



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	GIACOMO ZACCHERINI		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR			
Punteggio VRA	Neoassunto		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Dott. Giacomo Zaccherini
	Prof. Paolo Caraceni
	Dott. Maurizio Baldassarre
	Dott. Maurizio Biselli

TITOLO DEL PROGETTO		
A novel COMBinATorial therapy with albumin and enoxaparin in patients with decompensated cirrhosis at high-risk of poor outcome (COMBAT trial).		
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE	EU	
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Clinico/interventistico	
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

(1) AIMS OF THE PROJECT

The COMBAT trial falls within the activities planned in Working Package (WP) 5 of the EU-funded project entitled “Decompensated cirrhosis: identification of new combinatorial therapies based on systems approaches (DECISION)”. The DECISION project (Grant Agreement No: 847949) (www.decision-for.liver.eu) gathers the expertise from 22 different European partners (hospitals, research foundations and institutes, patient and physician associations, and small-and-medium-sized enterprises, SMEs) to accomplish the aim to identify novel combinatorial therapies tailored to mechanism-based groups of patients with acute decompensation of cirrhosis.

Basing on the preliminary results of the still ongoing animal experiments planned in the project and an expert consensus involving the leaders of all working packages and the principal investigators of the 9 European clinical centers participating to the Consortium the combination human albumin plus enoxaparin was selected as the most promising combinatorial therapy to be tested in the COMBAT trial.

Therefore, the aim of the COMBAT trial, a phase II randomized clinical trial, is to assess the safety and tolerability, and the efficacy of a combinatorial therapy based on the administration of human albumin and enoxaparin in patients with decompensated cirrhosis discharged from the hospital after an episode of acute decompensation.

(2) METHODS

The COMBAT trial is a phase II, proof of concept, exploratory, open-label, multicenter, randomized (1:1) clinical trial performed in 9 European clinical centers: 3 in Spain, 2 in Italy and Germany, 1 in France and 1 in United Kingdom.

90 patients with cirrhosis discharged from the hospital after an index admission for Acute Decompensation (AD), according to the EASL-CLIF criteria, at high risk of poor outcome, defined as a CLIF-C AD score \geq 50, will be randomized to receive Human Albumin (20% vials) and enoxaparin (subcutaneous solution) on top of Standard Medical Therapy (SMT) or SMT alone. Patients will be treated with the combinatorial therapy up to a maximum of 90 days from inclusion and followed until death or liver transplantation up to a maximum of 180 days from inclusion.

The primary endpoint will be the safety and tolerability of the combinatorial therapy of human albumin and enoxaparin on top of SMT compared to SMT alone from baseline to Day 90. Safety will be evaluated as the percentage of subjects who discontinued the study drug due to at least 1 of the following treatment-emergent adverse events (TEAE) which are considered relevant for the study: pulmonary edema, severe thrombocytopenia and/or major bleeding according to the definition by Shulman et al (J Thromb Haemost. 2005 Apr;3(4):692-4.).

The secondary endpoints have been chosen to better understand the impact of the combinatorial therapy of human albumin and enoxaparin on efficacy, organ function and the development of complications. These endpoints will also offer an indication about potential signals in efficacy for future trials. In detail secondary endpoints will be:

- 90 and 180-days incidence of liver- and non-liver related Serious Adverse Event (SAE)
- 90 and 180-days changes in prognostic scores from baseline (CLIF-C AD, MELD, MELD- Na), incidence of ACLF, paracentesis, major complication of cirrhosis, overall and transplant-free survival.

Moreover, to explore the impact on pathophysiological mechanisms of cirrhosis and the role of selected biomarkers in predicting the response to the combinatorial therapy, 30, 90 and 180-days changes in systemic



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

inflammation, blood transcriptome, metabolomic landscape, albumin structure and function, coagulation, extracellular vesicles, and endothelial function will be also evaluated.

(3) EXPECTED RESULTS/IMPACT

Decompensation of cirrhosis constitutes a global health problem and is characterized by a high mortality rate. Therefore, by testing the safety of a combinatorial therapy based on human albumin and enoxaparin, the COMBAT trial will pave the way for future study testing the efficacy of this approach, with the ultimate goal is, of course, to reduce the risk of short-term death following acute decompensation of cirrhosis as much as possible.

(4) EDUCATIONAL ACTIVITIES OF THE RESEARCH FELLOW

As part of the project, specific training activities will be provided for the personnel involved, aimed at acquiring specific skills necessary for the conduct of clinical trials. The skills include Good Clinical Practice, CRF design and implementation using the RedCAP platform, analysis of collected data and reporting using specific statistical analysis software. Continuing education activities will focus on the clinical and pathophysiological aspects of decompensated cirrhosis and will take place both locally and at national and international congresses of the main scientific societies and European networks.

(5) RESEARCH ACTIVITY OF THE RESEARCH FELLOW

The research fellow will be actively involved in the conduct of the study, the discussion and interpretation of interim data and the monitoring of study progress. He/she will also be responsible for the preparation of interim and final reports on the study results and their presentation at internal meetings or at national or international congresses. Finally, the Research Fellow will be involved in the preparation of the manuscript for publication of the study results.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

*(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)*

*(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)*

Punti

Il candidato svolgerà l'attività connessa al progetto presso l'U.O. Semeiotica Medica dell'IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna – Policlinico di Sant'Orsola. L'attività clinica, per un totale di circa 18 ore settimanali, sarà svolta prevalentemente presso l'Ambulatorio Cirrosi dell'U.O. e sarà finalizzata allo screening e follow-up dei pazienti arruolati nel trial previsto nel progetto. Per tale motivo sono richieste competenze specifiche nella gestione dei pazienti con cirrosi scompensata e nella conduzione di studi clinici in tale ambito.

L'assegnista provvederà allo screening dei soggetti arruolabili, tra i pazienti afferenti agli Ambulatori ed al Reparto di degenza dell'U.O. Semeiotica Medica. Il candidato si occuperà inoltre di calendarizzare le visite periodiche di follow up, organizzare i prelievi dei campioni biologici e collaborerà con il personale dedicato alla gestione e all'allestimento della biobanca dello studio. Nel corso dello studio il candidato sarà incaricato del costante monitoraggio del livello di aderenza alla terapia prevista dal braccio sperimentale e del monitoraggio dell'andamento clinico dei pazienti, con particolare riguardo alla comparsa di eventi avversi alla terapia e complicanze della cirrosi.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Sarà inoltre compito del candidato la raccolta e conservare dei consensi informati, della documentazione clinica inerente tutte le visite alle quali saranno sottoposti i pazienti arruolati nello studio e la compilazione del Clinical Report Form elettronico che sarà specificamente approntato per la raccolta dei dati clinici.

L'assegnista sarà inoltre coinvolto nella fase di analisi ed interpretazione dei dati raccolti e nell'attività di disseminazione dei risultati dello studio proposto.

Complessivamente, l'obiettivo che l'assegnista dovrà perseguire nel corso nell'anno di incarico consiste nel completamento della fase di arruolamento e follow-up dei pazienti nello studio COMBAT.

Nell'ambito dell'incarico l'assegnista parteciperà ad attività formative pianificate all'interno dell'Unità Operativa di Semeiotica Medica e nell'ambito di congressi organizzati da società scientifiche nazionali (AISF, SIMI) ed internazionali (EASL, AASLD).

Il candidato inoltre parteciperà, sotto la supervisione del tutor, agli ulteriori progetti di ricerca di cui il tutor è "principal investigator".

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali)
Attività assistenziale come medico specialista presso reparto di degenza ordinaria, degenza programmata, day hospital e visite specialistiche presso servizi ambulatoriali dell'U.O. Semeiotica Medica (18 ore/settimana)
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ
IRCSS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna – Policlinico di Sant'Orsola - U.O. Semeiotica Medica

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.