

Titolo:	TL-895-201 Studio multicentrico di fase 2, in aperto, per valutare TL-895 in soggetti affetti da mielofibrosi recidivante/refrattaria, mielofibrosi intollerante al trattamento con inibitori della Janus chinasi e mielofibrosi non idonea al trattamento con inibitori della Janus chinasi
Patologia:	Mielofibrosi
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	2
Principali criteri di inclusione:	<p>1. Adulti di età ≥ 18 anni</p> <p>2. Diagnosi confermata di mielofibrosi primaria (MFP), MF post-policitemia vera (PV) o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (ET), come valutato dal medico curante secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)</p> <p>3. Alto rischio, rischio intermedio-2 o rischio intermedio-1, definito mediante il sistema DIPSS</p> <p>4. Coorte 1 (MF recidivante/refrattaria) - Il soggetto deve presentare MF recidivante o refrattaria dopo trattamento con JAKi</p> <p>La MF recidivante è definita come 1 dei seguenti casi:</p> <p>a. Aumento del volume della milza $\geq 25\%$ rispetto al nadir rilevato mediante esame radiologico di diagnostica per immagini</p> <p>b. Aumento $\geq 100\%$ della distanza palpabile al di sotto del margine costale inferiore sinistro (LLCM), per splenomegalia basale da 5 a 10 cm</p> <p>c. Aumento $\geq 50\%$ della distanza palpabile al di sotto del LLCM, per splenomegalia basale di >10 cm</p> <p>d. Ricrescita dopo il raggiungimento di una risposta completa</p> <p>La MF refrattaria è definita come 1 dei seguenti casi dopo aver ricevuto ≥ 12 settimane di trattamento con JAKi: e.</p> <p>Riduzione del volume della milza $<10\%$ rilevata mediante esame radiologico di diagnostica per immagini</p> <p>f. Riduzione della dimensione della milza di $<30\%$ rispetto al valore basale rilevata mediante palpazione</p> <p>5. Coorte 2 (MF intollerante al trattamento con JAKi) - Il soggetto deve aver ricevuto il trattamento con JAKi per almeno 28 giorni, complicato da uno dei seguenti criteri</p>

durante il trattamento:

a. Fabbisogno trasfusionale di RBC (≥ 2 unità/mese per 2 mesi)

b. Trombocitopenia di grado ≥ 3 , anemia, ematoma e/o emorragia

6. Coorte 3 (MF non idonea al trattamento con JAKi) - Il soggetto non deve essere idoneo al trattamento con JAKi definito da una conta piastrinica $\leq 50 \times 10^9/l$

7. Area palpabile della milza che misura ≥ 5 cm al di sotto del LLCM o volume della milza ≥ 450 cm³ mediante esame RMI o TAC

8. Sintomi di MF come definito in base alla presenza di almeno 2 sintomi con un punteggio di almeno 1 ciascuno sul modulo MFSAF v4.0

9. Scala di valutazione del Gruppo cooperativo orientale di oncologia (ECOG) ≤ 2

10. Adeguata funzione ematologica indipendente dal supporto con fattori di crescita per almeno 7 giorni, ad eccezione del fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) pegilato e della darbepoetina che richiedono almeno 21 giorni, definita come:

a. Conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$

b. Conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/l$ per le Coorti 1 e 2, e $\geq 25 \times 10^9/l$ per la Coorte 3

11. Adeguata funzione epatica definita come:

a. Bilirubina totale entro i limiti normali (WNL); se la bilirubina totale è $>$ limite superiore dell'intervallo normale (ULN), i soggetti sono idonei se la bilirubina diretta è $\leq 2,0 \times$ ULN

b. Aspartato aminotransferasi (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN e alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN Adeguata funzione renale definita da una clearance della creatinina stimata ≥ 30 ml/min secondo l'equazione di Cockcroft Gault

13. I soggetti di sesso femminile in età fertile e i rispettivi partner di sesso maschile o i soggetti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare entrambi un metodo contraccettivo efficace durante lo studio e continuare a usarlo per 60 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio. Un metodo contraccettivo efficace per gli uomini è l'uso del preservativo. Tra i metodi contraccettivi efficaci per le donne vi sono: (a) contraccezione ormonale combinata contenente estrogeni e progestinici (orale, intravaginale, transdermica); (b) dispositivo intrauterino combinato con un metodo barriera; (c) sistema intrauterino di rilascio di ormoni combinato con un metodo barriera; (d) occlusione/legatura tubarica bilaterale; (e) partner vasectomizzato; (f) astinenza sessuale, qualora ciò sia in linea con lo stile di vita preferito e abituale del soggetto. L'astinenza periodica (ad es. metodi del calendario,

	<p>dell'ovulazione, sintotermico o post-ovulazione) e il coito interrotto non sono metodi di contraccezione accettabili. Nota: i farmaci commercializzati somministrati in concomitanza in questo studio potrebbero presentare requisiti contraccettivi diversi, compresa la durata richiesta di utilizzo della contraccezione. I requisiti di contraccezione contemplati nel Foglio illustrativo (FI) o nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) devono essere seguiti per tutti i farmaci concomitanti somministrati in questo studio.</p>
<p>Principali criteri di esclusione:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Precedente trattamento con qualsiasi BTK, BMX, BCR-ABL, fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), target della rapamicina nei mammiferi (mTOR), inibitori del bromodominio e del dominio extraterminale (BET) o inibitori della tirosin-chinasi splenica (Syk) 2. Coorti 1 e 2 - Precedente trattamento con JAKi entro 21 giorni dalla scansione RMI/TAC di screening. 3. Precedente splenectomia o irradiazione splenica nelle 24 settimane precedenti la prima dose del trattamento in studio 4. Precedente terapia con: <ol style="list-style-type: none"> a. Trattamento antitumorale con chemioterapia, terapia immunomodulante, terapia biologica, radioterapia o con qualsiasi altra terapia antitumorale nei 28 giorni precedenti la prima dose del trattamento in studio (ad eccezione di JAKi [vedere Criterio di esclusione n. 2]). L'idrossiurea può essere assunta entro 1 giorno dalla prima dose del trattamento in studio b. Qualsiasi agente sperimentale nei 28 giorni o nelle 5 emivite, a seconda di quale sia il periodo più lungo, precedenti la prima dose del trattamento in studio. È consentita la partecipazione a uno studio osservazionale c. Trapianto allogenico di cellule staminali negli ultimi 6 mesi o malattia del trapianto contro l'ospite a seguito di trapianto allogenico o trapianto autologo di cellule staminali nei 3 mesi precedenti la prima dose del trattamento in studio 5. Soggetti con anamnesi di diatesi emorragica o emorragia maggiore (non correlata a traumi) nei 6 mesi precedenti la prima dose del trattamento in studio. Intervento di chirurgia maggiore ricevuto nei 28 giorni precedenti la prima dose del trattamento in studio o anamnesi di trapianto di organo maggiore 6. Anamnesi di difficoltà nella deglutizione, chirurgia gastrica o dell'intestino tenue con anamnesi di malassorbimento o altra malattia gastrointestinale cronica o condizioni che potrebbero compromettere la compliance e/o l'assorbimento del trattamento in studio 7. Malattia intercorrente non controllata, tra cui, seppure

	<p>non limitatamente, cardiopatia clinicamente significativa (Classe III o IV della New York Heart Association); insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare instabile o malattia psichiatrica/situazioni sociali che limiterebbero la compliance ai requisiti dello studio</p> <p>8. Prolungamento dell'intervallo QTc di grado 2 o superiore (>480 millisecondi secondo i Criteri di terminologia comuni degli eventi avversi [v 5.0] del National Cancer Institute)</p> <p>9 Soggetti con infezione batterica, fungina, parassitaria o virale non controllata. I soggetti con infezioni batteriche acute che richiedono l'utilizzo di antibiotici non devono arruolarsi fino a quando l'infezione non sia stabile a giudizio del medico curante; tali soggetti potrebbero essere trattati con antibiotici al momento dello screening</p> <p>10. Soggetti con infezione attiva da virus dell'epatite B (HBV) o virus dell'epatite C (HCV)</p> <p>11. Soggetti con anamnesi nota di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) Altre neoplasie negli ultimi 3 anni, diverse dal carcinoma cutaneo basocellulare o squamocellulare trattato in modo curativo, carcinoma in situ della cervice, carcinoma prostatico non metastatico confinato agli organi o trattato con antigene prostatico specifico nella norma, carcinoma mammario in situ dopo resezione chirurgica completa o carcinoma vescicale superficiale a cellule transizionali</p> <p>12. Necessità di trattamento con inibitori della pompa protonica (per es. omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, dexlansoprazolo, rabeprazolo o pantoprazolo). I soggetti che ricevono inibitori della pompa protonica che passano agli antagonisti del recettore H2 o agli antiacidi sono idonei all'arruolamento in questo studio.</p> <p>13. Soggetti di sesso femminile in gravidanza o che stanno allattando al seno.</p> <p>14. Soggetti, che, a giudizio dello sperimentatore, sono idonei al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e hanno un donatore. I soggetti, che, a giudizio dello sperimentatore, sono idonei all'HSCT, ma che rifiutano il trapianto, sono idonei allo studio.</p> <p>15. Nota ipersensibilità al farmaco in studio o ai suoi eccipienti.</p>
Sede e contatti	<p>AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara. Clara DeAmbrogio : clara.deambrogio@maggioreosp.novara.it ; Abdou Rraaouf abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it</p>