

Titolo:	Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare mevrmetostat (PF-06821497) in associazione a enzalutamide nel carcinoma prostatico metastatico sensibile alla castrazione (MEVPRO-3)
Patologia:	carcinoma prostatico
Tipo di Studio:	Sperimentale
Fase:	III
Principali criteri di inclusione:	1. Soggetti di sesso maschile di età ≥ 18 anni (o età minima prevista dalla normativa locale). 2. Diagnosi istologica o citologica confermata di adenocarcinoma della prostata senza caratteristiche a piccole cellule; sono consentite differenziazione neuroendocrina o altre componenti istologiche purché l'adenocarcinoma rappresenti l'istologia predominante. Nei pazienti privi di diagnosi istologica precedente è richiesta una biopsia basale. 3. Carcinoma prostatico metastatico documentato mediante scintigrafia ossea positiva (per metastasi ossee) oppure TC/RM che evidenzia metastasi nei tessuti molli o viscerali. 4. Presenza di malattia misurabile secondo RECIST v1.1 nei pazienti senza lesioni ossee valutabili; nei pazienti con sole lesioni dei tessuti molli, il solo coinvolgimento dei linfonodi regionali non è sufficiente per l'arruolamento. 5. Risoluzione degli effetti acuti di eventuali trattamenti precedenti fino al livello basale o a un grado ≤ 1 secondo CTCAE, ad eccezione degli eventi avversi che, secondo lo sperimentatore, non rappresentino un rischio per la sicurezza. 6. Nessun precedente trattamento con chemioterapia citotossica, inibitori del recettore degli androgeni (ARPI) o altre terapie sistemiche antitumorali per carcinoma prostatico metastatico sensibile alla castrazione (mCSPC), ad eccezione della terapia di deprivazione androgenica (ADT) iniziata prima della randomizzazione e proseguita durante lo studio, purché somministrata per non oltre 3 mesi senza evidenza di progressione radiologica o incremento del PSA; è inoltre consentito l'impiego di estrogeni, ciproterone acetato o antiandrogeni di

	prima generazione fino alla randomizzazione (da sospendere prima della randomizzazione) e un unico ciclo di radioterapia o intervento chirurgico palliativo completato almeno 2 settimane prima della randomizzazione. 7. Performance status ECOG pari a 0 o 1
Principali criteri di esclusione:	1. Presenza di qualsiasi condizione medica o psichiatrica, inclusa ideazione suicidaria attiva nell'ultimo anno, comportamento suicidario negli ultimi 5 anni o alterazioni di laboratorio che, secondo lo sperimentatore, possano aumentare il rischio della partecipazione allo studio o rendere il paziente non idoneo. 2. Infezione nota da HIV/AIDS, epatite B attiva o epatite C attiva. 3. Anamnesi di malattie epatiche croniche, comprese epatopatia alcolica, cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, epatite autoimmune, morbo di Wilson, emocromatosi, deficit di alfa-1 antitripsina o altre epatopatie croniche. 4. Anamnesi di malattia infiammatoria gastrointestinale attiva, diarrea cronica, resezione gastrica o intervento di bendaggio gastrico. 5. Patologia cardiovascolare clinicamente significativa, inclusi infarto miocardico, angina grave o instabile, bypass coronarico o periferico, insufficienza cardiaca congestizia NYHA classe III-IV, ictus, embolia polmonare sintomatica, eventi tromboembolici clinicamente rilevanti, sindrome del QT lungo congenita, torsione di punta, aritmie clinicamente significative, emblocco anteriore sinistro, aritmie di grado ≥ 2 secondo CTCAE o QTcF >480 msec. 6. Metastasi cerebrali note o sospette, malattia leptomeningeale attiva, compressione midollare sintomatica o imminente, sindrome della cauda equina, anamnesi di crisi epilettiche clinicamente rilevanti o condizioni predisponenti alle convulsioni, perdita di coscienza inspiegata o attacco ischemico transitorio nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. 7. Anamnesi di sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide acuta o altre neoplasie maligne, ad eccezione di carcinoma in situ, tumore cutaneo non melanoma, neoplasie trattate da almeno 3 anni senza recidiva o tumori in stadio 0-1 con basso rischio di recidiva secondo il giudizio dello sperimentatore.

	8. Disturbi gastrointestinali clinicamente significativi che possano compromettere l'assorbimento del farmaco. 9. Uso di farmaci concomitanti non consentiti o impossibilità a utilizzare le terapie concomitanti richieste dal protocollo, inclusi potenti inibitori o induttori di CYP3A4/5 (eccetto enzalutamide prevista dallo studio), prednisone >10 mg/die o equivalente nei 28 giorni precedenti la randomizzazione e inibitori della 5-alfa-reduttasi nei 28 giorni precedenti. 10. Precedente terapia adiuvante o neoadiuvante con deprivazione androgenica (ADT) completata da meno di 12 mesi e di durata superiore a 36 mesi. 11. Precedente trattamento con inibitori del recettore degli androgeni (ARPI), inibitori dell'enzima CYP17, chemioterapia, immunoterapia, radiofarmaci, inibitori di CDK4/6 o altre terapie sistemiche antitumorali per carcinoma prostatico metastatico, ad eccezione della ADT e dei trattamenti palliativi consentiti dal protocollo. 12. Trattamento con un farmaco o vaccino sperimentale nei 30 giorni precedenti o entro almeno 5 emivite (se superiore) prima della prima dose dello studio, oppure partecipazione contemporanea ad altri studi clinici sperimentali. 13. Funzionalità renale inadeguata con eGFR <45 mL/min/1,73 m². 14. Funzionalità epatica inadeguata, definita da bilirubina totale $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ ($\geq 3 \times \text{ULN}$ nei pazienti con sindrome di Gilbert documentata), AST $> 2,5 \times \text{ULN}$ o ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$. 15. Alterazioni ematologiche: ANC $< 1.500/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$ o emoglobina $< 9 \text{ g/dL}$, indipendentemente da trasfusioni effettuate nei 14 giorni precedenti la randomizzazione. 16. Personale del centro sperimentale direttamente coinvolto nella conduzione dello studio, loro familiari, personale sotto la supervisione dello sperimentatore e dipendenti dello sponsor o dei suoi delegati direttamente coinvolti nello studio e relativi familiari. 17. Incapacità di deglutire farmaci per via orale. 18. Intervento chirurgico maggiore dal quale il paziente non si sia completamente ristabilito almeno 28 giorni prima della randomizzazione.
Sede e contatti	Clinical Trial Center (ctc@maggioreosp.novara.it)