

Titolo:	CPI 0610-04 (MANIFEST 2) CDAK529A12301 A Phase 3, Randomized, Double-blind, Active-Control Study of CPI-0610 and Ruxolitinib vs. Placebo and Ruxolitinib in JAKi Treatment Naive MF Patients
Patologia:	Mielofibrosi
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	3
Principali criteri di inclusione:	<p>Età</p> <p>≥ 18 anni al momento della firma del consenso informato.</p> <p>. Avere una diagnosi confermata di MF (mielofibrosi primaria – PMF, o post–policitemia vera – PPV-MF, o post–trombocitemia essenziale – PET-MF) secondo i criteri WHO 2016. Richiedere terapia per la MF secondo il parere dello Sperimentatore ed essere eleggibili al trattamento con ruxolitinib.</p> <p>Avere una categoria di rischio DIPSS Intermedio-1 o superiore</p> <p>Avere un volume della milza ≥ 450 cm³ misurato tramite risonanza magnetica (MRI) o tomografia computerizzata (CT), lettura locale o centrale.</p> <p>Aver completato il MFSAF v4.0 per almeno 5 dei 7 giorni precedenti la randomizzazione.</p> <p>Avere almeno 2 sintomi con punteggio medio ≥ 3 nel periodo di 7 giorni precedente la randomizzazione, oppure un punteggio totale medio ≥ 10 nello stesso periodo, utilizzando il MFSAF v4.0.</p> <p>Avere valutazioni di laboratorio accettabili ottenute entro 28 giorni prima della prima dose del farmaco in studio:</p> <p>ANC ≥ 1 × 10⁹/L in assenza di fattori di crescita o trasfusioni nelle 4 settimane precedenti</p>

Conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$ in assenza di fattori di crescita o trasfusioni nelle 4 settimane precedenti

Conteggio dei blasti nel sangue periferico $< 5\%$

AST e ALT $\leq 2,5 \times ULN$ ($\leq 5 \times ULN$ se l'elevazione può essere attribuita al coinvolgimento epatico, es. presenza di epatomegalia)

Bilirubina diretta sierica $< 2,0 \times ULN$

Clearance della creatinina calcolata o misurata ≥ 45 mL/min

Performance status ECOG ≤ 2

Aspettativa di vita > 24 settimane secondo la valutazione dello Sperimentatore

Aver completamente recuperato da interventi chirurgici maggiori, procedure o dalla tossicità residua di grado 1 derivante da precedenti terapie specifiche per la MF (sono consentiti neuropatia periferica di grado 1 e alopecia). Sia i pazienti maschi e femmine sia i partner dei pazienti con potenziale riproduttivo devono accettare di utilizzare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (preferibilmente metodi a basso rischio di errore da parte dell'utilizzatore, come descritto nella Sezione 6.9, in particolare quando la contraccezione è introdotta a seguito della partecipazione a uno studio clinico) durante la terapia dello studio e per 94 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio per i pazienti maschi e i partner maschi di pazienti femmine, e per 184 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio per le pazienti femmine e i partner femminili di pazienti maschi.

NOTA: I pazienti possono considerare di rivolgersi allo sperimentatore per informazioni sulla donazione e crioconservazione delle cellule germinali prima del trattamento.

I pazienti maschi devono essere informati del rischio di tossicità testicolare e ricevere adeguati consigli riguardo alla conservazione dello sperma. Consenso Informato 12. Capace di fornire un consenso informato firmato che include l'adesione ai requisiti e alle restrizioni elencate nel modulo di consenso informato (ICF) e in questo protocollo.

Principali criteri di esclusione:	<p data-bbox="582 197 869 230">Condizioni Mediche</p> <p data-bbox="582 271 1401 338">Aver ricevuto irradiazione splenica entro 6 mesi dall'inizio del farmaco in studio.</p> <p data-bbox="582 383 1225 416">Aver subito una splenectomia in precedenza.</p> <p data-bbox="582 454 1382 633">Essere candidato e disposto a sottoporsi a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e, secondo il parere dello Sperimentatore, il beneficio di procedere a un HSCT allogenico prima del trattamento con un inibitore JAK2 supera i rischi.</p> <p data-bbox="582 674 1398 965">Avere un'infezione attiva o cronica nota da HIV, epatite B o epatite C. Lo screening dei pazienti tramite test sierologici per questi virus non è obbligatorio. Tuttavia, i pazienti con storia pregressa di epatite virale o in cui vi sia sospetto attuale di epatite virale devono eseguire test sierologici per epatite B e C per determinare eventuali infezioni in corso. I pazienti considerati a rischio di infezione da HIV devono eseguire il test HIV.</p> <p data-bbox="582 1005 1406 1364">Avere un'infezione attiva. I pazienti non saranno eleggibili fino al recupero a \leq Grado 1 per almeno 2 settimane prima della prima dose di farmaco in studio. Il test per COVID-19 non è obbligatorio durante lo screening per questo studio. Tuttavia, in base alla situazione epidemiologica locale e al rischio individuale di esposizione e/o allo stato vaccinale del paziente, gli sperimentatori dovrebbero considerare il test e, in caso di positività, rimandare l'inizio del trattamento fino alla risoluzione dell'infezione.</p> <p data-bbox="582 1404 1406 1583">Avere una funzione gastrointestinale compromessa o una malattia gastrointestinale, inclusa IBD attiva, che possa alterare significativamente l'assorbimento del farmaco in studio, inclusi nausea, vomito o diarrea non risolti $>$ Grado 1.</p> <p data-bbox="582 1624 1345 1736">Avere nota ipersensibilità all'agente sperimentale o al ruxolitinib, ai suoi metaboliti o agli eccipienti della formulazione.</p> <p data-bbox="582 1776 1294 1843">Avere una storia di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).</p> <p data-bbox="582 1883 1398 1951">Avere compromissione della funzione cardiaca o malattie cardiache clinicamente significative, inclusi i seguenti:</p> <p data-bbox="582 1991 1406 2024">Infarto miocardico acuto o angina instabile \leq 6 mesi prima</p>
-----------------------------------	--

dell'inizio del farmaco in studio

QTcF > 500 msec all'ECG di screening

Insufficienza cardiaca congestizia NYHA Classe III o IV

Aritmia cardiaca clinicamente significativa non controllata (i pazienti con fibrillazione atriale controllata per frequenza non sono esclusi)

Nota: i pazienti con storia di malattia coronarica e rivascularizzazione non sono esclusi. 10. Avere ipertensione non controllata in corso (pressione arteriosa sistolica a riposo >160 mmHg e pressione arteriosa diastolica a riposo >100 mmHg) nonostante trattamento massimo con almeno 2 farmaci antipertensivi.

Avere iperglicemia non controllata in corso (HbA1c $\geq 9\%$) nonostante trattamento massimo con farmaci anti-iper-glicemici orali e/o iniettabili.

Avere storia di tumore concomitante o secondario, eccetto:

carcinoma basocellulare o squamocellulare locale della pelle adeguatamente trattato

carcinoma in situ della cervice

carcinoma superficiale della vescica

carcinoma prostatico asintomatico senza malattia metastatica nota e che non richiede terapia o richiede solo terapia ormonale e con PSA normale da ≥ 1 anno prima della randomizzazione

tumore in Stadio 1 o 2 adeguatamente trattato attualmente in completa remissione

qualsiasi altro tumore in completa remissione da ≥ 3 anni

Avere qualsiasi altra condizione medica concomitante grave e/o non controllata che, a giudizio dello Sperimentatore, potrebbe compromettere la partecipazione allo studio o l'analisi dei dati dello studio. Questo include, ma non si limita a, malattie polmonari clinicamente significative o disturbi neurologici.

Terapia Precedente/Concomitante

	<p>Aver ricevuto trattamento precedente con qualsiasi inibitore JAK o BET per il trattamento di una neoplasia mieloproliferativa.</p> <p>Aver ricevuto trattamento antitumorale sistemico diverso da idrossiurea o anagrélide meno di 2 settimane (o 5 emivite, se più lungo) prima della prima dose del farmaco in studio. NOTA: Idrossiurea e anagrélide sono consentite fino a 24 ore prima dell'inizio del farmaco in studio.</p> <p>Aver ricevuto qualsiasi agente sperimentale (sia per il trattamento del cancro che no) meno di 2 settimane (o 5 emivite, se più lungo) prima della prima dose del farmaco in studio.</p> <p>Aver ricevuto fattori di crescita ematopoietici (fattore di crescita dei granulociti, agenti stimolanti l'eritropoiesi, mimetici della trombopoietina) o steroidi androgenici meno di 4 settimane prima della prima dose del farmaco in studio.</p> <p>Aver ricevuto inibitori o induttori forti del CYP3A4 entro 2 settimane prima della prima dose del farmaco in studio (Sezione 10.8), inclusa l'iperico (St. John's wort). L'inizio del trattamento o l'uso concomitante di un forte inibitore o induttore del CYP3A4 durante il trattamento dello studio è proibito.</p> <p>Richiedere corticosteroidi sistemici ≥ 10 mg/die di prednisolone o equivalente 4 settimane prima della prima dose del farmaco in studio. I pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi topici, nasali, intra-articolari o inalatori sono eleggibili. Altri Criteri di Esclusione</p> <p>Donne che stanno allattando o sono in gravidanza, come documentato da un test sierico β-hCG coerente con la gravidanza, effettuato entro 72 ore prima della prima dose del farmaco in studio. Le pazienti senza potenzialità riproduttiva (post-menopausa da più di 1 anno; sottoposte a isterectomia, salpingectomia bilaterale e ooforectomia bilaterale) non necessitano del test sierico di gravidanza.</p> <p>Pazienti non disposte o incapaci di rispettare il protocollo dello studio o i requisiti dello studio.</p>
Sede e contatti	AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara. Clara DeAmbroggi : clara.deambroggi@maggioreosp.novara.it ;

	Abdou Rraouf abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it
--	--