

SINOSI

Titolo dello studio	Studio di fase 2/3 randomizzato, controllato, in aperto su KRT-232 in soggetti con mielofibrosi primaria (PMF), MF post-policitemia vera (post-PV-MF) o MF post-trombocitopenia essenziale (post-ET-MF) recidivati o refrattari al trattamento con inibitori delle Janus chinasi (JAK)
Protocollo n.	KRT-232-101
Fase di studio	Fase 2/3
Centri di studio	Multicentrico, globale
Durata dello studio	Lo studio sarà considerato completo 2 anni dopo l'arruolamento dell'ultimo soggetto, quando sarà valutata l'idoneità dei soggetti che proseguono il trattamento in studio per il passaggio a uno studio di rollover.
Popolazione di studio	Soggetti adulti con MF primaria o secondaria (MF post-PV o MF post-ET-) a rischio intermedio o alto, con TP53 wild-type (TP53WT), recidivati o refrattari al trattamento con inibitori delle Janus chinasi (JAK)
Numero previsto di soggetti	Saranno arruolati circa 385 soggetti valutabili: <ul style="list-style-type: none">• Parte A: Circa 103 soggetti valutabili saranno assegnati in modo casuale a uno studio di coorte.• Parte B: Saranno randomizzati circa 282 soggetti valutabili, di cui 188 nel Braccio 1 e 94 nel Braccio 2.
Premesse/Razionale	<p>Sussiste una significativa esigenza insoddisfatta per un miglioramento delle terapie nei pazienti con mielofibrosi (MF) che presentano resistenza primaria o che hanno sviluppato recidiva dopo il trattamento con un inibitore JAK.</p> <p>KRT-232 è una terapia mirata a piccola molecola, biodisponibile per via orale, che si lega a MDM2 (<i>murine double minute chromosome 2</i>) e inibisce l'interazione proteina-proteina per la proteina tumorale 53 (p53) permettendo che p53 si attivi ed eserciti le sue funzioni di oncosoppressione. KRT-232</p>

	<p>ha dimostrato di inibire la crescita delle cellule tumorali p53 wild-type (p53^{WT}) in vitro e di xenotrapianti tumorali in vivo. Nelle cellule normali, p53 è un oncosoppressore e fattore di trascrizione che risponde allo stress cellulare attivando la trascrizione di numerosi geni coinvolti nell'arresto del ciclo cellulare, nell'apoptosi, nella senescenza e nella riparazione dell'acido deossiribonucleico (DNA). Nei tumori, la sovraespressione di MDM2 inibisce l'attività di p53, con conseguente assenza di regolazione della proliferazione. Nei pazienti con MF, la stragrande maggioranza dei casi presenta cellule tumorali p53^{WT} e nelle cellule CD34+ si osserva sovraespressione di MDM2. Ciò suggerisce un ruolo per il bersagliamento dell'interazione MDM2:p53 come strategia terapeutica per indurre l'apoptosi nelle cellule tumorali.</p>
<p>Farmaco in studio (Parte A e Parte B):</p>	<p>Il farmaco in studio è KRT-232, che sarà somministrato ai soggetti partecipanti alla Parte A e a quelli randomizzati al Braccio 1 della Parte B.</p> <p>Nella Parte A, KRT-232 è formulato in forma solida, orale, a rilascio immediato, a dosaggi di 15 e 60 mg.</p> <p>Nella Parte B, KRT-232 è formulato in compresse rivestite con film con un colore unico per ogni dosaggio. Le compresse per i dosaggi di 15 e 30 mg sono di forma rotonda e le compresse per i dosaggi di 60 e 120 mg sono di forma ovale.</p>
<p>Regime posologico/Modalità di somministrazione del farmaco in studio</p>	<p>Parte A (Fase 2): Nella Parte A dello studio, circa 103 soggetti saranno arruolati e assegnati in modo casuale a differenti coorti aperte, ciascuna delle quali valuterà differenti dosi e/o schemi terapeutici di KRT-232 come indicato di seguito.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coorte 1, N=27 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 120 mg una volta al giorno nei giorni 1-7, con pausa nel trattamento nei giorni 8-21 (ciclo di 21 giorni) • Coorte 2, N=27 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 240 mg una volta al giorno nei giorni 1-7, con pausa nel trattamento nei giorni 8-21 (ciclo di 21 giorni) <p><i>(Nota: l'arruolamento nella Coorte 2 è chiuso.)</i></p>

	<p><i>I soggetti arruolati nella Coorte 2 assumeranno la dose e seguiranno lo schema di KRT-232 della Coorte 3).</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Coorte 3</i>, N=27 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 240 mg una volta al giorno nei giorni 1-7, con pausa nel trattamento nei giorni 8-28 (ciclo di 28 giorni)• <i>Coorte 4</i>, N=27 soggetti: somministrazione di KRT-232 alla dose di 360 mg una volta al giorno nei giorni 1-7, con pausa nel trattamento nei giorni 8-21 (ciclo di 21 giorni) <i>(Nota: l'arruolamento nella Coorte 4 è chiuso)</i>• <i>Coorte 4b</i>, N=27 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 240 mg una volta al giorno nei giorni 1-5, con pausa nel trattamento nei giorni 6-28 (ciclo di 28 giorni) <i>(Nota: l'arruolamento nella Coorte 4b sarà chiuso dopo l'approvazione dell'Emendamento 9)</i>• <i>Coorte 5</i>, N=13 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 180 mg una volta al giorno nei giorni 1-7, con pausa nel trattamento nei giorni 8-14, quindi KRT-232 alla dose di 180 mg una volta al giorno nei giorni 15-21 e pausa nel trattamento nei giorni 22-28 (ciclo di 28 giorni) <i>(Nota: l'arruolamento nella Coorte 5 è chiuso)</i>• <i>Coorte 6</i>, N=13 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 120 mg una volta al giorno nei giorni 1-14, con pausa nel trattamento nei giorni 15-21 (ciclo di 21 giorni) <i>(Nota: l'arruolamento nella Coorte 6 è chiuso)</i>• <i>Coorte 7</i>, N=13 soggetti valutabili: somministrazione di KRT-232 alla dose di 60 mg una volta al giorno nei giorni 1-21, con pausa nel trattamento nei giorni 22-28 (ciclo di 28 giorni) <i>(Nota: l'arruolamento nella Coorte 7 è chiuso)</i> <p>Parte B: Nella Parte B, i soggetti randomizzati al Braccio 1 saranno trattati con KRT-232 alla dose di 240 mg somministrata per 7 giorni con pausa nel trattamento di 21 giorni in un ciclo di trattamento della durata di 28 giorni.</p>
--	--

	KRT-232 deve essere assunto con un bicchiere di acqua e può essere assunto con o senza cibo. Le compresse non devono essere schiacciate, masticate o disciolte in acqua.
Prodotto comparatore: migliore terapia disponibile (BAT)	<p>Nella Parte A non saranno usati prodotti comparatori.</p> <p>Nella Parte B, i soggetti randomizzati al Braccio 2 riceveranno la BAT, che comprende le seguenti opzioni di trattamento: 1) idrossiurea, 2) chemioterapia o 3) terapia di supporto (inclusi, a titolo puramente esemplificativo, corticosteroidi e androgeni; gli inibitori JAK non sono consentiti; Appendice 11).</p> <p>La decisione sull'opzione terapeutica BAT è a discrezione dello sperimentatore. La BAT avrà cicli di durata pari a 28 giorni.</p>
Prodotto comparatore: regime posologico/modalità di somministrazione	I regimi posologici e la modalità di somministrazione per il miglior trattamento disponibile si basano sulle informazioni prescrittive locali, ovvero il foglio illustrativo o il RCP.
Disegno dello studio	<p>Questo studio globale, multicentrico, di fase 2 (Parte A)/3 (Parte B), randomizzato, controllato, in aperto valuterà la sicurezza e l'efficacia di KRT-232 rispetto a BAT per il trattamento di PMF, post-PV-MF o post-ET-MF in soggetti recidivati o refrattari al trattamento con inibitori JAK.</p> <p>Parte A (Fase 2; N=103):</p> <p>Nella Parte A dello studio, i soggetti saranno assegnati in modo casuale a differenti coorti aperte, ciascuna delle quali valuterà differenti dosi e/o schemi terapeutici di KRT-232.</p> <p>Parte B (Fase 3; N= 282):</p> <p>Nella Parte B, i soggetti saranno randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere KRT-232 (Braccio 1) o BAT (Braccio 2). I soggetti randomizzati al Braccio 1 saranno trattati con KRT-232 alla dose di 240 mg una volta al giorno nei giorni 1-7, con pausa nel trattamento nei giorni 8-28 (ciclo di 28 giorni). I soggetti randomizzati al Braccio 2 riceveranno la BAT a discrezione dello sperimentatore. I soggetti del Braccio 2 con progressione documentata della malattia potranno in ogni momento effettuare il crossover al Braccio 1 per</p>

	ricevere KRT-232, così come quei soggetti che hanno completato le valutazioni previste alla Settimana 24. Tutti i soggetti saranno trattati fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, decesso o revoca del consenso.												
Randomizzazione	<p>Parte A: ciascun soggetto sarà assegnato in modo casuale a una coorte aperta. Se l'arruolamento nelle coorti è chiuso, i soggetti saranno assegnati casualmente alle coorti ancora aperte. Un'organizzazione di ricerca a contratto svilupperà il programma di randomizzazione per la Parte A e la randomizzazione effettiva sarà effettuata mediante un sistema sicuro a tecnologia interattiva di risposta (IRT).</p> <p>Parte B: nella Parte B, i soggetti saranno randomizzati in rapporto 2:1 a KRT-232 (Braccio 1) o BAT (Braccio 2), con stratificazione basata sul tipo di MF (primaria vs. secondaria) e TSS al basale (≤ 10 vs. > 10). Un'organizzazione di ricerca a contratto svilupperà la sequenza casuale e la randomizzazione effettiva sarà effettuata mediante un sistema IRT sicuro.</p>												
Durata della partecipazione dei soggetti	I soggetti saranno trattati fino alla comparsa di progressione della malattia o intolleranza. I soggetti che interromperanno lo studio o il trattamento BAT per qualunque ragione nel corso dello studio inizieranno il follow-up a lungo termine per la sopravvivenza e la successiva terapia anticancro.												
Obiettivi ed endpoint dello studio	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Obiettivi ed endpoint dello studio</th></tr> <tr> <th colspan="2">Parte A</th></tr> <tr> <th>Obiettivo primario</th><th>Endpoint primari</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Determinare la risposta della milza</td><td>La percentuale di soggetti che raggiungono una riduzione $\geq 35\%$ del volume splenico dal Basale alla Settimana 24, come valutato mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) o tomografia computerizzata (TC)</td></tr> <tr> <th>Obiettivi secondari</th><th>Endpoint secondari</th></tr> <tr> <td>Determinare la variazione nel punteggio totale dei sintomi (TSS) al questionario MPN-SAF</td><td>Percentuale di soggetti che presentano una riduzione di almeno il 50% nel punteggio totale dei sintomi (Total Symptom</td></tr> </tbody> </table>	Obiettivi ed endpoint dello studio		Parte A		Obiettivo primario	Endpoint primari	Determinare la risposta della milza	La percentuale di soggetti che raggiungono una riduzione $\geq 35\%$ del volume splenico dal Basale alla Settimana 24, come valutato mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) o tomografia computerizzata (TC)	Obiettivi secondari	Endpoint secondari	Determinare la variazione nel punteggio totale dei sintomi (TSS) al questionario MPN-SAF	Percentuale di soggetti che presentano una riduzione di almeno il 50% nel punteggio totale dei sintomi (Total Symptom
Obiettivi ed endpoint dello studio													
Parte A													
Obiettivo primario	Endpoint primari												
Determinare la risposta della milza	La percentuale di soggetti che raggiungono una riduzione $\geq 35\%$ del volume splenico dal Basale alla Settimana 24, come valutato mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) o tomografia computerizzata (TC)												
Obiettivi secondari	Endpoint secondari												
Determinare la variazione nel punteggio totale dei sintomi (TSS) al questionario MPN-SAF	Percentuale di soggetti che presentano una riduzione di almeno il 50% nel punteggio totale dei sintomi (Total Symptom												

	modificato alla Settimana 24 e alla Settimana 48	Score, TSS) dal Basale alla Settimana 24 e alla Settimana 48, misurato con il MPN-SAF modificato v2.0
	Determinare la durata della risposta (DoR) della milza	Durata di una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ o più rispetto al Basale misurata mediante RM (o TC per i soggetti applicabili)
	Determinare la riduzione del volume splenico alla palpazione	Riduzione della dimensione della milza dal Basale a ogni visita con palpazione della milza, inclusa la percentuale di soggetti che presentano una riduzione $\geq 50\%$
	Determinare l'utilizzo di trasfusioni di globuli rossi (RBC)	<ul style="list-style-type: none"> • Trasfusioni RBC (numero medio di unità di RBC per mese-paziente) • Indipendenza dalle trasfusioni di RBC alla Settimana 24 (percentuale di soggetti che presentano indipendenza dalle trasfusioni alla Settimana 24, definita come assenza di trasfusioni di RBC e nessun valore di emoglobina < 8 g/dL rilevato nelle 12 settimane precedenti)
	Determinare il tasso di risposta clinica alla Settimana 24	Remissione completa (CR) e remissione parziale (PR) definite secondo i criteri IWG-MRT (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) e i criteri ELN (European LeukemiaNet) modificati
	Determinare il tasso di sopravvivenza globale (OS)	La sopravvivenza globale è definita come l'intervallo che intercorre tra la randomizzazione e il decesso per qualsiasi causa

	Determinare la sicurezza e la tollerabilità di KRT-232	Le analisi degli endpoint di sicurezza comprenderanno le seguenti misurazioni o valutazioni: esami obiettivi, esami di laboratorio, eventi avversi (AE), AE seri (SEA), ECG, segni vitali
	Determinare il profilo di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) di KRT-232	Parametri PK di KRT-232 e del metabolita acil glucuronide (M1), inclusi a titolo puramente esemplificativo, la concentrazione massima osservata (C_{max}), la concentrazione minima osservata (C_{min}), l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e l'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2z}$)
	Obiettivi esplorativi	Endpoint esplorativi
	Determinare gli effetti del trattamento con KRT-232 sulla qualità di vita	<ul style="list-style-type: none"> • Questionario EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire) • Scala dell'affaticamento PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) • Indice PGIC (Patient Global Impression of Change)
	Valutare l'efficacia e la sicurezza di KRT-232 correlate con marcatori PK e PD selezionati	<p>I biomarcatori includono a titolo puramente esemplificativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stato della mutazione TP53 determinato dal laboratorio centrale, mutazione dell'esone 12 JAK2, altri geni correlati a MPN • conta CD34+

		<ul style="list-style-type: none"> • frequenza della variante allelica V617F di <i>JAK2</i> • proteina MIC-1 • citochine: TNF-alfa, IL-6, proteina C reattiva (CRP) • espressione genica indotta da TP53
	Determinare la variazione del midollo osseo alla Settimana 24	Miglioramento del midollo osseo in termini di grado di fibrosi, cellularità, alterazione citogenetica, rapporto mieloide:eritroide (M:E) e altre variazioni nelle caratteristiche istomorfiche del midollo
	Determinare il genotipo UGT1A1*28	Genotipo UGT1A1*28 (*1*1, *1*28, *28*28) per confrontare la farmacocinetica di KRT-232 e del glucuronide di KRT-232 (AUC) tra i genotipi
	Parte B	
	Obiettivo primario	Endpoint primari
	Confrontare la riduzione del volume splenico (SVR) alla Settimana 24 tra il Braccio 1 e il Braccio 2	Percentuale di soggetti in ciascun braccio che raggiungono una SVR $\geq 35\%$ alla Settimana 24 come evidenziato da scansione RM/TC (revisione centrale)
	Obiettivi secondari	Endpoint secondari
	Confrontare il miglioramento del TSS alla Settimana 24 nel Braccio 1 e nel Braccio 2.	Percentuale di soggetti in ciascun braccio che mostrano una riduzione $\geq 50\%$ del TSS (MFSAF v4.0) alla Settimana 24
	Confrontare la sopravvivenza globale (OS) nel Braccio 1 e nel Braccio 2.	Tempo dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa in ciascun braccio
	Confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel Braccio 1 e nel Braccio 2	La PFS è definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima comparsa di progressione della malattia o al decesso per qualsiasi

		<p>causa. La progressione della malattia è definita come uno qualsiasi dei seguenti eventi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressione della milza (aumento del volume splenico $\geq 25\%$ rispetto al basale) • trasformazione leucemica (conta dei blasti nel midollo osseo $\geq 20\%$ o contenuto di blasti nel sangue periferico $\geq 20\%$ associato a una conta assoluta dei blasti $\geq 1 \times 10^9/L$ presente da almeno 2 settimane) • trasformazione in fase accelerata (blasti nel sangue periferico $\geq 15\%$ oppure blasti nel sangue periferico $\geq 10\%$ confermati da una valutazione ripetuta ad almeno 3 giorni di distanza) • leucocitosi (WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ (associata a una presenza di blasti di almeno l'1% e aumento della conta WBC di almeno 1,5 volte rispetto al basale)
	Confrontare la SVR complessiva in qualsiasi momento in ciascun braccio di studio.	Percentuale di soggetti in ciascun braccio che in qualsiasi momento raggiungono una SVR $\geq 35\%$, come evidenziato da scansione RMI/TC (revisione centrale)
	Valutare la durata della risposta della milza nel Braccio 1 rispetto al Braccio 2	Tempo dalla SVR iniziale $\geq 35\%$ alla scansione RMI/TC (revisione centrale) fino alla prima comparsa di progressione della malattia
	Confrontare il tasso di conversione da dipendenza a indipendenza da trasfusioni di	Percentuale di soggetti dipendenti da trasfusione di RBC che raggiungono l'indipendenza da

	RBC alla Settimana 24 nel Braccio 1 e nel Braccio 2	trasfusioni di RBC alla Settimana 24
	Valutare la sicurezza nel Braccio 1 rispetto al Braccio 2	Le analisi degli endpoint di sicurezza comprenderanno le seguenti misurazioni o valutazioni: esami obiettivi, esami di laboratorio, eventi avversi (AE), AE seri (SEA), ECG, segni vitali
	Monitorare la farmacocinetica (PK) di KRT-232 (solo Braccio 1)	Le concentrazioni plasmatiche di KRT-232 e del metabolita acil glucuronide (M1) saranno monitorate nei Cicli 1 e 2 mediante campionamento ridotto.
	Obiettivi esplorativi	Endpoint esplorativi
	Confrontare la riduzione complessiva del TSS al MFSAF v4.0 nel Braccio 1 e nel Braccio 2	Percentuale di soggetti che in ciascun braccio mostrano una riduzione $\geq 50\%$ del TSS misurato al MFSAF v4.0 in qualsiasi momento durante lo studio rispetto al Basale
	Valutare l'efficacia e la sicurezza di KRT-232 correlate con marcatori PK e PD selezionati	I biomarcatori includono a titolo puramente esemplificativo: <ul style="list-style-type: none"> • stato della mutazione TP53 determinato dal laboratorio centrale, mutazione dell'esone 12 JAK2, altri geni correlati a MPN • conta CD34+ nel sangue periferico • variazioni nella frequenza della variante allelica dei driver MPN (JAK2, CALR, MPL) e di altri geni correlati a MPN • proteina MIC-1 nel siero • marcatori sierici dell'infiammazione: TNF-alfa, IL-6, IL-8, proteina C reattiva (CRP), alfa-1-glicoproteina acida (AAG), TGF-beta, CXCL2/SDF-1

		<ul style="list-style-type: none"> espressione genica indotta da TP53
	Determinare le variazioni nel midollo osseo	<p>Il midollo osseo sarà valutato per le seguenti variazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> percentuale di blasti grado di fibrosi cellularità alterazione citogenetica rapporto mieloide:eritroide (M:E) altre variazioni nelle caratteristiche istomorfiche del midollo
	Determinare gli effetti del trattamento con KRT-232 sulla qualità di vita	<ul style="list-style-type: none"> Questionario EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-Item Core Quality of Life Questionnaire) Scala dell'affaticamento PROMIS Indice PGIC (Patient Global Impression of Change)
	Determinare il genotipo UGT1A1*28 (solo Braccio 1)	Genotipo UGT1A1*28 per confrontare la farmacocinetica di KRT-232 e del suo glucuronide tra i genotipi
	Valutare gli effetti di KRT-232 sull'attività del CYP (citocromo P450) 3A4 (solo Braccio 1)	Variazione del 4β-idrossicolesterol plasmatico nel tempo
Criteri per la selezione dei soggetti, Parte A	Criteri di inclusione, Parte A <ol style="list-style-type: none"> Adulti di età ≥ 18 anni Milza palpabile che misura ≥ 5 cm al di sotto del margine costale inferiore sinistro (LLCM) o volume splenico ≥ 450 cm³ valutato mediante RMI o TC Diagnosi confermata di PMF, post-PV-MF o post-ET-MF secondo i criteri dell'Organizzazione 	

	<p>mondiale della sanità (OMS) (Appendice 3)</p> <p>4. Rischio elevato, rischio intermedio-2 o intermedio-1, secondo la definizione del sistema DIPSS (Dynamic International Prognostic System) (Appendice 4)</p> <p>5. Indice di performance ECOG da 0 a 2</p> <p>6. Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale (in base alla definizione riportata nel protocollo e nei 28 giorni precedenti alla prima dose di KRT-232)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Funzionalità ematologica:</u> <ul style="list-style-type: none"> • $ANC \geq 1,0 \times 10^9/L$ in assenza di fattori di crescita nei 7 giorni precedenti • Conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ • Conta dei blasti nel sangue periferico $< 10\%$ • <u>Funzionalità epatica:</u> se la bilirubina totale è superiore alla norma, la bilirubina diretta deve essere $\leq 2,0$ volte il limite superiore della norma (ULN), salvo in caso di sindrome di Gilbert; aspartato transaminasi/transaminasi glutammico-ossalacetico (AST/SGOT) sierica e alanina transaminasi/transaminasi glutammico piruvica (ALT/SGPT) sierica $\leq 2,5$ ULN • <u>Funzionalità renale:</u> clearance della creatinina stimata ≥ 30 mL/min mediante $eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (in kilograms)} \times [0.85 \text{ if Female}]}{72 \times \text{Serum Creatinine (in mg/dL)}}$ formula di Cockcroft Gault: <p>7. I soggetti di sesso femminile in età fertile e i loro partner di sesso maschile, o i soggetti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante lo studio. Inoltre, i soggetti di sesso maschile devono continuare a fare uso di contraccezione per 3 mesi e 1 settimana dopo l'ultima dose di farmaco in studio e i soggetti di sesso femminile devono continuare a fare uso di contraccezione per 1 mese e 1 settimana dopo l'ultima dose del farmaco in studio. I metodi contraccettivi efficaci per i soggetti di sesso maschile includono vasectomia o uso di</p>
--	---

	<p>preservativi. I metodi contraccettivi efficaci per i soggetti di sesso femminile includono (a) contraccettivi ormonali estroprogestinici combinati (per via orale, intravaginale, transdermica); (b) contraccettivi ormonali solo progestinici (per via orale, iniettabile, impiantabile); (c) dispositivo intrauterino; (d) sistema intrauterino a rilascio ormonale; (e) occlusione bilaterale delle tube; e (f) astinenza sessuale, se in linea con lo stile di vita abituale e preferito del soggetto. L'astinenza periodica (ad es. sulla base del metodo del calendario, dei giorni fertili, di metodi sintotermici e post-ovulazione) e il coito interrotto non sono considerati metodi contraccettivi accettabili.</p> <p>Per poter essere idonei allo studio, i <u>soggetti nella Parte A</u> devono soddisfare i seguenti criteri per il <u>fallimento del trattamento con inibitori JAK</u>:</p> <p>Il fallimento del trattamento con inibitori JAK nella Parte A deve soddisfare il criterio (a) o (b) di seguito:</p> <p>A) assenza di risposta della milza definita come almeno 12 settimane di trattamento con un inibitore JAK ed <u>entrambe</u> le situazioni seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none">• persistente splenomegalia, accertata mediante esame obiettivo, palpabile a ≥ 5 cm al di sotto del LLCM• \geq TSS ≥ 10 al MPN-SAF v2.0 o soggetti con punteggio relativo a un unico sintomo ≥ 5 o a due sintomi ≥ 3, inclusi solo i sintomi di dolore nel quadrante superiore sinistro, dolore osseo, prurito o sudorazioni notturne <p>b) malattia progressiva in qualsiasi momento durante il trattamento con un inibitore JAK definita da <u>uno qualsiasi dei seguenti</u>:</p> <ul style="list-style-type: none">• aumento del volume splenico $\geq 25\%$ rispetto al nadir, valutato mediante RMI o TC• comparsa di nuova splenomegalia palpabile almeno 5 cm al di sotto del LLCM• aumento $\geq 100\%$ della distanza palpabile, al di sotto del LLCM, per la splenomegalia basale da 5 a 10 cm
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • riduzione $\geq 50\%$ della distanza palpabile, al di sotto del LLCM, per la splenomegalia basale >10 cm <p>Criteri di esclusione, Parte A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Soggetti positivi a mutazioni p53 2. Partecipazione a un altro studio clinico interventistico nelle 4 settimane precedenti alla prima dose di KRT-232 (è consentita la partecipazione a studi osservazionali) 3. Intervento chirurgico nei 28 giorni precedenti alla prima dose di KRT-232 4. Chemioterapia, terapia immunomodulatoria (ad es. talidomide, interferone alfa), anagrelide, terapia immunosoppressiva o ormoni (ad es. androgeni, danazolo) nei 14 giorni precedenti alla prima dose di KRT-232. È possibile assumere idrossiurea e/o ruxolitinib a basso dosaggio (5 mg QD o 5 mg BID) il giorno precedente alla prima dose di KRT-232. 5. Precedente splenectomia 6. Irradiazione della milza nei 3 mesi precedenti alla prima dose di KRT-232 7. Precedente trapianto allogenico di cellule staminali o idoneità a trapianto allogenico di cellule staminali 8. Precedente trattamento con inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC) o inibitori di BCL-2 9. Precedente terapia con un inibitore MDM2 o terapia diretta a p53 10. Donne in gravidanza o allattamento 11. Storia di trapianto d'organo maggiore 12. Malattia intercorrente non controllata, incluse a titolo puramente esemplificativo: epatite A acuta, storia nota di positività al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), malattia cardiaca clinicamente significativa (classe III o IV NYHA), insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare o malattia psichiatrica/situazioni sociali che limiterebbero il rispetto dei requisiti dello studio 13. Soggetti con infezione batterica, fungina,
--	---

	<p>parassitica o virale clinicamente significativa che necessita di terapia. I soggetti con infezioni batteriche acute che necessitano di antibiotici dovrebbero ritardare lo screening/l'arruolamento fino al completamento del ciclo di antibiotici.</p> <p>14. Altro tumore maligno negli ultimi 3 anni, diverso da: carcinoma cutaneo baso- o squamocellulare trattato con intento curativo, carcinoma in situ della cervice, cancro della prostata non metastatico con normale antigene prostatico specifico, confinato all'organo o trattato, carcinoma mammario in situ dopo resezione chirurgica completa o carcinoma superficiale a cellule transizionali della vescica</p> <p>15. Prolungamento dell'intervallo QTc di grado 2 o superiore (>480 millisecondi secondo i criteri NCI-CTCAE, versione 5.0)</p> <p>16. Trattamento con fattori di crescita (ad es. eritropoietina) nei 14 giorni precedenti alla prima dose di KRT-232; darbepoietina nei 28 giorni precedenti alla prima dose di KRT-232.</p> <p>17. Sanguinamento attivo o cronico nelle 4 settimane precedenti alla prima dose di KRT-232</p>
<p>Criteri per la selezione dei soggetti, Parte B</p>	<p>Criteri di inclusione, Parte B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adulti di età ≥ 18 anni 2. Diagnosi confermata di PMF, post-PV-MF o post-ET-MF valutata dal medico curante secondo i criteri dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (Appendice 3). 3. Rischio elevato, rischio intermedio-2 o intermedio-1, secondo la definizione del sistema DIPSS (Dynamic International Prognostic System) (Appendice 4) 4. Soggetti con MF p53^{WT} al test effettuato dal laboratorio centrale 5. Recidiva o refrattarietà al precedente trattamento con un inibitore JAK approvato definita come segue: <i>Soggetti recidivati</i>, sono i soggetti che dopo il trattamento con un inibitore JAK presentano progressione di malattia definita da uno dei seguenti:

	<ul style="list-style-type: none"> • aumento $\geq 25\%$ del volume splenico rispetto al nadir documentato da imaging radiografico • aumento $\geq 100\%$ della distanza palpabile, al di sotto del LLCM, per la splenomegalia basale da 5 a 10 cm • riduzione $\geq 50\%$ della distanza palpabile, al di sotto del LLCM, per la splenomegalia basale > 10 cm • ricrescita dopo aver raggiunto una risposta completa <p><i>Soggetti refrattari</i>, sono i soggetti con assenza di risposta della milza dopo ≥ 12 settimane di trattamento con un inibitore JAK, definita come riduzione $< 10\%$ del volume splenico all'imaging radiografico o riduzione $< 30\%$ delle dimensioni della milza rispetto al basale rilevata alla palpazione</p> <p>6. Un minimo di 2 sintomi con un punteggio di almeno 1 ciascuno al TSS del MFSAF v4.0</p> <p>7. Indice di performance ECOG da 0 a 2</p> <p>8. Adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale (in base alla definizione riportata nel protocollo e nei 28 giorni precedenti alla prima dose di KRT-232):</p> <p><u>Funzionalità ematologica</u> indipendente da supporto con fattori di crescita per 7 giorni o 14 giorni per G-CSF pegilato e darbepoetina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $ANC \geq 1,0 \times 10^9/L$ • $Conta\ piastrinica \geq 50 \times 10^9/L$ <p><u>Conta dei blasti nel sangue periferico</u> $< 10\%$</p> <p><u>Funzionalità epatica</u>: se la bilirubina totale è superiore alla norma, la bilirubina diretta deve essere $\leq 2,0$ volte il limite superiore della norma (ULN), salvo in caso di sindrome di Gilbert; aspartato transaminasi/transaminasi glutammico-ossalacetico (AST/SGOT) sierica e alanina transaminasi/transaminasi glutammico piruvica (ALT/SGPT) sierica $\leq 2,5$ ULN</p> <p><u>Funzionalità renale</u>: clearance della creatinina stimata ≥ 30 mL/min mediante formula di Cockcroft Gault:</p>
--	--

	$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (in kilograms)} \times [0.85 \text{ if Female}]}{72 \times \text{Serum Creatinine (in mg/dL)}}$ <p>9. I soggetti di sesso femminile in età fertile e i loro partner di sesso maschile, o i soggetti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante lo studio. Inoltre, i soggetti di sesso maschile devono continuare a fare uso di contraccezione per 3 mesi e 1 settimana dopo l'ultima dose del trattamento in studio (ovvero KRT-232 o BAT) e i soggetti di sesso femminile devono continuare a fare uso di contraccezione per 1 mese e 1 settimana dopo l'ultima dose del trattamento in studio. La contraccezione efficace per i soggetti di sesso maschile consiste nell'uso di preservativi. I metodi contraccettivi efficaci per i soggetti di sesso femminile comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) contraccettivi ormonali estroprogestinici combinati (per via orale, intravaginale o transdermica) b) dispositivo intrauterino combinato con un metodo di barriera c) sistema intrauterino a rilascio ormonale combinato con un metodo di barriera d) legatura o occlusione bilaterale delle tube e) vasectomia del partner f) astinenza sessuale se in linea con lo stile di vita consueto e preferito del soggetto. L'astinenza periodica (ad es. metodo del calendario, dei giorni fertili, metodi sintotermici e post-ovulazione) e il coito interrotto non sono considerati metodi contraccettivi accettabili. <p>Criteri di esclusione, Parte B</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Precedente terapia con un inibitore MDM2 o terapia diretta a p53 2. Partecipazione a uno studio clinico interventistico nei 28 giorni precedenti alla randomizzazione (è consentita la partecipazione a studi osservazionali) 3. Interventi di chirurgia maggiore o radioterapia nei 21 giorni precedenti alla randomizzazione, o prevista necessità di tali procedure durante il trattamento in studio
--	--

	<ol style="list-style-type: none">4. Trattamento con inibitori JAK, Pi3k, SYK, BTK, BET o MTOR nei 28 giorni precedenti alla scansione RMI/TC allo Screening5. Trattamento con qualsiasi altro agente oncologico comprese chemioterapia, immunoterapia o terapia biologica nei 28 giorni precedenti alla randomizzazione. L'idrossiurea può essere assunta il giorno precedente al Giorno 1 del Ciclo 16. Precedente splenectomia7. Irradiazione della milza nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione.8. Precedente trapianto allogenico di cellule staminali o trapianto allogenico di cellule staminali in programma9. Donne in gravidanza o durante la lattazione, l'allattamento o che pianificano una gravidanza durante lo studio.10. Storia di trapianto d'organo maggiore11. Infezioni attive gravi di natura virale, micobatterica, parassitica, fungina e batterica, comprese epatite A acuta, herpes zoster e leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Le infezioni attive gravi devono essere risolte prima della randomizzazione. I pazienti con infezioni acute che necessitano di antibiotici per via sistemica devono completare la terapia antibiotica almeno 2 settimane prima della randomizzazione12. Malattia intercorrente non controllata, incluse a titolo puramente esemplificativo: malattia cardiaca clinicamente significativa (classe III o IV NYHA), insufficienza cardiaca congestizia sintomatica; angina pectoris instabile, aritmia ventricolare o malattia psichiatrica/situazioni sociali che limiterebbero il rispetto dei requisiti dello studio13. Altro tumore maligno negli ultimi 3 anni, diverso da: carcinoma cutaneo baso- o squamocellulare trattato con intento curativo, carcinoma in situ della cervice, cancro della prostata non metastatico con normale antigene prostatico specifico, confinato all'organo o trattato, carcinoma mammario in situ dopo resezione chirurgica completa o carcinoma superficiale a cellule transizionali della vescica
--	--

	<p>14. Prolungamento dell'intervallo QTc di grado 2 o superiore (>480 millisecondi secondo i criteri NCI-CTCAE, versione 5.0)</p> <p>15. Storia di emorragia maggiore o emorragia intracranica nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione</p> <p>16. Storia di difficoltà a deglutire, intervento di chirurgia gastrica o dell'intestino tenue con storia di malassorbimento o altre malattie gastrointestinali croniche che potrebbero ostacolare l'aderenza e/o l'assorbimento del trattamento in studio</p> <p>17. Storia di una grave reazione di ipersensibilità a qualsiasi componente di KRT-232</p> <p>18. Storia di ictus, difetto neurologico ischemico reversibile o attacco ischemico transitorio nei 6 mesi precedenti alla randomizzazione</p>
Valutazioni dello studio	Cfr. il Programma delle valutazioni (Appendice 1)
Farmacocinetica/Farmacodinamica	<p>Parte A –</p> <p>Saranno analizzati i parametri PK di KRT-232 e del metabolita acil glucuronide (M1), inclusi a titolo puramente esemplificativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • concentrazione massima osservata (C_{max}) • concentrazione minima osservata (C_{min}) • area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) • emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2z}$) <p>Parte A – Coorti 1 e 3*</p> <p>*Nota: per i soggetti inizialmente arruolati nella Coorte 2 si seguiranno, a partire da questo momento, le tempistiche per le analisi PK della Coorte 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1 del Ciclo 1: pre-dose e 1, 2, 4 e 6 ore post-dose • Giorno 2 del Ciclo 1: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 1 e prima della dose del Giorno 2, che sarà somministrata presso il centro • Giorno 7 del Ciclo 1: pre-dose e 1, 2, 4 e 6 ore post-dose • Giorno 8 del Ciclo 1: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 7

	<ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1 del Ciclo 2: pre-dose e 2 ore post-dose • Giorno 8 del Ciclo 2: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 7 • Giorno 1 dei Cicli 3, 6, 11: pre-dose e 2 ore post-dose <p>Parte A – Coorte 4b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1 del Ciclo 1: pre-dose e 1, 2, 4 e 6 ore post-dose • Giorno 2 del Ciclo 1: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 1 e prima della dose del Giorno 2, che sarà somministrata presso il centro • Giorno 5 del Ciclo 1: pre-dose e 1, 2, 4 e 6 ore post-dose • Giorno 6 del Ciclo 1: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 5 • Giorno 1 del Ciclo 2: pre-dose e 2 ore post-dose • Giorno 6 del Ciclo 2: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 5 • Giorno 1 dei Cicli 3, 6, 11: pre-dose e 2 ore post-dose <p>Parte B – Solo Braccio 1</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di KRT-232 e del metabolita acil glucuronide (M1) saranno analizzate alle scadenze stabilite, come indicato di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giorno 1 dei Cicli 1 e 2: pre-dose e un'unica volta 2 ore post-dose • Giorno 8 dei Cicli 1 e 2: 24 ore (finestra di ± 1 ora) dopo la dose del Giorno 7
<p>Piano di sicurezza e regole di interruzione</p>	<p>Tutti i soggetti saranno monitorati attentamente per la sicurezza e la tollerabilità durante tutti i cicli di terapia, alla visita di interruzione del trattamento e durante i periodi di follow-up.</p> <p>Nella Parte A, uno Steering Committee si riunirà ogni 3 mesi durante lo svolgimento dello studio per esaminare i dati di sicurezza dello studio, nonché dopo che tutti i soggetti valutabili nella Parte A avranno completato la valutazione prevista alla Settimana 24. Lo Steering Committee determinerà la dose raccomandata e lo schema di KRT-232 per la Parte B sulla base dei</p>

	<p>dati di sicurezza e di efficacia della Parte A.</p> <p>Nella Parte B, un Comitato indipendente di monitoraggio dei dati (iDMC) effettuerà valutazioni periodiche dei dati di sicurezza. Lo Sponsor non avrà accesso ai dati aggregati per braccio di trattamento e tutte le analisi saranno svolte da un centro di statistica indipendente. I dettagli specifici relativi a responsabilità, frequenza e struttura saranno indicati nello statuto dell'iDMC.</p> <p>Regole di interruzione:</p> <p>Il limite per il monitoraggio di sicurezza sarà stabilito con il metodo beta-binomiale bayesiano. Usando una distribuzione di probabilità a priori (secondo Jeffrey) non informativa, il criterio di interruzione sarà basato sulla probabilità a posteriori che la differenza nei tassi di incidenza degli AE non ematologici di grado 4 per il trattamento e la BAT sia $>10\%$. Se la probabilità risulterà $>90\%$, il limite sarà stato superato. Un limite distinto sarà definito per gli AE di grado 5 correlati al trattamento sulla base della probabilità a posteriori che la differenza tra gli AE di grado 5 tra il trattamento e la BAT sia $>10\%$. Se la probabilità di morte correlata al trattamento risulterà $>70\%$, il limite sarà stato superato. Con una probabilità $>70\%$, il limite per gli AE di grado 5 correlati al trattamento sarà stato superato. Il superamento dei limiti di sicurezza nella Parte B determinerà l'interruzione dell'arruolamento e una revisione completa dei dati di sicurezza se in ciascun braccio saranno stati trattati almeno 10 soggetti.</p>
Modifica della dose	<p>Modifiche della dose di KRT-232:</p> <p>La somministrazione verrà interrotta o la posologia modificata in caso di sospette reazioni avverse al farmaco, variazioni dei segni vitali, dei tracciati ECG o dei risultati degli esami di laboratorio che costituiscano un rischio significativo per la salute. Le reazioni avverse sospette, significative a livello clinico o medico, e i SAE considerati correlati al farmaco in studio saranno seguiti fino alla loro risoluzione o finché non saranno considerati stabili. Cfr. la Sezione 5.4.2 per le linee guida sulla sospensione e sulla modifica della dose.</p>

Analisi statistiche	<p>Considerazioni generali</p> <p>I risultati delle analisi statistiche, le statistiche riepilogative descrittive e gli elenchi di supporto saranno presentati per singola parte dello studio (A o B). Per la Parte B saranno presentati separatamente i dati post-crossover per i soggetti randomizzati al Braccio B (BAT) che effettuano il crossover a KRT-232. Una metodologia dettagliata per l'analisi riepilogativa e statistica dei dati raccolti in questo studio sarà documentata in un Piano di analisi statistica.</p> <p>Lo Steering Committee per la Parte A determinerà la dose raccomandata e lo schema di KRT-232 per la Parte B sulla base dei dati di efficacia e di sicurezza della Parte A.</p> <p>Stima della dimensione del campione</p> <p>Se si procederà al completamento sia della Parte A che della Parte B, lo studio consentirà di arruolare circa 385 soggetti valutabili (103 nella Parte A; 282 nella Parte B). I soggetti valutabili sono quei soggetti sottoposti, entro il Periodo di screening, a una scansione RM o TC basale dell'intera milza valutata come accettabile per la misurazione del volume splenico dal laboratorio centrale di radiologia.</p> <p><i>Dimensione del campione per la Parte A:</i></p> <p>I calcoli della potenza statistica iniziale si basano sul disegno a fase unica di A'Hern (A'Hern 2001). Ai fini dei calcoli della potenza statistica si presupporrà un tasso di risposta target effettivo del 20% (ipotesi alternativa) vs. un tasso di risposta del 5% (ipotesi nulla), con un errore di tipo I di 0,05 e una potenza dell'80%. Sarà considerata risposta una riduzione $\geq 35\%$ del volume splenico tra il Basale e la Settimana 24 (endpoint primario di efficacia). In ciascuna coorte della Parte A saranno arruolati circa 27 soggetti. Se tra i 27 soggetti di una coorte vi saranno ≤ 3 risposte, l'arruolamento in quella coorte sarà interrotto. Con ≥ 4 responder tra i 27 soggetti valutabili di una coorte, sarà utile e opportuno valutare ulteriormente il profilo rischio-beneficio relativo allo schema terapeutico/alla dose adottati specificamente per quella coorte.</p> <p><i>Dimensione del campione per la Parte B:</i></p>
----------------------------	---

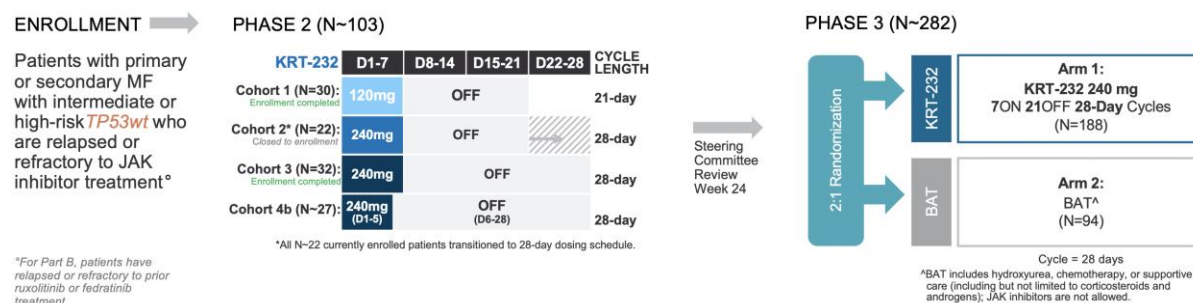
	<p>Nella Parte B, circa 282 soggetti con PMF, post-PV-MF o post-ET-MF recidivati o refrattari al trattamento con inibitori JAK saranno randomizzati in rapporto 2:1 al Braccio 1 (n=188) o al Braccio 2 (n=94) con stratificazione basata sul tipo di MF (primaria vs. secondaria) e sul TSS basale (≤ 10 vs. > 10).</p> <p>L'endpoint primario è la percentuale di soggetti che raggiungono una SVR $\geq 35\%$ in base alla scansione RMI/TC esaminata dal laboratorio centrale alla Settimana 24. Il principale endpoint secondario è la percentuale di soggetti con riduzione del TSS $\geq 50\%$ alla Settimana 24. Sarà applicata una procedura di test sequenziale per controllare l'errore di tipo I family-wise a 0,05. Una volta che il test per l'endpoint primario (SVR alla Settimana 24) risulterà significativo al livello bilaterale di 0,05, il test per la riduzione del TSS verrà eseguito al livello bilaterale di 0,05.</p> <p>Con 282 soggetti randomizzati (rapporto di randomizzazione 2:1), lo studio avrà una potenza di circa il 90% per la rilevazione della differenza di SVR alla Settimana 24, ipotizzando il 15% di risposta nel braccio KRT-232 vs. il 3% nel braccio BAT (Harrison 2018) mediante test del chi-quadrato al livello bilaterale di 0,05.</p> <p>Se il test per la SVR alla Settimana 24 risulterà significativo, lo studio avrà una potenza del 95% per rilevare la differenza nella riduzione del TSS $\geq 50\%$ alla Settimana 24, ipotizzando una percentuale del 20% nel braccio KRT-232 vs. il 5% nel braccio BAT (Harrison 2018), mediante test del chi-quadrato al livello bilaterale di 0,05.</p> <p>Analisi di efficacia, Parte A</p> <p>L'endpoint primario è la percentuale di soggetti valutabili per la risposta che mostrano una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ dal Basale alla Settimana 24, in base alla revisione centrale. La stima di questo tasso di risposta sarà accompagnata da un intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% binomiale esatto. L'analisi statistica per gli endpoint secondari e gli endpoint esplorativi sarà principalmente descrittiva. Le variabili categoriche saranno riepilogate per distribuzioni di frequenza (numero, percentuali di soggetti e corrispondenti IC bilaterali al 95% binomiali</p>
--	---

	<p>esatti); le variabili continue saranno riepilogate per media, deviazione standard, mediana, minimo, massimo; le variabili tempo all'evento saranno riepilogate mediante i metodi di Kaplan-Meier e rappresentazioni del tempo mediano stimato.</p> <p>Analisi di efficacia, Parte B</p> <p>L'endpoint primario è la percentuale di soggetti che raggiungono una SVR $\geq 35\%$ in base alla revisione centrale effettuata alla Settimana 24 (con finestra per le visite tra la Settimana 20 e la Settimana 28). In assenza del dato relativo alla SVR o della valutazione del TSS alla Settimana 24 (cfr. Sezione 10.6), o se la valutazione segue il trattamento oncologico successivo o il crossover (solo soggetti del Braccio 2), i soggetti saranno considerati non-responder nelle analisi a meno che la valutazione mancante sia preceduta e seguita in termini temporali da valori indicativi di una risposta (SVR $\geq 35\%$).</p> <p>L'analisi di efficacia sull'endpoint primario, la SVR alla Settimana 24, sarà condotta sulla popolazione ITT, che include tutti i soggetti randomizzati. Le analisi di efficacia sul principale endpoint secondario, una riduzione del TSS $\geq 50\%$ alla Settimana 24, saranno condotte sulla popolazione per l'analisi dei sintomi, che include tutti i soggetti randomizzati della popolazione ITT per i quali si dispone di una valutazione del TSS al basale. Le analisi su PFS e OS saranno effettuate sulla popolazione ITT, che include tutti i soggetti randomizzati. Tutti i soggetti saranno analizzati in base al braccio cui sono stati randomizzati.</p> <p>Per il confronto tra i trattamenti sarà utilizzato il test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato tramite fattori di randomizzazione stratificata. L'endpoint primario, la SVR alla Settimana 24, sarà testato inizialmente a un livello di significatività bilaterale di 0,05. La differenza tra i bracci di trattamento sarà stimata con un intervallo di confidenza al 95% tramite lo stimatore stratificato pesato di Mantel-Haenszel.</p> <p>Se il test per la SVR alla Settimana 24 risulterà significativo, sarà testata la riduzione del TSS $\geq 50\%$ alla Settimana 24.</p> <p>Il test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato tramite fattori di randomizzazione stratificata servirà a</p>
--	--

	<p>confrontare la riduzione del TSS $\geq 50\%$ alla Settimana 24 e la differenza tra i bracci di trattamento sarà stimata con un intervallo di confidenza al 95%.</p> <p>Per il confronto della PFS e della OS tra i bracci di trattamento sarà effettuato un test dei ranghi logaritmici stratificato. L'HR e il corrispondente intervallo di confidenza al 95% saranno derivati da un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificato. Saranno derivate le mediane di Kaplan-Meier (K-M) (se stimabili) unitamente al corrispondente intervallo di confidenza bilaterale al 95%. Il test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato tramite fattori di randomizzazione stratificata servirà a confrontare la risposta globale della milza tra i bracci di trattamento, e la differenza tra i bracci di trattamento sarà stimata con un intervallo di confidenza al 95%.</p> <p>La durata della risposta della milza sarà stimata per i soggetti responder (ovvero con riduzione del volume splenico $\geq 35\%$) mediante metodo di Kaplan Meier. La mediana e l'intervallo di confidenza al 95% saranno indicati per braccio di trattamento.</p> <p>Il tasso di conversione da dipendenza a indipendenza da trasfusioni di RBC e il tasso di indipendenza da trasfusioni di RBC alla Settimana 24 saranno stimati per singolo braccio. La differenza nei tassi sarà stimata con un intervallo di confidenza al 95%.</p> <p>Analisi di sicurezza e tollerabilità, Parte A e Parte B</p> <p>La valutazione di sicurezza si baserà sulla frequenza degli eventi avversi (AE), sull'osservazione delle anomalie clinicamente significative agli esami di laboratorio, sull'uso di farmaci concomitanti, sui segni vitali, sui tracciati ECG e sui dati dell'esame obiettivo nel Set di analisi della sicurezza.</p> <p>Eventi avversi: Saranno riepilogati gli AE totali e gli AE classificati per sistemi e organi e per termine preferito secondo il Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA) versione 23.0 o successiva. Inoltre, gli AE saranno riepilogati per gravità e relazione con KRT-232. Saranno riepilogati anche i SAE e gli AE che determinano l'interruzione del trattamento.</p>
--	--

	<p>Analisi ad interim, Parte B</p> <p>Un'analisi ad interim per l'inutilità sarà svolta sull'endpoint primario, la SVR alla Settimana 24, dopo che saranno stati individuati i primi 141 soggetti potenzialmente in grado di completare la valutazione della SVR alla Settimana 24. Con l'analisi ad interim sarà valutata anche la sicurezza. Il limite di inutilità per l'analisi ad interim è basato sulla potenza condizionata dal trend ad interim. Se la potenza condizionata risulterà <5%, il limite di inutilità sarà stato superato. Al fine di permettere ulteriori considerazioni, il limite di inutilità non è vincolante.</p> <p>La sicurezza sarà valutata anche al momento dell'analisi ad interim. Cfr. la Sezione 9.2 per ulteriori dettagli sui criteri di interruzione per la sicurezza applicati nelle analisi statistiche.</p>
--	--

Figure 1 Schema dello studio – Parte A e Parte B



ARRUOLAMENTO

Pazienti con MF primaria o secondaria a rischio intermedio o alto con TP53wt che sono recidivati o refrattari al trattamento con inibitori JAK

Per la Parte B, i pazienti devono essere andati incontro a recidiva o aver sviluppato refrattarietà a un precedente trattamento con ruxolitinib o fedratinib

FASE 2 (N~103)

KRT-232	G 1-7	G 8-14	G 15-21	G 22-28	DURATA DEL CICLO
Coorte 1 (N=30): Arruolamento completato	120 mg	PAUSA			21 giorni
Coorte 2* (N=22): Arruolamento chiuso	240 mg	PAUSA			28 giorni
Coorte 3 (N=32): Arruolamento completato	240 mg	PAUSA			28 giorni
Coorte 4b (N~27):	240 mg (G 1-5)	PAUSA			28 giorni

*Tutti i N=22 pazienti già arruolati sono passati al regime posologico di 28 giorni

Revisione dello Steering Committee alla Settimana 24
FASE 3 (N~282)

Randomizzazione 2:1

KRT-232	Braccio 1: KRT-232 240 mg Cicli di 28 giorni con 7 giorni di TRATTAMENTO e 21 di PAUSA (N=188)
BAT	Braccio 2: BAT ^a

	(N=94)
--	--------

^La BAT include idrossiurea, chemioterapia o terapia di supporto (inclusi, a titolo puramente esemplificativo, corticosteroidi e androgeni); gli inibitori JAK non sono consentiti.