



## A.O.U. MAGGIORE NOVARA

Titolo:	217013 (DESTINY) A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults with Hypereosinophilic Syndrome (HES)
Patologia:	Sindrome ipereosinofila
Tipo di Studio:	Sperimentale con farmaco
Fase:	3
Principali criteri di inclusione:	<p>Età</p> <p>1 Il partecipante deve avere <math>\geq 18</math> anni al momento della firma del consenso informato.</p> <p>Peso corporeo</p> <p>2. Partecipanti con <math>\geq 40</math> kg alla Visita di Screening 1.</p> <p>Tipo di partecipante e caratteristiche della malattia</p> <p>3. Partecipanti con diagnosi documentata di HES prima della Visita 2. La diagnosi di HES si basa su:</p> <p>Eosinofilia nel sangue <math>&gt; 1500</math> eosinofili/<math>\mu\text{L}</math> in almeno 2 occasioni con un intervallo <math>\geq 1</math> mese, senza una causa secondaria non ematologica evidente, e</p> <p>Segni o sintomi di coinvolgimento o disfunzione di organi che possono essere direttamente correlati all'eosinofilia.</p> <p>Storia di flare: Storia di 2 o più flare di HES nei 12 mesi precedenti la Visita 1.</p> <p>I flare storici di HES sono definiti come peggioramento documentato dei sintomi clinici o dei valori di eosinofili nel sangue correlati a HES, che richiedono aggiunta o aumento della terapia con corticosteroidi orali (OCS) o terapia citotossica/immunosoppressiva.</p> <p>Almeno un flare di HES negli ultimi 12 mesi non deve essere correlato a una riduzione della terapia per HES nelle 4 settimane precedenti il flare. Sesso e requisiti relativi a contraccezione/barriera</p>

Partecipanti di sesso maschile o femminile:

Una partecipante femminile è eleggibile a partecipare se non è incinta né in allattamento, e si applica una delle seguenti condizioni:

È una donna non fertile (WONCBP) come definito nella Sezione 10.4, Allegato 4

OPPURE

È una donna fertile (WOCBP) e utilizza un metodo contraccettivo altamente efficace, con un tasso di fallimento <1%, come descritto nella Sezione 10.4, Allegato 4, da almeno 14 giorni prima della prima dose dell'intervento dello studio fino ad almeno 30 settimane dopo l'ultima dose somministrata dell'intervento dello studio.

L'investigatore deve valutare il potenziale di contraccezione Metodo contraccettivo e requisiti per la gravidanza

L'investigatore deve valutare il rischio di fallimento del metodo contraccettivo (ad es., mancata aderenza, metodo recentemente iniziato) in relazione alla prima dose dell'intervento dello studio.

Una donna fertile (WOCBP) deve avere:

un test di gravidanza sierico altamente sensibile negativo durante la Visita di Screening 1, e

un test di gravidanza urinario altamente sensibile negativo entro 24 ore prima della prima dose dell'intervento dello studio.

Se il test urinario non può essere confermato come negativo (ad es., risultato ambiguo), è richiesto un test sierico. In tal caso, la partecipante deve essere esclusa dallo studio se il test sierico risulta positivo. Ulteriori requisiti per i test di gravidanza durante e dopo l'intervento dello studio sono indicati nella Sezione 8.3.5.

L'uso della contraccezione da parte delle donne deve essere coerente con le normative locali relative ai metodi contraccettivi per chi partecipa a studi clinici.

L'investigatore deve valutare il rischio di fallimento del metodo contraccettivo (ad es., mancata aderenza, recente inizio) in relazione alla prima dose dello studio.

	<p>L'investigatore è responsabile della revisione della storia medica, della storia mestruale e dell'attività sessuale recente per ridurre il rischio di includere una donna con gravidanza precoce non rilevata.</p> <p>Consenso informato 6. La partecipante deve essere capace di fornire consenso informato scritto, come descritto nella Sezione 10.1, incluso il rispetto dei requisiti e delle restrizioni riportate nel modulo di consenso informato (ICF) e nel protocollo.</p> <p>Partecipanti francesi: in Francia, una partecipante è eleggibile solo se affiliata o beneficiaria di una categoria di sicurezza sociale.</p>
<p>Principali criteri di esclusione:</p>	<p>Manifestazioni della malattia HES:</p> <p>Qualsiasi manifestazione della sindrome ipereosinofila che, secondo il parere dell'investigatore, possa mettere la partecipante a rischio inaccettabile dalla partecipazione allo studio o compromettere l'interpretazione dei dati di efficacia o sicurezza.</p> <p>Dev'essere considerata in particolare la capacità del partecipante di rispettare i requisiti del protocollo, inclusa la lista di terapie proibite (esclusione criteri n. 14-16).</p> <p>Infezioni:</p> <p>Partecipanti con infezioni croniche o attive in corso che richiedono trattamento sistemico.</p> <p>Partecipanti con infestazioni parassitarie preesistenti entro i 6 mesi prima della Visita 1.</p> <p>Immunodeficienza:</p> <p>Partecipanti con immunodeficienza nota (ad es., HIV), eccetto quelle spiegabili dall'uso di corticosteroidi orali (OCS) o altre terapie per HES. Malignità:</p> <p>Partecipanti con storia di linfoma o linfoma attuale.</p> <p>Partecipanti con malignità attuale o con pregressa storia di cancro in remissione da meno di 5 anni prima della Visita 1.</p> <p>Eccezione: carcinoma localizzato della pelle (basocellulare o squamocellulare) asportato con intento</p>

curativo non comporta esclusione.

Partecipanti con malignità ematologica con ipereosinofilia in cui HES non è la diagnosi primaria, ad esempio: leucemia mieloide cronica, sindrome mielodisplastica, leucemia eosinofila cronica non altrimenti specificata.

Malattie epatiche:

Cirrosi o malattia epatica o biliare instabile secondo valutazione dell'investigatore, definita da: ascite, encefalopatia, coagulopatia, ipoalbuminemia, varici esofagee o gastriche, ittero persistente.

Nota: malattie epatiche croniche stabili non cirrotiche (inclusa sindrome di Gilbert, calcoli biliari asintomatici, epatite B o C cronica stabile) sono accettabili se il partecipante soddisfa comunque i criteri di inclusione.

Cardiovascolare:

Partecipanti con malattia cardiovascolare grave o clinicamente significativa, non controllata con trattamento standard.

Vasculite:

Partecipanti con diagnosi attuale di vasculite.

Partecipanti con forte sospetto clinico di vasculite durante lo screening devono essere valutati; la vasculite attuale deve essere esclusa prima della randomizzazione.  
Eosinofilia di significato sconosciuto:

Iper-eosinofilia senza sintomi clinici e/o senza evidenza di disfunzione d'organo.

Diagnosi clinica di EGPA:

Esclusione dei partecipanti con diagnosi clinica di Granulomatosi Eosinofila con Poliangiite (EGPA).

Malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19):

Partecipanti che, secondo giudizio medico dell'investigatore, potrebbero avere un'infezione attiva da COVID-19 devono essere esclusi.

Partecipanti con contatti positivi noti al COVID-19 negli ultimi 14 giorni devono essere esclusi per almeno 14

giorni dall'esposizione, durante i quali devono rimanere asintomatici.

Altre condizioni mediche concomitanti che possono compromettere la sicurezza del partecipante:

Partecipanti con alterazioni endocrine, autoimmuni, metaboliche, neurologiche, renali, gastrointestinali, epatiche, ematologiche, respiratorie, cardiache o di altri sistemi, preesistenti e clinicamente significative, non associate a HES e non controllate con trattamento standard.

Ipersensibilità:

Partecipanti con allergia o intolleranza a un anticorpo monoclonale o biologico, o a qualunque eccipiente del prodotto sperimentale. Terapie precedenti/concomitanti:

Anticorpi monoclonali (mAbs) diretti contro IL-5/IL-5R:

Partecipanti con fallimento documentato precedente della terapia anti-IL-5/IL-5R.

mAbs in generale:

Partecipanti che hanno ricevuto mAb entro 30 giorni o 5 emivite del farmaco, a seconda di quale sia più lunga, prima della Visita 1.

Nota: Se il partecipante è stato trattato con biologici efficaci per HES, non deve interrompere il trattamento solo per l'idoneità allo studio.

Corticosteroidi sistemici non orali:

Partecipanti che hanno ricevuto corticosteroidi per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea entro 4 settimane prima della Visita 2.

Farmaci sperimentali/altre sperimentazioni cliniche:

Partecipanti che hanno ricevuto agenti sperimentali entro 30 giorni o 5 emivite, a seconda di quale sia più lunga, prima della Visita 1. ("Sperimentale" si riferisce a qualsiasi farmaco non approvato nel Paese in cui viene utilizzato o a formulazioni sperimentali di prodotti commercializzati.)

Partecipanti attualmente coinvolti in qualsiasi altro studio clinico interventistico.

	<p>Nota: Qualsiasi vaccino COVID-19 approvato dal governo locale è consentito. I vaccini COVID-19 sperimentali non sono consentiti.</p> <p>Valutazioni diagnostiche:</p> <p>Stato FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>:</p> <p>Partecipanti che risultano positivi per il gene di fusione FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> sono esclusi.</p> <p>Il campionamento del sangue è richiesto per tutti i partecipanti allo Screening (Visita 1) a meno che non sia già disponibile un risultato documentato.</p> <p>Valutazione ECG:</p> <p>QTcF <math>\geq</math> 450 msec, oppure <math>\geq</math> 480 msec per partecipanti con Blocco di branca allo Screening (Visita 1). Altre esclusioni:</p> <p>Non-responsività ai corticosteroidi orali (OCS):</p> <p>Partecipanti che non rispondono agli OCS, sulla base della risposta clinica o dei valori di eosinofili nel sangue, secondo il giudizio dell'Investigatore.</p> <p>Abuso di alcol o sostanze:</p> <p>Storia (o sospetta storia) di uso eccessivo di alcol o abuso di sostanze nei 2 anni precedenti la Visita 1.</p> <p>Gravidanza/allattamento:</p> <p>Partecipanti che sono incinte o in allattamento.</p> <p>Non devono essere randomizzate se pianificano di rimanere incinte durante il periodo di partecipazione allo studio.</p> <p>Adesione alla terapia:</p> <p>Partecipanti con evidenza nota di mancata adesione ai farmaci di controllo e/o incapacità di seguire le raccomandazioni del medico.</p>
Sede e contatti	<p>AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara.  Clara DeAmbroggi :  <a href="mailto:clara.deambroggi@maggioreosp.novara.it">clara.deambroggi@maggioreosp.novara.it</a> ;</p>

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