

SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404

Titolo dello studio:	Studio di fase 3, randomizzato, in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia di magrolimab in combinazione con azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax in combinazione con azacitidina o chemioterapia intensiva in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta con <i>TP53</i> mutato precedentemente non trattati
Numero IND: Numero EudraCT: Codice identificativo Clinical Trials.gov:	147229 2020-003949-11 NCT04778397
Centri dello studio previsti:	Circa 140 centri
Obiettivi:	<p>L'obiettivo primario di questo studio è:</p> <ul style="list-style-type: none">• Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto a venetoclax + azacitidina in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA) con <i>TP53</i> mutato, precedentemente non trattata, che sono idonei alla terapia non intensiva, misurata in base alla sopravvivenza complessiva (OS) <p>Gli obiettivi secondari di questo studio sono:</p> <ul style="list-style-type: none">• Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti affetti da LMA con <i>TP53</i> mutato precedentemente non trattata, misurata in base alla OS• Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base alla sopravvivenza libera da eventi (EFS)• Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base al tasso di conversione della dipendenza da trasfusione di globuli rossi (GR) rispetto all'indipendenza da trasfusione• Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base al tasso di conversione della dipendenza da trasfusione di piastrine rispetto

	<p>all'indipendenza da trasfusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3, misurata in base al tasso di remissione completa (CR) entro 2 mesi di trattamento per i pazienti trattati con chemioterapia 7 + 3 ed entro 6 mesi di trattamento per gli altri pazienti. • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3, misurata in base al tasso di CR in assenza di malattia minima residua (CR-MRD) entro 2 mesi di trattamento per i pazienti trattati con chemioterapia 7 + 3 ed entro 6 mesi di trattamento per gli altri pazienti • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base alle scale dello stato di salute globale/qualità della vita (GHS/QoL) e di funzionalità fisica del Questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento dei tumori (EORTC QLQ-C30) • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base al tasso di CR + remissione completa con recupero ematologico parziale (CRh) entro 2 mesi di trattamento per i pazienti trattati con chemioterapia 7+3 ed entro 6 mesi di trattamento per gli altri pazienti • Valutare la durata della remissione completa (DCR) in pazienti che hanno raggiunto la CR entro 6 mesi di trattamento con magrolimab + azacitidina o venetoclax + azacitidina o entro 2 mesi di chemioterapia 7 +3 • Valutare la durata di CR + CRh in pazienti che hanno ottenuto CR o CRh entro 6 mesi di trattamento con magrolimab + azacitidina o venetoclax + azacitidina o entro 2 mesi di chemioterapia 7 + 3 • Valutare la sicurezza e la tollerabilità di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 • Valutare la farmacocinetica (PK) e l'immunogenicità di magrolimab <p>Gli obiettivi esplorativi di questo studio sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto a venetoclax + azacitidina in pazienti idonei per la terapia non intensiva, e l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto a chemioterapia 7 + 3 in pazienti idonei per terapia intensiva, rispettivamente, misurata in base alla EFS, al tasso di conversione
--	--

	<p>trasfusionale (la dipendenza da trasfusione rispetto all'indipendenza da trasfusione) e al tasso di mantenimento trasfusionale (mantenimento dell'indipendenza da trasfusione) di GR e piastrine, al tasso di CR, al tasso di CR_{MRD}, al tempo fino al peggioramento definitivo (TUDD) significativo sulla scala GHS/QoL, al TUDD sulla scala di funzionalità fisica e al tasso di CR + CRh</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base al tasso di mantenimento dell'indipendenza da trasfusione di GR e dell'indipendenza da trasfusione di piastrine • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base al tasso di risposta obiettiva (ORR) definito come la percentuale di pazienti che raggiungono la CR, la remissione completa con recupero incompleto della conta [CRi], la CRh, la remissione parziale [PR] o lo stato morfologico libero da leucemia [MLFS]) e il tasso di CR + CRi • Confrontare l'efficacia di magrolimab + azacitidina rispetto alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti, misurata in base al miglioramento ematologico • Valutare la DCR, la durata di CR + CRi e la durata di CR + CRh in base all'idoneità dei pazienti per terapia intensiva o non-intensiva in pazienti che hanno ottenuto CR, CR + CRi, o CR + CRh entro 6 mesi di trattamento con magrolimab + azacitidina o venetoclax + azacitidina, o entro 2 mesi di chemioterapia 7 + 3 • Valutare la durata della risposta (DOR) di magrolimab + azacitidina e della scelta del medico di venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti • Valutare la negatività della malattia minima residua (MRD) di magrolimab + azacitidina e della scelta del medico di venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3 • Valutare la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) dei pazienti che ricevono magrolimab + azacitidina e la scelta del medico di venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3, misurata mediante il questionario EORTC QLQ-C30, il Questionario europeo sulla qualità della vita a 5 dimensioni e 5 livelli (EQ-5D-5L) e la scala di Impressione globale del paziente sulla gravità (PGIS)/Impressione globale del paziente sul cambiamento (PGIC) • Confrontare il numero di giorni di ricovero ospedaliero a causa di infezioni in caso di terapia con magrolimab + azacitidina rispetto
--	---

	<p>alla scelta del medico di venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3 in tutti i pazienti</p> <ul style="list-style-type: none"> Valutare i biomarcatori del reclutamento di cellule immunitarie, delle vie di segnalazione delle cellule immunitarie e del profilo mutazionale dei cloni leucemici Valutare il meccanismo di resistenza intrinseca e acquisita a magrolimab + azacitidina
Disegno dello studio:	<p>Si tratta di uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico volto a confrontare magrolimab + azacitidina rispetto a venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3 in pazienti affetti da LMA con <i>TP53</i> mutato, precedentemente non trattata.</p> <p>Circa 346 pazienti saranno randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere o magrolimab + azacitidina (braccio sperimentale) o la scelta del medico di venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3 (braccio di controllo). La randomizzazione sarà stratificata in base a 3 fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> idoneità alla terapia non intensiva rispetto alla terapia intensiva; età (<75 anni, ≥75 anni). area geografica (Stati Uniti [USA], al di fuori degli USA); <div data-bbox="467 932 1414 1257"> <p style="text-align: center;">Disegno dello studio</p> <pre> graph TD A["Popolazione della sperimentazione LMA precedentemente non trattata con presenza di almeno 1 mutazione TP53 che non è benigna o probabilmente benigna"] --> B["Scelta del medico"] B --> C["Idoneo per trattamento non intensivo"] B --> D["Idoneo per trattamento intensivo"] C --> E["Controllo: venetoclax + azacitidina"] C --> F["Sperimentale: Magrolimab + azacitidina"] D --> G["Controllo: chemioterapia 7+3"] D --> F E --> H["Randomizzazione 1:1"] F --> H H --> I["Randomizzazione 1:1"] I --> G </pre> <p>Stratificazione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Idoneità per terapia non intensiva rispetto a terapia intensiva 2) Età <75 rispetto a ≥75 3) Regione Geografica Stati Uniti rispetto a non Stati Uniti </div> <p>L'endpoint primario è l'OS nello strato di pazienti idonei alla terapia non intensiva. L'analisi primaria dell'OS sarà condotta quando si saranno verificati 171 decessi nello strato di pazienti idonei alla terapia non intensiva o 234 decessi fra tutti i pazienti, a seconda di quale evento si verifichi più tardi. Sarà condotta un'analisi di futilità ad interim quando si saranno verificati circa 69 decessi (il 40% dei 171 decessi attesi) tra i pazienti idonei alla terapia non intensiva.</p>
Numero di pazienti previsti:	Almeno 228 pazienti idonei alla terapia non intensiva. Circa 346 pazienti in totale.
Popolazione target:	Pazienti di età ≥18 anni affetti da LMA non trattata con <i>TP53</i> mutato
Durata del trattamento:	La durata del ciclo è di 28 giorni per i pazienti nel braccio sperimentale e nel braccio di controllo venetoclax + azacitidina e tutti i pazienti continueranno il trattamento dello studio, a meno che non soddisfino i criteri di interruzione del trattamento dello studio. Per la chemioterapia 7 +

	3, la durata del ciclo è fino a 42 giorni e i pazienti interromperanno il trattamento dopo 4 cicli di trattamento di consolidamento.
Diagnosi e criteri di eleggibilità:	<p>Criteri di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti con conferma istologica della LMA secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, precedentemente non trattati per LMA e che presentano almeno 1 mutazione del gene <i>TP53</i> non benigna o probabilmente benigna in base alla valutazione del laboratorio centrale (i pazienti con delezioni bialleliche 17p, perdita di entrambi gli alleli 17p, sono idonei in base alla citogenetica valutata a livello locale/cariotipo/referto di ibridazione in situ fluorescente [FISH]). 2. Pazienti con conta dei globuli bianchi (GB) $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ prima della randomizzazione. Se la conta dei GB del paziente è $> 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ prima della randomizzazione, il paziente può essere arruolato, presupponendo che tutti gli altri criteri di eleggibilità siano soddisfatti. Tuttavia, la conta dei GB deve essere $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ prima della prima dose di trattamento dello studio e prima di ciascuna dose di magrolimab per il Ciclo 1 (se il paziente viene randomizzato al braccio sperimentale). <p>NOTA: i pazienti possono essere trattati con idrossiurea per tutta la durata dello studio o prima della randomizzazione per ridurre la conta dei GB a $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$ al fine di consentire l'idoneità alla somministrazione del farmaco dello studio. Come alternativa all'idrossiurea è consentita la somministrazione di etoposide orale (fino a 200 mg per via orale al giorno) per i pazienti intolleranti all'idrossiurea o che non sono in grado di ottenere una riduzione sufficiente dei GB con idrossiurea.</p> <p>3. Il livello di emoglobina deve essere $\geq 9,5$ g/dl prima della dose iniziale di trattamento dello studio per i pazienti con anamnesi cardiaca pregressa (ad es., cardiopatia ischemica, frazione di eiezione ventricolare sinistra [FEVS] $\leq 45\%$, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica o altre condizioni che potrebbero essere sensibili all'ischemia da richiesta). Le trasfusioni sono consentite per soddisfare l'idoneità dell'emoglobina.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Il paziente ha fornito il consenso informato. 5. Il paziente è disposto e in grado di attenersi alle visite in ospedale e alle procedure descritte nel protocollo dello studio. 6. Maschi o femmine di età ≥ 18 anni. 7. I pazienti devono avere uno stato delle prestazioni secondo il ECOG compreso tra 0 e 2, eccetto quelli di età inferiore a 75 anni,

	<p>e devono essere idonei per il trattamento non intensivo. Per questi pazienti, il punteggio dello stato delle prestazioni ECOG deve essere da 0 a 3.</p> <p>8. I pazienti devono presentare una funzionalità renale adeguata, dimostrata da una clearance della creatinina ≥ 30 ml/min/1,73m², calcolata mediante la formula di Cockcroft Gault o misurata mediante raccolta delle urine nelle 24 ore.</p> <p>9. Funzionalità cardiaca adeguata, come dimostrato da:</p> <p>a) Assenza di insufficienza cardiaca congestizia sintomatica e aritmie cardiache clinicamente significative e cardiopatia ischemica;</p> <p>b) Valori di LVEF >50% per i pazienti idonei alla terapia intensiva.</p> <p>10. Funzione epatica adeguata, come dimostrato da:</p> <p>a) Livelli di aspartato aminotransferasi $\leq 3,0$ x limite superiore alla norma (ULN);</p> <p>b) Livelli di alanina aminotransferasi $\leq 3,0$ x ULN;</p> <p>c) Livelli di bilirubina totale $\leq 1,5$ x ULN o bilirubina primaria non coniugata $\leq 3,0$ x ULN se il paziente presenta un'anamnesi documentata di sindrome di Gilbert o equivalente genetica.</p> <p>11. Completamento del controllo incrociato del gruppo sanguigno pre-trattamento</p> <p>12. I pazienti maschi e femmine in età fertile che hanno rapporti eterosessuali devono accettare di utilizzare uno o più metodi contraccettivi, specificati nel protocollo.</p> <p>13. I pazienti devono essere disposti ad acconsentire al prelievo obbligatorio di biopsie del midollo osseo (mediante aspirazione e trefine) pre-trattamento e in corso di trattamento.</p> <p>Criteri di esclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Positività al test di gravidanza sul siero 2. Donne in fase di allattamento al seno 3. Nota ipersensibilità a uno qualsiasi dei farmaci dello studio, ai rispettivi metaboliti o agli eccipienti della formulazione 4. Precedente trattamento con uno qualsiasi dei seguenti agenti: <ol style="list-style-type: none"> a. Agenti aventi come target CD47 o la proteina regolatrice del segnale alfa (SIRPα);
--	--

	<p>b. Terapia antileucemica per il trattamento della LMA (esclusi idrossiurea o etoposide orale), agente ipometilante (HMA), citarabina a basso dosaggio e/o venetoclax.</p> <p>NOTA: i pazienti con sindrome mielodisplastica (SMD) pregressa che precedentemente non hanno ricevuto HMA o agenti chemioterapici per la SMD sono ammessi allo studio. Sono consentite altre terapie precedenti per la SMD, tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, lenalidomide, agenti stimolanti l'eritropoiesi o terapie simili dirette ai GR. Anche la radioterapia localizzata non a carico del sistema nervoso centrale (SNC), fattori di crescita eritroidi e/o mieloidi, una terapia con agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante per il carcinoma prostatico, terapia o mantenimento ormonale per il carcinoma mammario e trattamento con bifosfonati e inibitori dell'attivatore del recettore del ligando del fattore- kappa-B nucleare non sono criteri di esclusione.</p> <p>c. I pazienti idonei al trattamento intensivo, ma che sono stati trattati precedentemente con dosi cumulative massime di idarubicin e/o altre antracicline e antracenedioni saranno esclusi.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Attuale partecipazione a un altro studio clinico interventistico 6. Disturbi emorragici ereditari o acquisiti noti 7. Pazienti idonei per la terapia non intensiva che hanno ricevuto trattamento con induttori forti e/o moderati del CYP3A nei 7 giorni precedenti l'inizio dei trattamenti dello studio 8. Pazienti idonei per la terapia non intensiva che hanno consumato pompelmo, prodotti a base di pompelmo, arance di Siviglia (inclusa la marmellata contenente arance di Siviglia), carambola o preparazioni contenenti iperico nei 3 giorni precedenti l'inizio del trattamento dello studio 9. Pazienti idonei per la terapia non intensiva con sindrome da malassorbimento o altre condizioni che precludono la via di somministrazione enterale 10. Sospetto clinico di coinvolgimento attivo del SNC con LMA 11. Pazienti affetti da leucemia promielocitica acuta 12. Malattie o condizioni mediche significative, valutate dallo sperimentatore e dallo sponsor, che aumenterebbero significativamente il rapporto rischi/benefici della partecipazione allo studio. Ciò include, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, infarto miocardico acuto negli ultimi 6 mesi, angina instabile, diabete mellito non controllato, infezioni attive significative e insufficienza cardiaca congestizia di Classe III-IV secondo la New York Heart Association
--	---

Procedure dello studio/Frequenza:

13. Secondo tumore maligno, ad eccezione di neoplasie come SMD/malattie mieloproliferative che si possono trasformare in LMA, o carcinoma cutaneo basocellulare o squamocellulare localizzato trattato, carcinoma prostatico localizzato, o altri tumori maligni per i quali i pazienti non seguono terapie antitumorali attive e che non hanno presentato alcuna evidenza di tumore maligno attivo da almeno ≥ 1 anno

NOTA: pazienti in trattamento con la sola terapia di mantenimento che non presentano evidenza di malignità attiva da almeno ≥ 1 anno sono eleggibili

14. Nota infezione attiva o cronica da virus dell'epatite B (HBV) o da virus dell'epatite C (HCV) o da HIV nell'anamnesi medica.

15. Infezione da HBV attiva e/o HCV attiva e/o HIV dopo l'esame allo screening:

- a) Pazienti che risultano positivi per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg). I pazienti che risultano positivi al test dell'anticorpo anti-nucleo dell'epatite B (anti-HBc) dovranno effettuare il test del DNA di HBV mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) quantitativa per conferma di malattia attiva.
- b) Pazienti che risultano positivi al test dell'anticorpo di HCV. Questi pazienti dovranno effettuare il test dell'RNA di HCV mediante PCR quantitativa per conferma di malattia attiva.
- c) Pazienti che risultano positivi al test dell'anticorpo di HIV.
- d) I pazienti che attualmente non ricevono terapia antivirale e che presentano una carica virale non rilevabile nei 3 mesi precedenti possono essere idonei allo studio.

Dopo il completamento delle valutazioni di screening e di ricovero, i pazienti idonei saranno randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere magrolimab + azacitidina (braccio sperimentale) o la scelta del medico di venetoclax + azacitidina o della chemioterapia 7 + 3 (braccio di controllo).

I trattamenti dello studio all'interno di ciascun braccio sono i seguenti:

Braccio di trattamento	Dose/Via di somministrazione del farmaco	Schema di dosaggio (Giorno per Ciclo di 28 giorni)		
		Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3+
Braccio sperimentale (magrolimab + azacitidina)	Magrolimab 1 mg/kg EV	Giorni 1, 4	—	—
	Magrolimab 15 mg/kg EV	Giorno 8	—	—
	Magrolimab 30 mg/kg EV	Giorni 11, 15, 22	Giorni 1, 8, 15, 22	Giorni 1, 15
	Azacitidina 75 mg/m ² SC o EV	Giorni 1-7 o Giorni 1-5 e 8-9	Giorni 1-7 o Giorni 1-5 e 8-9	Giorni 1-7 o Giorni 1-5 e 8-9

	Braccio di controllo (venetoclax + azacitidina)	Venetoclax 100 mg per via orale	Giorno 1	—	—
		Venetoclax 200 mg per via orale	Giorno 2	—	—
		Venetoclax 400 mg per via orale	Giorno 3 e ogni giorno in seguito	Ogni giorno	Ogni giorno
		Azacitidina 75 mg/m ² SC o EV ^a	Giorni 1-7 o Giorni 1-5 e 8-9	Giorni 1-7 o Giorni 1-5 e 8-9	Giorni 1-7 o Giorni 1-5 e 8-9
	Braccio di controllo (7 + 3)	<p>Ciclo di induzione Citarabina 100 o 200 mg/m² IC Giorni 1-7 Daunorubicina 60 mg/m² IVP o Idarubicina 12 mg/m² EV Giorni 1-3</p> <p>Seconda induzione (se necessaria dopo la valutazione del midollo osseo al C1G15; 5 + 2): Citarabina 100 o 200 mg/m² IC Giorni 1-5 Daunorubicina 60 mg/m² IVP o Idarubicina 12 mg/m² EV Giorni 1-2</p> <p>Cicli di consolidamento (fino a 4 cicli): Citarabina (HiDAC) 3000 mg/m² EV Ogni 12 ore nei giorni 1, 3 e 5 Collirio steroideo (in base allo standard istituzionale)</p>			
<p>C1G15 = Ciclo 1 Giorno 15; EV = endovenosa; IC = infusione continua; IVP = endovenosa periferica; SC = sottocutanea ^aAzacitidina somministrata secondo etichettatura locale.</p>					
	<p>Per il braccio sperimentale e il braccio di controllo venetoclax + azacitidina la durata dei cicli è di 28 giorni e tutti i pazienti continueranno il trattamento dello studio fino al verificarsi di progressione della malattia, recidiva, perdita di beneficio clinico o tossicità inaccettabili.</p> <p>Il trattamento con azacitidina come terapia standard (SOC) è raccomandato per un minimo di 6 cicli. Pertanto, in questo studio, i pazienti nei bracci di trattamento con magrolimab + azacitidina o venetoclax + azacitidina per i quali non c'è evidenza di progressione della malattia (compresa la recidiva dopo remissione parziale/completa [PR/CR]), perdita di beneficio clinico, o tossicità inaccettabile devono continuare il trattamento dello studio. Per quelli nel braccio di trattamento con chemioterapia 7 + 3, il trattamento deve continuare fino alla fine del/i ciclo/i di induzione. La valutazione della risposta della malattia da leucemia mieloide acuta sarà eseguita alla fine del Ciclo 1, Ciclo 2, Ciclo 4, Ciclo 6 e successivamente ogni 3 cicli durante il periodo di trattamento dello studio per i bracci di trattamento con magrolimab + azacitidina e venetoclax + azacitidina. Per il braccio di controllo 7 + 3, le valutazioni della risposta saranno eseguite:</p> <ul style="list-style-type: none">• il Giorno 15 del Ciclo 1 (solo dopo 7 + 3; per stabilire se è necessaria una nuova induzione di 5+2); e				

	<ul style="list-style-type: none"> • al recupero delle conte o al Giorno 42 dopo l'inizio del trattamento di induzione più recente qualunque sia l'evento che si verifica per primo; e • Se la terapia viene interrotta: <ul style="list-style-type: none"> - al Ciclo 1 di consolidamento, quindi al recupero delle conte dopo il Ciclo 1 di consolidamento o al Giorno 42 dopo l'inizio del Ciclo 1 di consolidamento, qualsiasi evento si verifichi prima, o - al Ciclo 2 di consolidamento, quindi al recupero delle conte dopo il Ciclo 2 di consolidamento o al Giorno 42 dopo l'inizio del Ciclo 2 di consolidamento, qualsiasi evento si verifichi prima, o - al Ciclo 3 di consolidamento, quindi al recupero delle conte dopo il Ciclo 2 e il Ciclo 3 di consolidamento o al Giorno 42 dopo l'inizio del Ciclo 2 e del Ciclo 3 di consolidamento, qualsiasi evento si verifichi prima, o - al Ciclo 4 di consolidamento, quindi al recupero delle conte dopo il Ciclo 2 e il Ciclo 4 di consolidamento o al Giorno 42 dopo l'inizio del Ciclo 2 di consolidamento e del Ciclo 4 di consolidamento, qualsiasi evento si verifichi prima; e • successivamente, ogni 12 settimane <p>I pazienti continueranno le visite di follow-up dello studio, a meno che non si ritirino completamente dallo studio.</p> <p>Nel caso in cui i pazienti interrompano il trattamento dello studio per motivi diversi dalla progressione della malattia o dalla recidiva, saranno seguiti per le valutazioni della risposta fino a progressione della malattia o recidiva documentata o fino all'inizio di una nuova terapia anti-LMA (escluso il trapianto di cellule staminali). Per i pazienti che interrompono il trattamento dello studio per sottoporsi a un trapianto di cellule staminali il follow-up per la valutazione della risposta e la raccolta dei risultati della biopsia/dell'aspirato del midollo osseo continuerà ogni 12 settimane fino a progressione della malattia o recidiva documentata o fino all'inizio di una nuova terapia anti-LMA. Successivamente, i pazienti saranno tenuti sotto osservazione per la sopravvivenza fino al decesso, al ritiro dal consenso, alla perdita al follow-up o alla fine dello studio, a seconda di quale evento si verifichi prima.</p> <p>Il trattamento con azacitidina, magrolimab o venetoclax come agenti singoli non è consentito. I pazienti che interrompono magrolimab e azacitidina, o venetoclax e azacitidina, ma continuano a ricevere una risposta o stanno ottenendo un beneficio clinico, continueranno a essere seguiti durante lo studio per le valutazioni della risposta al fine di accertare la recidiva e per la sopravvivenza a lungo termine.</p> <p>Tutti i pazienti saranno seguiti per la sopravvivenza fino al decesso. Per qualsiasi paziente deceduto durante questo periodo di follow-up, la causa</p>
--	---

	immediata del decesso deve essere segnalata allo sponsor.
Prodotto sperimentale, dose e modalità di somministrazione :	Magrolimab 1 mg/kg per via endovenosa (EV) Magrolimab 15 mg/kg EV Magrolimab 30 mg/kg EV In combinazione con: Azacitidina 75 mg/m ² EV o SC
Terapia di riferimento, dose e modalità di somministrazione :	Venetoclax 10 mg per via orale Venetoclax 50 mg per via orale Venetoclax 100 mg per via orale Venetoclax 200 mg per via orale Venetoclax 400 mg per via orale In combinazione con: Azacitidina 75 mg/m ² EV o SC Oppure Citarabina 100 o 200 mg/m ² CI in combinazione con daunorubicina 60 mg/m ² IVP o idarubicina 12 mg/m ² EV seguite da Citarabina (HiDAC) 3000 mg/m ² EV
Criteri di valutazione:	
Sicurezza:	La sicurezza sarà valutata in base ai dati, tra cui l'incidenza di eventi avversi (EA) per la durata dello studio, la valutazione dei risultati dei test clinici di laboratorio, esame obiettivo, elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni, stato di validità ECOG e misurazioni dei segni vitali. Gli eventi avversi verranno classificati usando i Criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE) v5.0.
Efficacia:	L'efficacia sarà valutata in base a OS, EFS, tasso di indipendenza da trasfusione di GR e piastrine, tasso di CR, tasso di CR-MRD, punteggio GHS/QoL e punteggio della scala di funzionalità fisica del questionario EORTC QLQ-C30, tasso di CR + CRh, ORR, DCR, durata di CR + CRh e DOR. La valutazione della risposta leucemica nei pazienti con LMA sarà condotta utilizzando le raccomandazioni per LMA della Rete leucemica europea (ELN) del 2017 e i criteri del 2003 del Gruppo di lavoro internazionale (IWG), con relative modifiche.
Farmacocinetica:	Le concentrazioni farmacologiche sieriche di magrolimab saranno valutate nel gruppo magrolimab + azacitidina pre-dose, e a intervalli regolari post-dose, fino all'interruzione dello studio. Saranno inoltre raccolti campioni per il rilevamento di anticorpi anti-farmaco (ADA) contro magrolimab. Nei campioni positivi agli ADA sarà valutata anche la presenza di anticorpi neutralizzanti contro magrolimab.
Metodi statistici:	<u>Serie di dati di analisi</u> La serie di analisi Intent-to-Treat (ITT) include tutti i pazienti randomizzati in base al braccio di trattamento al quale il paziente viene randomizzato, salvo diversamente specificato. Questa è la serie di analisi primaria per

	<p>l'analisi di efficacia.</p> <p>La serie di analisi di sicurezza includerà tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose di qualsiasi trattamento dello studio, con assegnazioni al trattamento definite in base all'effettivo trattamento ricevuto.</p> <p>La serie di analisi PK includerà tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di magrolimab e dispongono di almeno 1 concentrazione sierica post-trattamento misurabile di magrolimab.</p> <p>La serie di analisi di immunogenicità includerà tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di magrolimab e hanno ottenuto almeno 1 risultato valutabile al test degli anticorpi anti-magrolimab.</p> <p>La serie di analisi dei biomarcatori include tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di qualsiasi farmaco dello studio e dispongono di almeno 1 misurazione valutabile dei biomarcatori. Questa sarà la serie di analisi primaria per tutte le analisi dei dati sui biomarcatori.</p> <p><u>Analisi di efficacia</u></p> <p>Gli endpoint tempo all'evento, tra cui OS, EFS e DCR, saranno riassunti utilizzando stime di Kaplan-Meier, compresa la mediana e la percentuale di pazienti senza eventi a punti temporali di riferimento come 6 mesi e 12 mesi. Saranno forniti i grafici di Kaplan-Meier.</p>
	<p>La verifica delle ipotesi sarà eseguita sulla serie di analisi ITT per OS ed EFS utilizzando il test dei ranghi logaritmici stratificato per i fattori di stratificazione della randomizzazione. Per OS ed EFS sarà presentato anche il rapporto di rischio (HR) con i corrispondenti intervalli di confidenza (IC) al 95% bilaterali stimati utilizzando un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.</p> <p>Gli endpoint categoriali, compresi il tasso di CR, il tasso CR-MRD, il tasso di CR + CRh e il tasso di indipendenza da trasfusione di GR e piastrine saranno confrontati tra i bracci utilizzando il test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per i fattori di stratificazione della randomizzazione. Per ciascun braccio di trattamento sarà fornita la stima puntuale di questi tassi e i corrispondenti IC al 95% esatti bilaterali basati sul metodo esatto di Clopper-Pearson.</p> <p>Il TUDD significativo (definito come un peggioramento sostenuto ≥ 10 punti rispetto al punteggio basale o decesso) del punteggio della scala EORTC QLQ-C30 GHS/QoL e il TUDD del punteggio della scala di funzionalità fisica dell'EORTC QLQ-C30 sarà riassunto utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Il test dei ranghi logaritmici stratificato per i fattori di stratificazione della randomizzazione sarà condotto per il confronto tra i bracci di trattamento e sarà fornito l'HR stimato utilizzando un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificato per i fattori di stratificazione della randomizzazione.</p> <p>Per controllare fortemente l'errore generale di tipo I nell'ambito dell'analisi degli endpoint primari e secondari principali, sarà eseguita una</p>

	<p>strategia di analisi gerarchica con un ordine predefinito, come indicato nel protocollo e nel piano di analisi statistica (SAP). Una determinata ipotesi può essere verificata e dichiarata statisticamente significativa solo se tutte le ipotesi precedenti nella gerarchia sono anch'esse statisticamente significative. L'errore complessivo di tipo I in tutto lo studio è unilaterale pari a 0,025. Per proteggere l'integralità dello studio verrà utilizzato un errore amministrativo unilaterale di tipo I pari a 0,0001 per l'analisi di futilità ad interim. Di conseguenza, sarà necessario un valore p unilaterale inferiore a 0,0249 per dichiarare una significatività statistica per l'analisi degli endpoint di efficacia primari e secondari principali utilizzando un approccio di analisi gerarchica.</p> <p><u>Analisi di sicurezza</u></p> <p>La sicurezza sarà valutata in base a EA, test clinici di laboratorio e farmaci concomitanti nella serie di analisi di sicurezza per braccio di trattamento. Saranno riassunte anche le informazioni riguardanti la somministrazione del farmaco in studio, la conformità al farmaco dello studio e altre variabili di sicurezza.</p> <p><u>Dimensione del campione</u></p> <p>Si presume che con la somministrazione di magrolimab + azacitidina ai pazienti dello studio si otterrà una OS mediana di circa 9,77 mesi, migliore rispetto a una OS mediana di 6,35 mesi nei pazienti trattati con venetoclax + azacitidina o chemioterapia 7 + 3. Ciò corrisponde a un HR dell'OS di 0,65. Le ipotesi di OS mediana si basano sulle osservazioni ricavate dallo studio 5F9005, in cui erano arruolati pazienti affetti da LMA con <i>TP53</i> mutato, trattati con magrolimab + azacitidina e sulla pubblicazione di studi su venetoclax in combinazione con agenti ipometilanti in pazienti affetti da LMA con <i>TP53</i> mutato.</p> <p>Si presume che la durata dell'OS sia distribuita in maniera esponenziale in ciascuno dei 2 bracci. Con un HR pari a 1, nell'ipotesi nulla di nessuna differenza tra i 2 bracci di trattamento, un HR di 0,65 nell'ipotesi alternativa di superiorità di magrolimab + azacitidina e un'analisi di futilità ad interim programmata con il 40% di eventi di OS osservati, sono necessari 171 eventi (decessi) per ottenere una potenza dell'80%, in base a un test dei ranghi logaritmici con un livello di significatività unilaterale di 0,025 nello strato di pazienti idonei alla terapia non intensiva; sono necessari 234 eventi di decesso fra tutti i pazienti per ottenere una potenza del 90,8% in base al test dei ranghi logaritmici.</p> <p>Lo studio arruolerà un minimo di 228 pazienti idonei alla terapia non intensiva per garantire eventi adeguati (171 decessi) per l'analisi dell'endpoint primario. L'arruolamento nello studio sarà interrotto dopo al raggiungimento di 228 pazienti nel gruppo di terapia non intensiva o 346 pazienti in generale, a seconda di quale evento si verifichi più tardi. La durata dello studio e il numero totale di pazienti da arruolare dipenderà dalla prevalenza di pazienti idonei per la terapia non-intensiva nella</p>
--	--

	popolazione complessiva. Nel caso in cui il numero previsto per l'arruolamento di tutti i pazienti in generale si raggiunga successivamente rispetto a quello dei pazienti del gruppo di terapia non-intensiva, ipotizzando un periodo di arruolamento previsto di 23 mesi, una durata dello studio di 27 mesi e un'eventuale abbandono del 10% dei pazienti al follow-up entro la fine dello studio, dovranno essere arruolati circa 173 pazienti nel braccio sperimentale e 173 nel braccio di controllo (circa 346 in totale).
--	---

Questo studio sarà condotto in conformità alle linee guida della Buona pratica clinica (GCP), anche in riferimento all'archiviazione dei documenti essenziali.