

Titolo:	Ace-536-mf-002 - independence a phase 3, double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of luspatercept (ace-536) versus placebo in subjects with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis on concomitant jak2 inhibitor therapy and who require red blood cell transfusions
Patologia:	Mielofibrosi
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	3
Principali criteri di inclusione:	<p>Il soggetto ha <math>\geq 18</math> anni al momento della firma del consenso informato (ICF).</p> <p>Il soggetto ha una diagnosi di Mielofibrosi Primaria (PMF) secondo i criteri OMS 2016 (Appendice C) o diagnosi di Mielofibrosi post-ET o post-PV secondo i criteri IWG-MRT 2007 (Appendice D), confermata dal referto istologico locale più recente.</p> <p>Il soggetto necessita di trasfusioni di globuli rossi (RBC), definite come:</p> <p>a. Frequenza media di trasfusione RBC: 4-12 unità di RBC ogni 12 settimane immediatamente prima della randomizzazione. Non deve esserci intervallo <math>&gt; 6</math> settimane (42 giorni) senza almeno 1 trasfusione di RBC.</p> <p>b. Le trasfusioni di RBC vengono conteggiate ai fini dell'eleggibilità se somministrate per il trattamento di:</p> <p>Anemia sintomatica (es. affaticamento o dispnea) con Hgb pre-trasfusione <math>\leq 9,5</math> g/dL, oppure</p> <p>Anemia asintomatica con Hgb pre-trasfusione <math>\leq 7</math> g/dL</p> <p>c. Le trasfusioni di RBC somministrate per peggioramento dell'anemia dovuto a sanguinamento o infezioni non vengono conteggiate ai fini dell'eleggibilità.</p> <p>Il soggetto deve essere in trattamento continuo con un</p>

inibitore JAK2 (ad esempio senza interruzioni della dose  $\geq 2$  settimane consecutive), approvato nel paese del centro di studio per il trattamento della mielofibrosi associata a MPN come parte della terapia standard di cura, per almeno 32 settimane, con dose giornaliera stabile per almeno 16 settimane immediatamente precedenti la data di randomizzazione e previsto mantenimento della dose stabile per almeno 24 settimane dopo la randomizzazione.

Il soggetto ha un punteggio di performance ECOG  $\leq 2$  secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group. Una donna in età fertile (FCBP) per questo studio è definita come una donna che:

ha avuto il menarca almeno una volta,

non ha subito isterectomia o ooforectomia bilaterale, oppure

non è stata naturalmente in menopausa (l'amenorrea conseguente a terapia oncologica non esclude il potenziale riproduttivo) per almeno 24 mesi consecutivi (es. ha avuto mestruazioni in qualsiasi momento nei 24 mesi consecutivi precedenti).

Le donne in età fertile (FCBP) che partecipano allo studio devono: Donne in età fertile (FCBP) devono:

a. Avere 2 test di gravidanza negativi verificati dallo sperimentatore prima di iniziare la terapia dello studio. Devono accettare di sottoporsi a test di gravidanza periodici durante lo studio e dopo la fine del farmaco in studio (IP). Questo requisito si applica anche se la partecipante pratica astinenza completa dai rapporti eterosessuali\*.

b. Impegnarsi o in astinenza completa dai rapporti eterosessuali\* (che deve essere verificata mensilmente e documentata) oppure accettare di usare, e poter rispettare, una contraccezione efficace senza interruzioni, 28 giorni prima dell'inizio del farmaco in studio, durante tutta la terapia dello studio (incluse eventuali interruzioni di dose) e per 12 settimane (circa 5 volte la vita media terminale del farmaco IP secondo i dati PK a dosi multiple) dopo la sospensione della terapia.

Uomini partecipanti allo studio devono:

Praticare astinenza completa\* (verificata mensilmente)

	<p>oppure accettare di usare un preservativo durante i rapporti sessuali con una donna in gravidanza o una donna in età fertile mentre partecipano allo studio, durante eventuali interruzioni di dose e per almeno 12 settimane (circa 5 volte la vita media terminale del farmaco IP) dopo la sospensione dello studio, anche se hanno subito una vasectomia riuscita.</p> <p>* L'astinenza completa è accettabile quando corrisponde allo stile di vita preferito e abituale del soggetto. L'astinenza periodica (es. metodi del calendario, ovulazione, sintotermici, post-ovulazione) e il coito interrotto non sono considerati metodi contraccettivi accettabili.</p> <p>** La contraccezione efficace comprende metodi singoli o combinati che risultano in un tasso di fallimento inferiore all'1% annuo se usati in modo corretto e continuo durante lo studio. Tali metodi includono:</p> <p>Contraccezione ormonale combinata (estrogeni + progestinico): orale, intravaginale, transdermica</p> <p>Contraccezione ormonale solo progestinica con inibizione dell'ovulazione: orale, iniettabile, impiantabile</p> <p>Dispositivo intrauterino (IUD)</p> <p>Sistema intrauterino a rilascio ormonale (IUS)</p> <p>Occlusione tubarica bilaterale</p> <p>Partner vasectomizzato</p> <p>Astinenza sessuale</p> <p>Requisiti generali per tutti i soggetti:</p> <p>Il soggetto deve comprendere e firmare volontariamente il consenso informato (ICF) prima di qualsiasi procedura o valutazione legata allo studio.</p> <p>Il soggetto deve essere disposto e in grado di rispettare il calendario delle visite e gli altri requisiti del protocollo, incluso l'uso del dispositivo elettronico per la registrazione dei dati riportati dal paziente.</p>
Principali criteri di esclusione:	Soggetti con anemia dovuta a cause diverse dalla mielofibrosi associata a MPN o dalla terapia con inibitori JAK2 (es. carenza di ferro, carenza di vitamina B12 e/o

folati, anemia autoimmune o emolitica, infezioni, o qualsiasi tipo di sanguinamento clinicamente significativo o sequestro di sangue noto).

Uso da parte del soggetto di idrossiurea, composti immunomodulatori come pomalidomide, talidomide, ESA (agenti stimolanti l'eritropoiesi), steroidi androgenici o altri farmaci con potenziali effetti sull'ematopoiesi entro  $\leq 8$  settimane immediatamente precedenti la data di randomizzazione.

a. I corticosteroidi sistemici sono consentiti per condizioni non ematologiche, a condizione che il soggetto riceva una dose costante equivalente a  $\leq 10$  mg di prednisone nelle 4 settimane immediatamente precedenti la randomizzazione. La terapia chelante del ferro (ICT) è consentita a condizione che il soggetto riceva una dose stabile per le 8 settimane immediatamente precedenti la randomizzazione.

Soggetti con una delle seguenti anomalie di laboratorio al momento dello screening:

- a. Neutrofili:  $< 1 \times 10^9/L$
- b. Conta leucocitaria (WBC):  $> 100 \times 10^9/L$
- c. Piastrine: il livello minimo consentito come approvato per l'inibitore JAK2 concomitante, ma non  $< 25 \times 10^9/L$  o  $> 1000 \times 10^9/L$
- d. Mieloblasti nel sangue periferico:  $> 5\%$
- e. Filtrazione glomerulare stimata (eGFR):  $< 40$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (calcolata con la formula MDRD a 4 variabili) o soggetti nefrotici (es. rapporto albumina/creatinina urinaria  $> 3500$  mg/g)
- f. Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT):  $> 3,0$  x limite superiore della norma (ULN)
- g. Bilirubina diretta:  $\geq 2$  x ULN

Livelli più elevati sono accettabili se attribuibili alla distruzione attiva dei precursori dei globuli rossi nel midollo osseo (es. eritropoiesi inefficace).

Soggetti con ipertensione non controllata, definita come ripetute elevazioni della pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg o diastolica  $\geq 90$  mmHg, non risolta al momento della randomizzazione.

Soggetti con precedenti storie di neoplasie, diverse dalla malattia in studio, a meno che il soggetto non sia libero dalla malattia da  $\geq 3$  anni.

Tuttavia, sono consentiti i soggetti con le seguenti condizioni pregresse o concomitanti:

a. Carcinoma a cellule basali o squamose della pelle  
b. Carcinoma in situ della cervice uterina  
c. Carcinoma in situ della mammella  
d. Riscontro istologico accidentale di carcinoma prostatico (T1a o T1b secondo il sistema di stadiazione clinica TNM – tumor, nodes, metastasis) Soggetti con precedente trapianto di cellule ematopoietiche o soggetti previsti per ricevere un trapianto di cellule ematopoietiche entro 24 settimane dalla data di randomizzazione.

Soggetti con ictus, infarto miocardico, trombosi venosa profonda, embolia polmonare o arteriosa nei 6 mesi immediatamente precedenti la data di randomizzazione.

Soggetti con intervento chirurgico maggiore nei 2 mesi precedenti la data di randomizzazione. Il soggetto deve essere completamente recuperato da qualsiasi intervento chirurgico precedente immediatamente prima della randomizzazione.

Soggetti con un evento emorragico maggiore (definito come sanguinamento sintomatico in area o organo critico e/o sanguinamento che causa una riduzione dell'Hgb  $\geq 2$  g/dL o richiede trasfusione di  $\geq 2$  unità di globuli rossi concentrati) negli ultimi 6 mesi precedenti la data di randomizzazione. Soggetti con malattia cardiaca non adeguatamente controllata e/o con frazione di eiezione ventricolare sinistra nota  $< 35\%$ .

Soggetti con infezione sistemica fungina, batterica o virale non controllata (definita come presenza di segni o sintomi attivi legati all'infezione senza miglioramento nonostante appropriata terapia antibiotica, antivirale e/o altro trattamento).

Soggetti con infezione nota da HIV, evidenza di epatite B attiva (HepB) dimostrata dalla presenza di antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e/o positività per DNA del virus dell'epatite B (HBVDNA positivo), e/o evidenza di epatite C attiva (HepC) dimostrata da test RNA HCV positivo con sensibilità adeguata.

Soggetti con precedente terapia con luspatercept o sotatercept.

Soggetti con storia di gravi reazioni allergiche o anafilattiche, o ipersensibilità a proteine ricombinanti o eccipienti presenti nel farmaco in studio (vedi IB di luspatercept).

	<p>Donne in gravidanza o in allattamento.</p> <p>Soggetti che partecipano a qualsiasi altro protocollo clinico o studio sperimentale che preveda l'uso di terapie sperimentali (inclusi agenti sperimentali) e/o dispositivi terapeutici entro 30 giorni o per agenti sperimentali entro cinque emivite, se maggiore, immediatamente prima della data di randomizzazione.</p> <p>Soggetti con qualsiasi condizione medica significativa, anomalia di laboratorio, malattia psichiatrica o considerati vulnerabili secondo le normative locali (es. detenuti o istituzionalizzati) che impedisca la partecipazione allo studio o ponga il soggetto a rischio inaccettabile se partecipasse.</p> <p>Soggetti con qualsiasi condizione o terapia concomitante che complichino l'interpretazione dei dati dello studio.</p>
Sede e contatti	<p>AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara.  Clara DeAmbrogi :  <a href="mailto:clara.deambrogi@maggioreosp.novara.it">clara.deambrogi@maggioreosp.novara.it</a> ;  Abdou Rraaouf  <a href="mailto:abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it">abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it</a></p>