

1. SINTESI DEL PROTOCOLLO

1.1. Sinossi

Titolo: Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di bleximenib, venetoclax e azacitidina per il trattamento di partecipanti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi con riarrangiamenti di *KMT2A* o mutazioni di *NPM1* non eleggibili alla chemioterapia intensiva.

IND: 154134

NUMERO DI SPERIMENTAZIONE UE: 2024-520154-38

Bleximenib (JNJ-75276617) è un potente inibitore selettivo dell'interazione menin-KMT2A, con attività nella LMA con *KMT2Ar* e *NPM1m*.

OBIETTIVI ED ENDPOINT

L'obiettivo primario è determinare se l'aggiunta di bleximenib a VEN+AZA migliori significativamente i duplici endpoint primari del tasso di CR o dell'OS rispetto a VEN+AZA nei partecipanti con LMA di nuova diagnosi con *KMT2Ar* o *NPM1m* non eleggibili alla chemioterapia intensiva. Gli endpoint secondari includono EFS, durata della CR, tempo alla CR, tasso di CR_{MRD}, indipendenza dalle trasfusioni, tasso di allo-HSCT e variazione rispetto al basale delle sottoscale EORTC QLQ-C30 e FACT-Leu. Saranno valutate la PK di bleximenib e la sicurezza complessiva.

DISEGNO COMPLESSIVO

Tipo di studio	randomizzato, in doppio cieco, di fase 3
Controllo	controllato con placebo
Assegnazione del trattamento	randomizzazione (1:1)
Popolazione della sperimentazione	adulti, con LMA confermata istologicamente con <i>KMT2Ar</i> o <i>NPM1m</i>
Distribuzione dei centri	multicentrico
Numero di partecipanti	circa 600

Per questo studio sarà incaricato un Comitato per il monitoraggio dei dati indipendente (IDMC) che esaminerà periodicamente i dati cumulativi sulla sicurezza e i risultati delle analisi ad interim. L'analisi primaria della CR si baserà sulla valutazione da parte di un Comitato di revisione indipendente (IRC).

GRUPPI DI TRATTAMENTO E DURATA

I partecipanti effettueranno un incremento graduale di 3 giorni di venetoclax (100, 200 e 400 mg) a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 fino a una dose orale finale di 400 mg una volta al giorno durante il primo ciclo di trattamento di 28 giorni e, successivamente, nei cicli successivi. L'azacitidina 75 mg/m² per via sottocutanea o endovenosa sarà somministrata dal Giorno 1 al Giorno 7 di ciascun ciclo di 28 giorni (è accettabile uno schema posologico alternativo). A partire dal Giorno 4 del Ciclo 1 (+3 giorni), i partecipanti riceveranno bleximenib o placebo (compressa da 50 o 100 mg) somministrato per via orale due volte al giorno (BID) in modo continuativo. Il trattamento continuerà fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Nel caso in cui un partecipante diventi idoneo al trapianto dopo aver raggiunto la CR, il medico può raccomandare di terminare il trattamento dello studio e procedere al trapianto allogenico. Questi partecipanti possono essere idonei a ricevere il mantenimento post-trapianto con bleximenib in monoterapia 100 mg per via orale BID (partecipanti precedentemente randomizzati al Braccio 1) o placebo in monoterapia 100 mg per via orale BID (partecipanti precedentemente randomizzati al Braccio 2).

VALUTAZIONI

Lo sperimentatore valuterà lo stato della malattia dei partecipanti in base ai criteri di risposta 2022 dell'European LeukemiaNet (ELN) nella LMA. Saranno prelevati campioni di sangue per caratterizzare la PK di bleximenib e venetoclax.

La sicurezza di bleximenib e VEN+AZA sarà valutata mediante monitoraggio degli eventi avversi (AE), test clinici di laboratorio, misurazioni dei segni vitali, risultati dell'esame obiettivo e punteggio dello stato di validità secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). La gravità degli AE sarà valutata usando la versione 5.0 degli NCI-CTCAE. Sarà registrato l'uso di farmaci concomitanti.

METODI STATISTICI

Questo studio avrà due endpoint primari di CR e OS, fornendo una potenza di circa il 95% per dimostrare la significatività statistica per almeno uno dei duplici endpoint primari di CR o OS. L'alfa bilaterale sarà inizialmente suddiviso tra i 2 duplici endpoint primari, ovvero il 2% per CR e il 3% per OS mediante strategia di test grafici con controllo dell'errore di tipo I al 5%. L'analisi primaria della CR sarà eseguita quando circa 500 partecipanti avranno raggiunto 6 mesi di follow-up. Ciò fornirà una potenza di circa l'85% per rilevare un miglioramento del 15% nel tasso di CR, ipotizzando che il tasso di CR sia del 48% nel braccio di controllo. L'analisi primaria per l'OS sarà eseguita dopo l'osservazione di 334 eventi di OS. Lo studio avrà una potenza di circa il 90% per rilevare un rapporto di rischio di 0,69 per l'OS, ipotizzando che l'OS mediana sia di 19 mesi nel gruppo di controllo.