi emendamenti al protocollo, che devono essere approvati da questo.

12.2. RESPONSABILITÀ DELLO SPERIMENTATORE

Le responsabilità dello sperimentatore sono stabilite nelle linee guida ICH per la buona pratica clinica (GCP) e nella direttiva UE sulla sperimentazione clinica 2001/20/CE e 2005/28/CE.

12.3. COMITATO ETICO/APPROVAZIONE

L'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico Locale deve essere ottenuta prima dell'inizio della sperimentazione. Lo sperimentatore deve informare l'autorità competente o il comitato dei successivi emendamenti al protocollo, che devono essere approvati. La sperimentazione non sarà avviata fino a quando lo sperimentatore non avrà ottenuto l'approvazione scritta dello studio dal Comitato Etico/IRB appropriato. Tutta la corrispondenza con il Comitato Etico Locale deve essere conservata nelle copie del fascicolo dell'investigatore di IRB/IEC. Le approvazioni devono essere inoltrate al Promotore degli studi (GITMO). Dopo che l'ufficio studi clinici di GITMO avrà ricevuto le approvazioni si procederà con l'apertura del centro alla registrazione dei pazienti.

Lo Sperimentatore è responsabile della notifica al Comitato Etico di qualsiasi grave deviazione dal protocollo o qualsiasi altra cosa che possa comportare un rischio aggiuntivo per i soggetti.

Eventuali annunci pubblicitari utilizzati per reclutare soggetti per lo studio devono essere esaminati e approvati dal Comitato etico prima dell'uso.

12.4. EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO

Qualsiasi emendamento a questo protocollo deve essere concordato dai Principal Investigator e dal Promotore. La verifica scritta dell'approvazione CE sarà ottenuta prima dell'implementazione di qualsiasi modifica che influisca sulla sicurezza o sull'efficacia del soggetto.

Le modifiche di natura amministrativa non richiedono l'approvazione della CE ma saranno sottoposte all'IRB/CE a scopo informativo.

12.5. DEVIAZIONI DI PROTOCOLLO

Quando si verifica un'emergenza che richiede una deviazione dal protocollo per un soggetto, verrà effettuata una deviazione solo per quel soggetto. Verrà presa una decisione il prima possibile per determinare se il soggetto (per il quale è stata preparata la deviazione dal protocollo) deve continuare lo studio. La cartella clinica del soggetto descriverà completamente la deviazione dal protocollo e indicherà i motivi di tale deviazione. Inoltre, lo sperimentatore notificherà per iscritto alla CE tale deviazione dal protocollo.

12.6. CONSENSO INFORMATO

Prima dell'arruolamento in questo studio, lo sperimentatore è responsabile dell'ottenimento del consenso informato scritto e dei moduli informativi dal paziente, o dal rappresentante legalmente riconosciuto, dopo un'adeguata spiegazione degli scopi e dei metodi. Un rappresentante legalmente riconosciuto è un individuo o un altro organismo autorizzato ai sensi della legge applicabile ad acconsentire, per conto di un potenziale paziente, alla partecipazione del paziente allo studio clinico. L'acquisizione di consensi informati e moduli informativi deve essere documentata nella cartella clinica del paziente, come richiesto da ICH GCP, e i moduli informativi e di consenso informato devono essere firmati e datati personalmente dal paziente, o da un rappresentante legalmente riconosciuto, e dal medico che ha condotto la discussione sull'informazione e sul consenso informato. Le informazioni originali firmate e i moduli di consenso informato devono essere conservati in conformità con la politica istituzionale e una copia dei moduli firmati deve essere fornita al paziente o al rappresentante legalmente riconosciuto.

Tutti i pazienti saranno informati degli obiettivi dello studio, del potenziale beneficio, dei possibili eventi avversi, delle procedure e dei possibili rischi a cui sarà esposto e del meccanismo di assegnazione del trattamento. Si sottolinea che la partecipazione è volontaria e che il paziente può rifiutare un'ulteriore partecipazione al protocollo, quando lo desidera. Ciò non pregiudicherà le successive cure del paziente. Saranno informati della stretta riservatezza dei loro dati, ma che le loro cartelle cliniche possono essere esaminate a fini di sperimentazione da persone autorizzate diverse dal loro medico curante. Questo deve essere fatto in conformità con i requisiti normativi locali. Il consenso informato scritto testimoniato deve essere ottenuto per tutti i pazienti inclusi nello studio o il loro tutore/rappresentante legalmente autorizzato prima che vengano arruolati. Registrare il nome del testimone e la data in cui è stato ottenuto il consenso informato nelle note ospedaliere del paziente.



12.7. RISERVATEZZA

L'accesso ai dati clinici è riservato esclusivamente al personale autorizzato. Gli inquirenti verificheranno e garantiranno la massima riservatezza delle cartelle cliniche dei pazienti nel rispetto degli standard sulla privacy e sui dati personali previsti dalla legislazione italiana. I nomi dei pazienti non compariranno mai in alcuna comunicazione e/o corrispondenza.

Le autorità di regolamentazione e/o l'IEC/IRB possono richiedere l'accesso a tutti i documenti di origine, ai record di acquisizione dei dati e ad altra documentazione di studio per l'audit o l'ispezione di un sito. L'accesso diretto a questi documenti deve essere garantito dall'investigatore, che deve fornire un supporto in ogni momento per queste attività.

La riservatezza del paziente sarà mantenuta e non sarà resa pubblica nella misura consentita dalle leggi e dai regolamenti applicabili (Legge n. 675/1996 e smi) e dal Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati).

Il nome del paziente non verrà chiesto dal promotore. Ad ogni paziente arruolato nello studio verrà automaticamente attribuito un numero identificativo alfanumerico composto da Iniziale del Nome, Iniziale del Cognome, CIC del centro, numero progressivo partendo da 001. Questo numero identificherà il paziente e deve essere incluso in tutti i moduli di segnalazione del caso. Al fine di evitare errori di identificazione, sui moduli verrà riportata anche la data di nascita.

Il centro promotore non potrà conoscere le identità correlate ai codici dei centri partecipanti, ogni PI locale dovrà tenere la lista di corrispondenza dei propri pazienti arruolati nello studio nelle modalità di riservatezza previste dalle GCP.”

12.8. CONSERVAZIONE DEI DOCUMENTI DELLO STUDIO

Lo sperimentatore deve garantire che le registrazioni e i documenti relativi alla conduzione dello studio e alla distribuzione del farmaco oggetto dello studio, ovvero copie di CRF e documenti di origine (documenti originali, dati e registrazioni siano conservati dallo sperimentatore per tutto il tempo necessario per rispettare le normative nazionali e internazionali

13. PROPIETA' DEI DATI

Tutti i dati prodotti sono di proprietà del Promotore GITMO.

13.1. NORME DI PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI

Tutti i dati prodotti sono di proprietà del Promotore dello studio GITMO. È responsabilità del Centro di coordinamento dello studio pubblicare i risultati dello studio dopo il suo completamento. I Centri partecipanti non sono autorizzati a pubblicare le esperienze dei singoli centri prima della pubblicazione dello studio multicentrico. I Centri partecipanti e gli Autori saranno elencati in base al loro contributo complessivo allo studio. Il ricercatore principale e/o il comitato di redazione forniranno a GITMO manoscritti, abstract o il testo completo di qualsiasi altra divulgazione prevista (presentazione di poster, relatore invitato o presentazione di docente ospite, ecc.) almeno 30 giorni prima dell'invio. Il comitato di redazione dello studio pubblicherà i risultati finali della



sperimentazione. Il Presidente del Comitato e il coordinatore dello studio GITMO devono approvare tutte le pubblicazioni, gli abstract e le presentazioni pertinenti allo studio presentato a convegni e/o riunioni. Questo vale per tutti i dati sull'intera popolazione dello studio o sui sottogruppi di pazienti. I titoli dei manoscritti e/o degli abstract dovrebbero includere il termine "GITMO". Tutti i manoscritti includeranno anche una sezione "Ringraziamenti", che menzionerà tutti i ricercatori che hanno contribuito allo studio.

13.2. AUTORE

La relazione finale dei risultati dello studio sarà redatta dal Coordinatore dello studio alla luce delle analisi effettuate presso il Centro Dati. Una bozza avanzata del manoscritto sarà inviata al Data Center per la revisione da parte del coordinatore dello studio. La paternità sarà definita dalla Procedura Operativa GITMO "POLITICA DI PUBBLICAZIONE" (ultima revisione disponibile) come segue:

Primo autore: ricercatore principale dello studio.

Ultimo Autore: Presidente GITMO (promotore dello studio) al momento dell'inizio dello studio.

Il Consiglio Direttivo definirà ulteriori Autori tra i membri del Consiglio e della Segreteria del GITMO che hanno contribuito allo studio e all'analisi dei dati secondo le attuali linee guida di pubblicazione delle principali riviste scientifiche. L'elenco degli autori si baserà sul contributo al disegno dello studio, all'analisi dei dati del protocollo e alla finalizzazione del manoscritto, al numero di pazienti arruolati nello studio e alla qualità dei dati riportati (a discrezione del ricercatore principale e del comitato direttivo). Tutti i manoscritti saranno approvati dal comitato direttivo di GITMO prima dell'invio.

13.3. RESPONSABILITÀ DELLA PUBBLICAZIONE

I manoscritti saranno inviati alle principali riviste scientifiche dopo la revisione da parte del coordinatore dello studio. Il titolo di tutti i manoscritti includerà GITMO e tutti i manoscritti includeranno un'appropriata sezione di riconoscimento, menzionando tutti i ricercatori che hanno contribuito allo studio, nonché gli enti di supporto. Il comitato di scrittura, il coordinatore dello studio e il centro dati devono approvare tutte le pubblicazioni, gli abstract e le presentazioni basate sui pazienti inclusi in questo studio. Ciò è applicabile a qualsiasi singolo paziente registrato nello studio o a qualsiasi sottogruppo dei pazienti dello studio. Le pubblicazioni non possono includere alcuna analisi di nessuno degli endpoint dello studio a meno che i risultati finali dello studio non siano già stati pubblicati dal coordinatore dello studio.

14. RIFERIMENTI

[1] Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(11):1863-1869. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.032.

[2] Frodin, U., Borjeson, S., Lyth, J., & Lotfi, K. (2010). A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: A 3-year follow-up. *Bone Marrow Transplantation*, 46, 1345–1352. doi:10.1038/bmt.2010.304.



- [3] Gooley, T.A., Chien, J.W., Pergam, S.A., Hingorani, S., Sorrow, M.L., Boeckh, M., McDonald, G.B. (2010). Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 363, 2091–2101. [dx.doi.org/10.1056/NEJM oa1004383](https://doi.org/10.1056/NEJM oa1004383).
- [4] Baliouis, M., Rennoldson, M. Dawson, D.L., Mills, J. & das Nair, R. (2017). Perceptions of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Coping Predict Emotional Distress During the Acute Phase After Transplantation. *Oncology Nursing Forum*, 44, 1.
- [5] Poloméni A, Lapusan S, Bompoint C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;21:248-256. doi:10.1016/j.ejon.2015.10.011.
- [6] Poloméni A, Lapusan S, Bompoint C, Rubio MT, Mohty M. The impact of allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation on patients' and close relatives' quality of life and relationships. *Eur J Oncol Nurs*. 2016;21:248-256. doi:10.1016/j.ejon.2015.10.011.
- [7] Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA*. 2004;291(19):2335-2343. doi:10.1001/jama.291.19.2335.
- [8] Kuba K, Esser P, Mehnert A, et al: Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52:1651–1657
- [9] Fife, B.L., Huster, G.A., Cornetta, K.G., Kennedy, V.N., Akard, L.P., & Broun, E.R. (2000). Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 1539–1549.
- [10] Lee, S.J., Loberiza, F.R., Antin, J.H., Kirkpatrick, T., Prokop, L., Alyea, E.P., . . . Soiffer, R.J. (2005). Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 35, 77–83. doi:10.1038/sj.bmt.1704709.
- [11] Akechi T, Nakano T, Okamura H, Ueda S, Akizuki N, Nakanishi T, Uchitomi Y. Psychiatric disorders in cancer patients: Descriptive analysis of 1721 psychiatric referrals at two Japanese cancer center hospitals. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2001;31:188 – 194.
- [12] Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, Nakano T, Mikami I, Okamura H, Uchitomi Y. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer*. 2000;88:2817-2823.
- [13] Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M, Katsumata N, Ando M, Adachi I, Uchitomi Y. Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: Prevalence and risk factors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000;61:131 – 137.
- [14] Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN: Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: A review of the literature. *Psycho-Oncology* 2009; 18:113–127.
- [15] Rasmussen DM, Elverdam B. The meaning of work and working life after cancer: an interview study. *Psychooncology*. 2008;17(12):1232-1238. doi:10.1002/pon.1354.



- [16] Salit RB, Lee SJ, Burns LJ, et al. Return-to-Work Guidelines and Programs for Post-Hematopoietic Cell Transplantation Survivors: An Initial Survey. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(8):1520-1526. doi:10.1016/j.bbmt.2020.04.022
- [17] Bhatt NS, Brazauskas R, Salit RB, et al. Return to Work Among Young Adult Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):679.e1-679.e8. doi:10.1016/j.jtct.2021.04.013.
- [18] Juhani Ilmarinen, The Work Ability Index (WAI), *Occupational Medicine*, Volume 57, Issue 2, March 2007, Page 160, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqm008>.
- [19] McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, Hurd DD. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Feb;19(4):357-68. doi: 10.1038/sj.bmt.1700672. PMID: 9051246.
- [20] Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, Gipponi KM, Mariutti G, Busato S, Mella S. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020 Aug;28(8):3921-3926. doi: 10.1007/s00520-019-05244-8. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31858249.