

RIEPILOGO DEL PROTOCOLLO

Titolo dello studio

Studio di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) verso placebo nel trattamento dell'anemia dovuta a sindrome mielodisplastica a rischio IPSS-R molto basso, basso o intermedio in soggetti con sideroblasti ad anello che necessitano di trasfusioni di globuli rossi

Indicazione

Trattamento dell'anemia dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio molto basso, basso o intermedio secondo la versione rivista del Sistema internazionale di valutazione prognostica (IPSS-R) in soggetti con sideroblasti ad anello che necessitano di trasfusioni di globuli rossi (RBC)

Obiettivi

L'obiettivo primario è:

- Valutare l'indipendenza da trasfusioni di RBC (RBC-TI) di luspatercept rispetto al placebo per il trattamento dell'anemia dovuta a MDS a rischio molto basso, basso o intermedio secondo IPSS-R in soggetti con sideroblasti ad anello ($\geq 15\%$) che necessitano di trasfusioni di RBC

Gli obiettivi secondari sono:

- Valutare la sicurezza e la tollerabilità di luspatercept rispetto al placebo
- Valutare l'effetto di luspatercept sulla riduzione di trasfusioni di RBC, l'aumento dell'emoglobina, la durata della RBC-TI, il miglioramento della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) (questionario sulla qualità di vita redatto dall'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro [EORTC QLQ-C30]), l'aumento dei neutrofili, l'aumento delle piastrine, la diminuzione della ferritina nel siero, la diminuzione dell'uso di terapie ferrochelanti e il tempo alla RBC-TI rispetto al placebo
- Valutare la farmacocinetica della popolazione e le correlazioni esposizione-risposta per luspatercept in soggetti con MDS

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico per stabilire l'efficacia e la sicurezza di luspatercept (ACE-536) rispetto al placebo per il trattamento dell'anemia dovuta a MDS a rischio molto basso, basso o intermedio secondo IPSS-R in soggetti con sideroblasti ad anello ($\geq 15\%$) che necessitano di trasfusioni di RBC.

Lo studio è suddiviso in Periodo di screening, Periodo di trattamento in doppio cieco (Fase primaria e Fase di estensione) e Periodo di follow-up post-trattamento.

Il disegno dello studio è descritto nel dettaglio nella Sezione **Error! Reference source not found.**

Lo studio sarà condotto in conformità alle norme di buona pratica clinica (GCP) della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH).

Trattamenti in studio

I soggetti eleggibili saranno randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere uno dei seguenti trattamenti:

- Braccio sperimentale - Luspatercept (ACE-536): Iniezione sottocutanea della dose iniziale di 1,0 mg/kg ogni 3 settimane (somministrata il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento di 21 giorni)

OPPURE

- Braccio di controllo: Iniezione sottocutanea di placebo (volume equivalente al braccio sperimentale) ogni 3 settimane (somministrata il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento di 21 giorni).

Dopo la randomizzazione non sono ammessi crossover tra i bracci di trattamento nel corso dello studio.

Se clinicamente indicato in base al giudizio dello sperimentatore, potrà essere utilizzata la migliore terapia di supporto in combinazione con il trattamento in studio in entrambi i bracci. Vedere la sezione **Error! Reference source not found.** per ulteriori dettagli.

La stratificazione si baserà sui seguenti fattori:

1. Carico delle trasfusioni di RBC alla baseline
 - ≥ 6 unità di RBC/8 settimane (media dei due periodi consecutivi di 8 settimane subito prima della randomizzazione)
 - < 6 unità di RBC/8 settimane (media dei due periodi consecutivi di 8 settimane subito prima della randomizzazione)
2. IPSS-R alla baseline
 - Molto basso, basso
 - Intermedio

Fase primaria del Periodo di trattamento: Settimane 1-24

I soggetti riceveranno il prodotto sperimentale (IP) almeno per le prime 24 settimane di calendario, a meno che il soggetto non manifesti tossicità inaccettabili, ritiri il consenso o rientri in uno qualsiasi dei criteri di interruzione (Sezione **Error! Reference source not found.**).

Per maggiori dettagli sulle procedure e le valutazioni dello studio durante la Fase primaria del Periodo di trattamento, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**

Valutazione della malattia MDS: Visita della Settimana 25

La Visita della Settimana 25 dovrebbe essere eseguita 24 settimane di calendario dopo la data della prima dose, indipendentemente dai ritardi della dose. Poiché nell'ambito della Valutazione della malattia MDS sono necessari i risultati delle analisi del laboratorio centrale su campioni di midollo osseo e sangue periferico, è ammessa una finestra di 14 giorni per la Visita della Settimana 25.

Affinché i soggetti restino in trattamento in doppio cieco oltre le prime 24 settimane di calendario, i seguenti criteri devono essere confermati al termine della Valutazione della malattia MDS dallo sperimentatore alla Visita della Settimana 25:

- Evidenza di beneficio clinico (ad es., diminuzione della necessità di trasfusioni di RBC rispetto alla necessità alla baseline o aumento dell'emoglobina rispetto alla baseline)

E

- Assenza di progressione a leucemia mieloide acuta (AML) o MDS a rischio elevato/molto elevato secondo IPSS-R ([Greenberg, 2012](#); [Appendice D](#)) in base alla valutazione morfologica di midollo osseo e sangue periferico e alle analisi citogenetiche.

In funzione dell'esito della Valutazione della malattia MDS alla Visita della Settimana 25, il trattamento con l'IP dei soggetti sarà interrotto e i soggetti entreranno nel Periodo di follow-up post-

trattamento oppure i soggetti proseguiranno il trattamento in doppio cieco con l'IP nella Fase di estensione del Periodo di trattamento.

Per maggiori dettagli sulle procedure/valutazioni, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**

Fase di estensione del Periodo di trattamento: Visita dopo la Settimana 25

I soggetti che soddisfano i criteri per la prosecuzione del trattamento in doppio cieco con l'IP nella Fase di estensione potranno continuare la somministrazione il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento di 21 giorni fino a quando manifesteranno tossicità inaccettabili, progressione ad AML o MDS a rischio elevato/molto elevato secondo IPSS-R o ritireranno il consenso oppure rientreranno in qualsiasi altro criterio di interruzione (Sezione **Error! Reference source not found.**).

La Valutazione della malattia MDS sarà ripetuta dallo sperimentatore il Giorno 1 del Ciclo 8 di estensione e successivamente il Giorno 1 di ogni ottavo ciclo di estensione (ossia, Ciclo di estensione 8, 16, 24+ o ogni 24 settimane in caso di ritardi della dose) fino all'interruzione del trattamento con l'IP per il soggetto.

Per maggiori dettagli sulle procedure/valutazioni, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**

Periodo di follow-up post-trattamento:

Tutti i soggetti per i quali viene interrotta la terapia prescritta dal protocollo per qualsiasi ragione saranno seguiti ai fini della segnalazione di eventi avversi (AE)/eventi avversi seri (SAE) per un periodo di 42 giorni dopo l'ultima dose di IP, oltre che per rendere noti i SAE allo sperimentatore in qualsiasi momento successivo se si sospetta che essi siano correlati all'IP, come descritto nella Sezione **Error! Reference source not found.**

La prosecuzione del monitoraggio per la progressione ad AML avverrà nel Periodo di follow-up post-trattamento insieme alla raccolta delle informazioni correlate alle successive terapie per MDS e alla sopravvivenza globale per almeno 2 anni dalla data dell'ultima dose di IP a meno che il soggetto non ritiri il consenso per lo studio, muoia o venga perso al follow-up.

Per ulteriori dettagli, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**

Popolazione in studio

Lo studio arruolerà all'incirca 210 soggetti con MDS a rischio molto basso, basso o intermedio secondo IPSS-R ([Greenberg, 2012](#); [Appendice D](#)) con sideroblasti ad anello ($\geq 15\%$) che necessitano di trasfusioni di RBC.

Durata dello studio

La durata prevista dello studio è di circa 5 anni che sono suddivisi in circa 2 anni per l'arruolamento, circa 1 ulteriore anno per il trattamento in cieco con luspatercept o placebo dopo la randomizzazione dell'ultimo soggetto e almeno 2 anni aggiuntivi per completare il periodo di follow-up post-trattamento.

La Conclusione della sperimentazione è definita come la data dell'ultima visita dell'ultimo soggetto che conclude il follow-up post-trattamento o la data di ricezione dell'ultimo dato dall'ultimo soggetto, dato necessario per l'analisi primaria, secondaria e/o esplorativa, come preliminarmente specificato nel protocollo e/o nel SAP, a seconda di quale delle due date sia l'ultima.

Lo Sponsor potrà concludere la sperimentazione quando tutti gli endpoint e gli obiettivi principali dello studio saranno stati analizzati e vi sia la disponibilità di un protocollo di rollover nel quale

possano essere ammessi eventuali soggetti che restano nello studio continuando ad avere accesso a luspatercept e/o completando il follow-up a lungo termine. Tale protocollo sarebbe redatto per un composto che non è ancora disponibile in commercio.

Descrizione delle principali valutazioni di efficacia

Le valutazioni di efficacia includono:

- Trasfusioni (ad es. RBC);
- Analisi ematologiche (ad es. emoglobina, conta piastrinica, neutrofili);
- Aspirato midollare (o biopsia) per la valutazione della malattia MDS (ad es. citomorfologia, citogenetica)

Per l'elenco completo, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**

Descrizione delle principali valutazioni di sicurezza

Le valutazioni di sicurezza comprenderanno quanto segue:

- Segnalazione degli eventi avversi;
- Farmaci/procedure concomitanti;
- Analisi ematologiche (ad es. emoglobina, ematocrito, conta ematica completa [CBC] con differenziale);
- Analisi chimiche del siero;
- Analisi delle urine;
- Elettrocardiogramma (ECG);
- Funzioni vitali e peso corporeo;
- Esami obiettivi;
- Performance status in base all'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);

Per l'elenco completo, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**

Metodi statistici

Una dimensione totale del campione pari a 210 soggetti (140 nel braccio sperimentale [luspatercept (ACE-536)], 70 nel braccio di controllo [placebo]) avrà una potenza del 90% nel rilevare la differenza tra un tasso di risposta di 0,30 nel braccio sperimentale (luspatercept [ACE-536]) e un tasso di risposta di 0,10 nel braccio di controllo (placebo). Il calcolo della dimensione del campione è basato su un alfa unilaterale di 0,025, statistiche di test sulla differenza di proporzioni utilizzando la stima raggruppata della varianza e un tasso di abbandono del 10%.

L'analisi di efficacia primaria sarà il confronto dei tassi di risposta nei due bracci di trattamento nella popolazione Intent-To-Treat (ITT). L'endpoint di efficacia primario della risposta di indipendenza da trasfusioni è definito come l'assenza di trasfusioni di RBC durante un periodo consecutivo di 56 giorni nel corso della Fase primaria del Periodo di trattamento.

Sarà utilizzato il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) per confrontare i tassi di risposta del gruppo di trattamento e del gruppo di controllo con i fattori di randomizzazione come strati. Per caratterizzare la durata della risposta e la sopravvivenza saranno utilizzati i metodi di Kaplan-Meier.

L'endpoint di efficacia primario sarà testato innanzitutto al livello di significatività unilaterale di 0,025. Se viene dimostrata la superiorità di luspatercept per l'endpoint di efficacia primario,

l'endpoint secondario principale sarà testato a un livello di significatività unilaterale di 0,025.

L'endpoint secondario principale, la proporzione di soggetti che raggiunge la RBC-TI con durata \geq 12 settimane, sarà testato come l'endpoint di efficacia primario utilizzando il test di CMH.

Le analisi per l'endpoint secondario principale si baseranno sulla popolazione ITT. Per eseguire la verifica dell'ipotesi su molteplici endpoint, controllando il tasso complessivo di errori di tipo I, sarà impiegato un approccio sequenziale in cui l'ordine degli endpoint da testare è pre-specificato.

Sarà eseguita un'analisi ad interim per valutare la futilità quando circa 105 soggetti avranno completato la Fase primaria del Periodo di trattamento (prime 24 settimane di trattamento in doppio cieco) o avranno interrotto il trattamento prima di raggiungere le 24 settimane di trattamento in doppio cieco (50% delle informazioni per l'endpoint primario).

La potenza condizionata per l'endpoint primario sarà calcolata presumendo che la tendenza osservata continui per il resto dei dati. Se è del 10% o inferiore, con dati che confermano l'endpoint secondario e gli altri endpoint di efficacia, il Comitato di monitoraggio dei dati (DMC) potrà consigliare l'interruzione dello studio per futilità.

Non è prevista la dichiarazione della superiorità di luspatercept sulla base dei risultati di efficacia dell'analisi ad interim, pertanto il tasso di errori di tipo I resta al livello unilaterale di 0,025 per l'analisi finale.

L'analisi finale sarà eseguita quando tutti i 210 soggetti avranno completato 48 settimane di trattamento o avranno interrotto il trattamento prima di 48 settimane.

L'ulteriore analisi di follow-up per l'efficacia e la sicurezza sarà eseguita quando tutti i soggetti saranno stati seguiti per almeno 2 anni dall'ultima dose di IP.

Per ulteriori dettagli, consultare la Sezione **Error! Reference source not found.**