



A.O. S. Croce e Carle di Cuneo

| | |
|-----------------------------------|--|
| Titolo: | Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di GIVinostat rispetto all'idrossiurea IN pazienti affetti da Policitemia Vera JAK2V617F positiva ad alto rischio: la SPERIMENTAZIONE GIV-IN PV |
| Patologia: | PV |
| Tipo di Studio: | Interventistico farmacologico |
| Fase: | III |
| Principali criteri di inclusione: | <p>1. Pazienti aventi una diagnosi di PV secondo i criteri dell'OMS del 2016 prima della randomizzazione: Criteri principali</p> <p>a. Hb >16,5 g/dl negli uomini e >16 g/dl nelle donne Oppure HCT >49% negli uomini e >48% nelle donne Oppure Aumento della massa dei globuli rossi</p> <p>b. Biopsia del midollo osseo che mostra ipercellularità per l'età con crescita trilineare (panmielosi), inclusa prominente proliferazione eritroide, granulocitica e megacariocitica con megacariociti pleomorfi maturi (differenze nelle dimensioni)</p> <p>c. Presenza di mutazione JAK2V617F o dell'esone 12 di JAK2 Criterio minore Livello di eritropoietina sierica al di sotto della norma In particolare, in base ai criteri dell'OMS del 2016, la diagnosi di PV richiede di soddisfare: – Tutti e 3 i criteri principali, oppure – I primi 2 criteri principali e il criterio minore.</p> <p>2. Pazienti aventi una malattia JAK2V617F positiva.</p> <p>3. Pazienti che rispettino i criteri della PV ad alto rischio per la trombosi (ovvero, HR) nei 3 anni precedenti lo screening come segue: – Età ≥60 anni e/o – Trombosi pregressa.</p> <p>4. Pazienti aventi necessità di trattamento allo screening, definito dalla presenza di almeno uno dei seguenti: – HCT ≥45% oppure HCT <45% con almeno 1 flebotomia eseguita nei 3 mesi precedenti lo screening, oppure – Conta dei WBC >10 × 10⁹/l, oppure – Conta PLT >400 × 10⁹/l.</p> |

Inoltre, i/le pazienti pretrattati/e con HU non devono presentare un'anamnesi documentata di resistenza o intolleranza all'HU (vedere criterio di esclusione 1).

5. Pazienti aventi HCT normalizzato (ovvero, HCT <45%) alla randomizzazione.

6. Pazienti aventi uno stato di validità ECOG ≤ 2 allo screening.

7. Pazienti aventi una conta dei blasti nel sangue periferico dello 0% allo screening.

8. Le pazienti devono essere in post-menopausa, sterilizzate o, se in età fertile e sessualmente attive, devono adottare efficacemente un metodo contraccettivo altamente efficace (ossia con un tasso di fallimento <1%, quando utilizzato in modo coerente e corretto) come elencato di seguito:

- contraccezione ormonale a base di soli progestinici associata all'inibizione dell'ovulazione per via orale, iniettabile o impiantabile;
- dispositivo intrauterino;
- sistema di rilascio ormonale intrauterino;
- occlusione tubarica bilaterale;
- compagno vasectomizzato/sterilizzato;
- astinenza sessuale.

Dato l'aumento del rischio di eventi trombotici nelle pazienti con PV, secondo i criteri di idoneità dal punto di vista medico dell'OMS per l'uso di contraccettivi, i contraccettivi a base di solo progesterone e levonorgestrel sono i metodi preferiti.

L'astinenza sessuale è intesa come la rinuncia ad avere rapporti eterosessuali per l'intero periodo di rischio associato ai trattamenti in studio. L'affidabilità dell'astinenza sessuale deve essere valutata in relazione alla durata della sperimentazione clinica e allo stile di vita preferito e abituale del soggetto. L'astinenza periodica (metodo del calendario, sintotermico o post-ovulazione), il coito interrotto, l'uso del solo spermicida e il metodo dell'amenorrea lattazionale (LAM) non sono considerati metodi contraccettivi accettabili.

Per donne in età fertile si intendono donne in cui è già comparso il menarca ma che non sono ancora in stato postmenopausale, a meno che non siano permanentemente sterili. I metodi di sterilizzazione permanente includono isterectomia, salpingectomia bilaterale e ooforectomia bilaterale. Lo stato menopausale è inteso come assenza di mestruazioni per 12 mesi senza causa medica alternativa. Un elevato livello di ormone follicolo-stimolante nell'intervallo postmenopausale può essere utilizzato per confermare uno stato postmenopausale in donne che non usano la contraccezione ormonale o la terapia ormonale

| | |
|--|---|
| | <p>sostitutiva. Tuttavia, in assenza di 12 mesi di amenorrea, una singola misurazione dell'FSH non è sufficiente.</p> <p>9. Le pazienti in età fertile devono acconsentire a utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace per tutta la durata dello studio e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del trattamento dello studio se ricevono l'idrossiurea. Per le pazienti che ricevono givinostat non è necessario utilizzare una contraccezione altamente efficace dopo l'ultima dose del trattamento dello studio.</p> <p>10. I soggetti di sesso maschile devono assicurarsi che loro o la/e loro compagna/e utilizzino un metodo contraccettivo altamente efficace come descritto sopra durante lo studio e per almeno 1 anno dopo l'ultima dose del trattamento dello studio se ricevono l'idrossiurea. Per i pazienti che ricevono givinostat non è necessario assicurarsi che questi o le rispettive partner di sesso femminile utilizzino una contraccezione altamente efficace dopo l'ultima dose del trattamento dello studio.</p> <p>11. I soggetti di sesso maschile devono essere disposti a non donare sperma durante lo studio e per almeno 1 anno dopo l'ultima somministrazione del farmaco in studio se ricevono l'idrossiurea. Per i pazienti che ricevono givinostat non è necessario sospendere la donazione di sperma dopo l'ultima dose del trattamento dello studio.</p> <p>+ altri criteri per la fase di trattamento esteso</p> |
| <p>Principali criteri di esclusione:</p> | <p>1. Pazienti pretrattati/e con HU con anamnesi documentata di resistenza o intolleranza ad HU definita dai criteri originali dell'ELN come:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Necessità di flebotomia per mantenere l'HCT <45% dopo 3 mesi di almeno 2 g/die di HU, OPPURE – Mieloproliferazione non controllata, definita come conta PLT >400 × 10⁹/l e conta dei WBC >10 × 10⁹/l dopo 3 mesi di almeno 2 g/die di HU, OPPURE – Mancata riduzione della splenomegalia massiva (definita come organo che si estende di >10 cm dal margine costale) di oltre il 50% misurata mediante palpazione dopo 3 mesi di almeno 2 g/die di HU, OPPURE – ANC <1 × 10⁹/l o livello di Hb <100 g/l o conta PLT <100 × 10⁹/l alla dose minima di HU richiesta per raggiungere una CR o PR, come valutato in base ai criteri di risposta ELN, OPPURE – Presenza di ulcere alle gambe o altre tossicità non ematologiche inaccettabili correlate ad HU, per es. manifestazioni muco-cutanee, sintomi gastrointestinali (GI), polmonite o febbre a qualsiasi dose di HU <p>2. Pazienti con infezione batterica, micotica, parassitaria o virale clinicamente significativa che richiede</p> |

trattamento.

3. Pazienti con un test positivo per l'antigene di superficie del virus dell'epatite B, gli anticorpi del virus dell'epatite C (anti-HCV) o gli anticorpi del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) allo screening.

4. Pazienti con diagnosi di sindromi da immunodeficienza primaria, per es., agammaglobulinemia legata al cromosoma X e immunodeficienza variabile comune.

5. Pazienti con un valore QTcF >450 msec per gli uomini e >460 msec per le donne alla visita di screening (come media di 3 letture consecutive a 5 minuti di distanza l'una dall'altra nel caso in cui un primo ECG dimostri un intervallo QTcF prolungato); anamnesi congenita o acquisita di prolungamento del QTc o aritmie ventricolari, alla visita di screening.

6. Pazienti con malattia cardiovascolare clinicamente significativa, tra cui ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia di grado III o superiore secondo la New York Heart Association, torsade de pointes (TdP) e ipokaliemia allo screening.

7. Pazienti con infarto miocardico, ictus o angina instabile nei 6 mesi precedenti lo screening.

8. Trombosi splancnica e/o trombosi dei seni venosi cerebrali e/o splenectomia nell'anamnesi medica.

9. Pazienti con inadeguata funzionalità epatica o renale allo screening, come dimostrato da:

– Encefalopatia di grado 2 o superiore secondo il sistema Child-Pugh

– Malattia epatocellulare nota, tra cui infezione attiva da virus dell'epatite B o HCV, cirrosi o altra malattia epatocellulare

– Bilirubina sierica totale >1,5 × ULN, eccetto in caso di malattia di Gilbert documentata o pattern coerente con la malattia di Gilbert (il test può essere ripetuto una volta)

– Aspartato aminotransferasi/alanina aminotransferasi sierica >3 × ULN (il test può essere ripetuto una volta)

– Tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) <30 ml/min calcolato mediante l'equazione CKD-EPI 2021 basata sulla creatinina (il test può essere ripetuto una volta)

10. Conta piastrinica ≤150 × 10⁹/l allo screening (il test può essere ripetuto una volta).

11. ANC <1,2 × 10⁹/l allo screening (il test può essere ripetuto una volta).

12. Ipertrigliceridemia non controllata allo screening, ovvero, trigliceridi >1,5 × ULN (il test può essere ripetuto una volta).

13. Presenza di altra condizione medica clinicamente significativa che, secondo l'opinione dello sperimentatore, potrebbe pregiudicare la sicurezza del/la paziente,

| | |
|-----------------|---|
| | <p>rendere improbabile il completamento del corso del trattamento o del follow-up o compromettere la valutazione dei risultati dello studio.</p> <p>14. Anamnesi di trapianto di organi maggiori.</p> <p>15. Pazienti con malattia gastrointestinale (GI) documentata che potrebbe alterare significativamente l'assorbimento dei farmaci orali.</p> <p>16. Pazienti con tumore maligno attivo nei 5 anni precedenti lo screening, ad eccezione di neoplasia intraepiteliale, carcinoma basocellulare della pelle, carcinoma a cellule squamose della pelle, carcinoma in situ della cervice o carcinoma prostatico allo stadio iniziale, trattati e considerati curati.</p> <p>17. Precedente trattamento con una terapia con inibitori di JAK2 o HDAC o con fosforo-32 (isotopo radioattivo).</p> <p>18. Pazienti che ricevono un trattamento con interferone o pipobromano nelle 5 settimane precedenti lo screening.</p> <p>19. Pazienti che ricevono anagrelide nei 7 giorni precedenti lo screening.</p> <p>20. Pazienti che ricevono busulfan o clorambucile nelle 2 settimane precedenti lo screening.</p> <p>21. Pazienti trattati/e in concomitanza con qualsiasi agente sperimentale o precedente partecipazione a una sperimentazione clinica interventistica nei 30 giorni precedenti lo screening o entro 5 emivite del prodotto sperimentale, a seconda di quale periodo sia più lungo.</p> <p>22. Pazienti con ipersensibilità nota ai componenti dei farmaci in studio.</p> <p>23. Donne in stato di gravidanza o che allattano al seno, laddove per gravidanza si intende lo stato in cui si trova una donna dopo il concepimento, confermato da un test di laboratorio positivo per la gonadotropina corionica umana sierica (ovvero, >5 mIU/ml), fino al termine della gestazione.</p> |
| Sede e contatti | <p>A.O. S. Croce e Carle, Cuneo – S.C. Ematologia PI: Davide Rapezzi (rapezzi.d@ospedale.cuneo.it - 0171642229) Study Coordinator: Ezio Tripoli (tripoli.i@ospedale.cuneo.it - 0171642223)</p> |