

SINOSI

Uno studio randomizzato di fase 2/3 su DACOGEN[®] (decitabina) + JNJ-56022473 (anti-CD123) rispetto a DACOGEN (decitabina) in monoterapia in pazienti con leucemia mieloide acuta (AML) non candidati alla chemioterapia intensiva

NUMERO EudraCT: 2015-001611-12

DACOGEN (decitabina) è un agente ipometilante autorizzato nell'Unione europea e in altri 21 paesi per il trattamento di pazienti con AML di età superiore a 65 anni non candidati alla chemioterapia intensiva. DACOGEN (decitabina) è inoltre raccomandato dalle linee guida dell'NCCN (National Comprehensive Cancer Network) negli Stati Uniti per il trattamento della AML. Il presente protocollo utilizza la denominazione generica decitabina per fare riferimento all'agente utilizzato nello studio.

JNJ-56022473, precedentemente denominato CSL-362, è un anticorpo IgG1 monoclonale interamente umanizzato diretto contro la subunità α del recettore dell'interleuchina-3 (IL-3), detta anche antigene CD123.

OBIETTIVI, ENDPOINT E IPOTESI

OBIETTIVI

Obiettivi primari

Parte A

Gli obiettivi primari della Parte A dello studio sono la valutazione della sicurezza e la conferma della dose di JNJ-56022473 in monoterapia raccomandata nella fase 2 (RP2D).

Parte B

Gli obiettivi primari della Parte B dello studio sono la valutazione della percentuale di risposta completa (CR) e la valutazione della sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con AML non precedentemente trattata non idonei alla chemioterapia intensiva di induzione e assegnati mediante randomizzazione al trattamento con decitabina + JNJ-56022473 alla dose RP2D o con decitabina in monoterapia.

Obiettivi secondari

Parte B

Gli obiettivi secondari sono i seguenti: la valutazione della sopravvivenza libera da eventi (EFS), della percentuale di risposta globale (ORR, definita come la percentuale di CR + risposta completa con recupero incompleto delle conte delle cellule ematiche [CRi]), della sopravvivenza libera da recidiva (RFS), del tempo alla risposta, della durata della risposta e del profilo di sicurezza dei trattamenti dello studio; la valutazione della farmacocinetica (PK) della decitabina e di JNJ-56022473 utilizzati in monoterapia o in associazione; la valutazione dell'immunogenicità di JNJ-56022473 in associazione alla decitabina; la valutazione della malattia residua minima (MRD) e la valutazione delle misure degli esiti riferiti dal paziente (PRO) registrate con gli strumenti FACT LEU ed EQ-5D-5L.

ENDPOINT

Parte A

- Valutazione della sicurezza e definizione delle tossicità limitanti la dose (DLT)

Parte B**Due endpoint primari (Parte B)**

- Percentuale di CR
- Sopravvivenza globale (OS)

Endpoint secondari (Parte B)

- EFS, definito come il tempo dalla randomizzazione al fallimento del trattamento, alla recidiva dopo la CR/CRi o al decesso per qualsiasi causa, a seconda dell'evento che si verifica per primo. Per fallimento del trattamento si intende un aumento assoluto >25% della conta dei blasti nel midollo osseo dal basale alla valutazione corrente.
- ORR (CR + CRi).
- Tempo alla risposta, che per i soggetti che ottengono come migliore risposta la CR o la CRi è definito come il tempo dalla randomizzazione all'ottenimento della migliore risposta.
- Durata della risposta, che per i soggetti che ottengono come migliore risposta la CR o la CRi è definito come il tempo dall'ottenimento della CR o CRi alla recidiva.
- Sopravvivenza libera da recidiva (RFS), che per i soggetti che ottengono la CR o la CRi è definita come il tempo dall'ottenimento della CR o della CRi alla recidiva della malattia o al decesso per qualsiasi causa.
- Profilo di sicurezza.
- Farmacocinetica.
- Immunogenicità.
- MRD.
- Esiti riferiti dai pazienti (PRO) misurati con gli strumenti FACT-Leu ed EQ 5D 5L.

Endpoint esplorativi (Parte B)

- Relazioni farmacocinetica/farmacodinamica associate a biomarcatori, marker farmacodinamici (PD) ed endpoint clinici.
- Esplorazione dei biomarcatori associati alla risposta clinica.
- Utilizzo delle risorse mediche.

Ipotesi

Nei pazienti con AML non trattata non idonei alla chemioterapia intensiva di induzione, si ipotizza che il trattamento con un regime associato a base di decitabina e JNJ-56022473 possa migliorare la percentuale di CR o prolungare la sopravvivenza o entrambe le cose rispetto alla decitabina in monoterapia.

PANORAMICA DEL DISEGNO DELLO STUDIO**Parte A**

Il presente è uno studio multicentrico in aperto. Nella Parte A, sarà confermata la dose RP2D di JNJ-56022473 in monoterapia in soggetti con AML per i quali è appropriata la terapia sperimentale (secondo la valutazione del medico curante). La Parte A includerà circa 6 soggetti e valuterà la sicurezza clinica e la farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) di JNJ-56022473 nel quadro dell'esercizio di comparabilità relativo a JNJ-56022473, un anticorpo monoclonale che presenta la stessa sequenza amminoacidica di

CSL362 ma è prodotto in un'altra linea cellulare con un processo differente. Un precedente studio di fase 1 su CSL362 ha valutato il profilo di sicurezza e PK e ha stabilito in 9 mg/kg la dose RP2D. L'esercizio di comparabilità tra JNJ-56022473 e CSL362 ha evidenziato un comportamento simile dei due anticorpi nelle valutazioni biofisiche, biochimiche e precliniche. Gli studi di farmacodinamica condotti sulle scimmie cinomolgo hanno mostrato livelli simili di attività biologica di CSL362 e JNJ-56022473 (ossia deplezione delle cellule basofile e dendritiche plasmacitoidi [pDC]; numero e attività delle cellule natural killer [NK]). Inoltre, i profili PK di JNJ-56022473 dopo la somministrazione di 30 e 100 mg/kg EV alle scimmie cinomolgo sono estremamente simili ai profili di CSL362. Dopo la prima dose EV settimanale, i valori medi della C_{max} e dell' AUC_{0-167h} di JNJ-56022473 corrispondono rispettivamente al 91% e al 94% dei valori osservati per CSL362. Ulteriori dettagli sugli studi preclinici su CSL362 e JNJ-56022473 sono contenuti nel dossier dello sperimentatore relativo a JNJ-56022473.

La partecipazione allo studio prevede una fase di screening, una fase di trattamento e una fase di follow-up. Durante la Parte A, saranno valutate la sicurezza, la PK e la PD di JNJ-56022473. Dopo una dose di JNJ-56022473 in monoterapia e un periodo di valutazione di 14 giorni successivi all'assunzione della dose, i soggetti saranno valutati relativamente alla sicurezza per confermare la dose RP2D. Quindi, inizieranno i cicli successivi di terapia associata con decitabina + JNJ-56022473 utilizzando lo stesso schema posologico descritto per la Parte B.

Parte B

Nella Parte B, i soggetti con AML non candidati alla chemioterapia intensiva saranno assegnati mediante randomizzazione con rapporto 1:1 al trattamento con decitabina + JNJ-56022473 (Braccio 1) o con decitabina in monoterapia (Braccio 2). La Parte B arruolerà circa 400 soggetti.

La Parte B dello studio avrà inizio una volta che nella Parte A sarà stata confermata la dose RP2D di JNJ-56022473. La randomizzazione sarà stratificata in base al performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0-1 o 2) e al tipo di AML (de novo o secondaria). In entrambi i bracci di trattamento, i soggetti riceveranno la decitabina (20 mg/m² al giorno) dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di 28 giorni. Per i soggetti randomizzati al braccio di trattamento con decitabina + JNJ-56022473, JNJ-56022473 sarà somministrato per via endovenosa (EV) alla dose RP2D determinata nella Parte A il Giorno 8 e il Giorno 22 ogni 28 giorni. Il trattamento proseguirà fino al fallimento, alla recidiva dopo la CR o CRi, a una tossicità inaccettabile o al decesso.

La Parte B è stata concepita come uno studio ininterrotto di fase 2/3 con due endpoint primari, ovvero la percentuale di CR e la OS. Lo studio prevede 3 analisi intermedie. La prima analisi intermedia sarà effettuata una volta che 80 soggetti (all'incirca 40 soggetti per braccio) saranno stati randomizzati e seguiti per almeno 4 mesi. Seguendo i criteri statistici predefiniti basati sulle percentuali di CR e CR+CRi e la revisione centrale dei dati (vedere Sezione 11.2), un comitato indipendente di monitoraggio dei dati raccomanderà se lo studio potrà proseguire l'arruolamento fino a raggiungere il campione di fase 3 prestabilito di 400 soggetti o se invece l'arruolamento dovrà essere interrotto. Secondo le previsioni, nel momento in cui sarà disponibile l'esito dell'analisi intermedia saranno già stati randomizzati circa 120 soggetti; questo è il campione stimato di fase 2. Non sono previste modifiche degli elementi progettuali dello studio sulla base di questa analisi intermedia.

Se l'arruolamento proseguirà fino a includere 400 soggetti (circa 200 soggetti per braccio), gli elementi progettuali prestabiliti saranno i seguenti:

- una seconda analisi intermedia sarà condotta una volta che 160 soggetti (circa 80 soggetti per braccio) saranno stati randomizzati e seguiti per almeno 4 mesi; questa è l'analisi finale per la CR e la prima analisi intermedia per la OS. Lo studio non sarà interrotto sulla base dei risultati relativi alla CR;
- una terza analisi intermedia (ovvero la seconda analisi intermedia della OS) sarà condotta una volta che si saranno verificati 180 decessi;

- l'analisi finale della OS sarà condotta una volta che si saranno verificati 270 decessi.

In caso di interruzione dell'arruolamento in corrispondenza della prima analisi intermedia, saranno stati prevedibilmente randomizzati circa 120 soggetti. Questi soggetti continueranno a essere seguiti. Il cut-off clinico in questo caso corrisponderà alla data in cui saranno occorsi i 90 eventi di EFS prestabiliti.

Le analisi di sicurezza saranno condotte in entrambe le parti dello studio. Le valutazioni di sicurezza della Parte A avverranno prima dell'inizio della Parte B e comprenderanno i dati sulla sicurezza e i dati disponibili sulla PK e la PD di JNJ-56022473 in monoterapia e i dati preliminari sulla sicurezza dell'associazione decitabina + JNJ-56022473. Il team di valutazione dello studio (SET) monitorerà costantemente la sicurezza e la conduzione dello studio durante la Parte A dello studio.

Sarà istituito un comitato indipendente di monitoraggio dei dati (IDMC) che analizzerà i dati sulla sicurezza e l'efficacia raccolti durante la Parte B dello studio, come descritto nella Sezione 3.1.

Oltre alle valutazioni degli sperimentatori, lo stato della malattia sarà anche esaminato e determinato in cieco mediante la revisione centrale indipendente. Lo stato della malattia stabilito mediante la revisione centrale indipendente costituirà la fonte principale per le analisi di efficacia.

POPOLAZIONE DI SOGGETTI

Parte A

I criteri chiave di idoneità includono quanto segue: soggetti con diagnosi di AML secondo il sistema di classificazione WHO (Organizzazione mondiale della salute) del 2008 che soddisfano tutti i seguenti criteri:

- Pazienti con AML (nuovi al trattamento o con recidiva) per i quali è appropriata la terapia sperimentale secondo la valutazione del medico curante; i soggetti non devono aver ricevuto un precedente trattamento con un agente ipometilante.
- Conta dei leucociti (WBC) $\leq 40 \times 10^9/L$.

Parte B

I criteri chiave di idoneità includono quanto segue: soggetti con punteggio del performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 e AML che soddisfano tutti i seguenti criteri:

- AML de novo o secondaria secondo la classificazione WHO del 2008; i soggetti non devono aver ricevuto un precedente trattamento con un agente ipometilante.
- AML non precedentemente trattata (tranne leucaferesi o idrossiurea di emergenza durante la fase di screening per il controllo dell'iperleucocitosi). Si sottolinea che il trattamento con l'idrossiurea deve essere interrotto almeno un giorno prima dell'inizio del trattamento dello studio.
- Non idoneità alla chemioterapia intensiva standard per ragioni mediche documentate:
 - caratteristiche della malattia (genetica della AML, AML secondaria);
 - caratteristiche del paziente (età, performance status, comorbidità).

Non idoneità al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche secondo la valutazione del medico curante.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Parte A

Nella Parte A, 6 soggetti riceveranno 1 dose di JNJ-56022473 da 9 mg/kg il Giorno 1 con un'infusione EV di 180 minuti. Le tossicità limitanti la dose (DLT) saranno valutate durante il periodo di valutazione delle DLT che corrisponde al Ciclo 1 (14 giorni). In assenza di DLT o in presenza di DLT osservate in uno dei 6 soggetti, il SET potrà definire la dose di 9 mg/kg di JNJ-56022473 come dose RP2D. Se invece saranno osservate DLT in ≥ 2 dei 6 soggetti, la Parte A potrà proseguire arruolando altri 3-6 soggetti a un livello di dose inferiore di JNJ-56022473, stabilito dal SET. Tutti i soggetti riceveranno un pre-trattamento con idrocortisone o con uno steroide EV equivalente per prevenire le reazioni all'infusione. Dopo il completamento del Ciclo 1, tutti i soggetti della Parte A inizieranno i cicli successivi di terapia associata con decitabina + JNJ-56022473.

Parte B

Nella Parte B dello studio, i soggetti del braccio di trattamento con decitabina + JNJ-56022473 riceveranno JNJ-56022473 EV alla dose RP2D nell'arco di circa 180 minuti. JNJ-56022473 sarà somministrato il Giorno 8 e il Giorno 22. La decitabina sarà somministrata alla dose di 20 mg/m² con un'infusione EV di un'ora per 5 giorni consecutivi (dal Giorno 1 al Giorno 5) ogni 28 giorni (1 ciclo di trattamento) ai soggetti di entrambi i bracci di trattamento. Durante i primi due cicli di trattamento, tutti i soggetti del braccio di trattamento con decitabina + JNJ-56022473 riceveranno il pre-trattamento con metilprednisolone o uno steroide EV equivalente, acetaminofene (paracetamolo) e un antistaminico, prima della somministrazione di JNJ-56022473, per prevenire eventuali reazioni all'infusione. In assenza di reazioni correlate all'infusione durante i primi 2 cicli, il pre-trattamento diventa facoltativo nei cicli successivi purché non si verifichino reazioni correlate all'infusione.

I soggetti del braccio di trattamento con decitabina in monoterapia riceveranno il regime posologico di 5 giorni di decitabina in monoterapia (20 mg/m² con infusione EV di 1 ora per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni).

VALUTAZIONI DI EFFICACIA

Le valutazioni sulla malattia comprenderanno valutazioni del sangue periferico, valutazioni del midollo osseo e presentazione clinica. Lo stato della malattia sarà valutato in base ai Criteri di risposta nella AML con modifiche per il fallimento del trattamento. Saranno anche raccolti dati sullo stato di sopravvivenza e sulla successiva terapia oncologica. Saranno inoltre prelevati dei campioni di sangue per valutare la farmacocinetica, l'immunogenicità, la farmacodinamica, la MRD e i biomarcatori.

VALUTAZIONI DI SICUREZZA

Le valutazioni di sicurezza comprenderanno il monitoraggio degli eventi avversi, la misurazione dei segni vitali, gli esami obiettivi, gli elettrocardiogrammi, i parametri clinici di laboratorio (ematologici e chimici) e il performance status ECOG. Saranno registrate anche le altre neoplasie maligne.

Inoltre, l'IDMC condurrà un esame di sicurezza dei dati cumulativi quando circa 20 soggetti (10 soggetti di ogni braccio) saranno stati arruolati nella Parte B e seguiti per almeno 1 mese, per valutare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento associato. L'esame includerà anche tutti i dati sulla sicurezza, la PK e la PD raccolti nella Parte A.

METODI STATISTICI

All'incirca 6 soggetti saranno arruolati nella Parte A dello studio per confermare la dose di JNJ-56022473 raccomandata per la Parte B. Il SET, composto da alcuni sperimentatori selezionati, dai monitor medici dello sponsor, dallo statistico dello sponsor e dal farmacologo clinico dello sponsor, esaminerà tutti i dati disponibili al completamento del periodo di 14 giorni successivo al trattamento con 9 mg/kg di

JNJ-56022473 (Ciclo 1) per stabilire le DLT e l'accettabilità della dose e, successivamente, confermerà la dose RP2D. In assenza di DLT o in presenza di DLT osservate in uno dei 6 soggetti, il SET potrà definire la dose di 9 mg/kg di JNJ-56022473 come dose RP2D. Se invece saranno osservate DLT in ≥ 2 dei 6 soggetti, la Parte A potrà proseguire arruolando altri 3-6 soggetti a un livello di dose inferiore di JNJ-56022473, stabilito dal SET. Inoltre, prima dell'inizio della Parte B, il SET esaminerà i dati sulla sicurezza cumulativi raccolti nella Parte A.

La Parte B dello studio prevede un'analisi intermedia basata sulle percentuali di risposta CR e CR+CRi. L'analisi sarà condotta dopo che 80 soggetti (circa 40 soggetti per braccio) saranno stati randomizzati e seguiti per almeno 4 mesi e i risultati ottenuti saranno utilizzati per stabilire se l'arruolamento dovrà essere proseguito fino a raggiungere la quota prestabilita di 400 soggetti o interrotto. L'arruolamento proseguirà durante l'analisi intermedia. Secondo le previsioni, nel momento in cui saranno disponibili i risultati della prima analisi intermedia saranno già stati randomizzati circa 120 soggetti.

I criteri statistici che guideranno il processo decisionale si baseranno sulla differenza (Δ) in termini di percentuale di risposta tra i due bracci di trattamento (decitabina + JNJ-56022473 contro decitabina in monoterapia), secondo le modalità seguenti:

- Se $\Delta CR \geq 15\%$ oppure $\Delta(CR+CRi) \geq 25\%$, lo studio potrà proseguire l'arruolamento fino alla quota di 400 soggetti.
- Se $\Delta CR < 15\%$ e $\Delta(CR+CRi) < 25\%$, lo studio interromperà l'arruolamento alla quota di circa 120 soggetti.

Contestualmente a questa analisi intermedia saranno esaminati anche i dati sulla sopravvivenza libera da eventi e tutti i dati disponibili sulla sicurezza, la PK, la PD, la MRD e i biomarcatori. La decisione finale sulla prosecuzione dell'arruolamento si baserà sulla totalità dei dati e su altre considerazioni relative allo sviluppo.

Se lo studio proseguirà l'arruolamento fino alla quota di 400 soggetti, l'errore di tipo 1 generale dello 0,05 (a due code) sarà ripartito tra gli endpoint primari relativi alla percentuale di CR e alla OS mediante una procedura di gate-keeping, secondo le modalità seguenti:

- Per l'analisi finale della CR, 4 mesi dopo la randomizzazione di 160 soggetti (dovrà avvenire prima della seconda analisi intermedia della OS), $\alpha=0,01$, a due code.
- $\alpha=0,04$ a due code globale per la OS; se l'analisi finale della CR otterrà la significatività statistica, allora $\alpha=0,01$ attribuito alla CR potrà essere recuperato dall'analisi della OS, ovvero la OS potrà essere testata al livello globale di 0,05.
- Le due analisi intermedie e l'analisi finale della OS utilizzeranno la procedura con funzione d'uso α di O'Brien-Fleming.

Se lo studio proseguirà l'arruolamento fino alla quota di 400 soggetti, il cut-off clinico avverrà quando saranno occorsi 270 decessi. Se lo studio interromperà l'arruolamento dopo la prima analisi intermedia, il cut-off clinico avverrà quando saranno occorsi 90 eventi di EFS.

I dettagli statistici relativi all'analisi intermedia, all'orientamento delle decisioni e alla conduzione dello studio sono descritti nella Sezione 11.2.

SCADENZE ED EVENTI PROGRAMMATI – TABELLA 1A [PARTE A]

Procedura (Parte A)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto			Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti al Giorno 1	Ciclo 1 (14 giorni)	Giorno 1 di ogni ciclo successivo (28 giorni) salvo diversa indicazione	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
NOTA: la Visita EOT dovrà avvenire entro 30 giorni (± 7 giorni) dall'ultima dose per i soggetti. La fase di follow-up continuerà fino al decesso, alla perdita al follow-up, al ritiro del consenso alla partecipazione o al termine dello studio, a seconda dell'evento che si verifica per primo.						
Screening/procedure amministrative						
Consenso informato	L'ICF deve essere firmato prima di qualsiasi procedura correlata allo studio.	X				
Dati anagrafici/anamnesi		X				
Criteri di idoneità	I criteri minimi per la disponibilità della documentazione a sostegno dei criteri di idoneità sono descritti nella Sezione 17.4, Documentazione originale. Lo stato clinico deve essere nuovamente verificato prima della prima dose di trattamento dello studio.	X				
Somministrazione del trattamento dello studio (per dettagli vedere anche la Sezione Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.)						
Decitabina				Giorni 1, 2, 3, 4 e 5		
JNJ-56022473			Giorno 1	Giorni 8 e 22		
Valutazioni di sicurezza						
Esame obiettivo	Deve essere effettuato entro 48 ore dal Giorno 1 di ogni ciclo specificato e valutato prima dell'inizio del ciclo. Le variazioni clinicamente significative vanno indicate nella pagina relativa agli AE.	X	X	X	X	

Procedura (Parte A)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto			Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti al Giorno 1	Ciclo 1 (14 giorni)	Giorno 1 di ogni ciclo successivo (28 giorni) salvo diversa indicazione	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
Valutazione del performance status ECOG	Deve essere effettuata entro 48 ore dal Giorno 1 di ogni ciclo specificato.	X	X	X	X	
Segni vitali	La temperatura, la pressione sanguigna (BP) e la frequenza cardiaca (HR) saranno valutate prima di ogni somministrazione del trattamento dello studio. Nei giorni in cui è prevista la somministrazione di JNJ-56022473, la pressione e la frequenza cardiaca saranno misurate prima della dose, poi ogni 15 minuti durante i primi 90 minuti di infusione e a intervalli di 30 minuti per la restante durata dell'infusione. Per la prima infusione, saranno misurate anche ogni 30 minuti dopo l'infusione fino a quando non sarà trascorsa un'ora e mezza dall'infusione, secondo l'indicazione clinica.	X	X	X	X	
Peso	Deve essere misurato prima della somministrazione del trattamento dello studio il Giorno 1 di ogni ciclo specificato. In caso di calo ponderale >10% nell'arco di un ciclo, la dose di trattamento dello studio deve essere ricalcolata.	X	X	X	X	
Altezza		X				
LVEF	È preferibile la scansione MUGA. Può essere eseguita l'ecocardiografia se la scansione MUGA non è disponibile.	X	Secondo l'indicazione clinica			

Procedura (Parte A)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto			Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti al Giorno 1	Ciclo 1 (14 giorni)	Giorno 1 di ogni ciclo successivo (28 giorni) salvo diversa indicazione	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
ECG	Il QTcF sarà valutato al momento dello screening. Se il QTcF è >470 msec, ripetere l'ECG altre 2 volte a circa 3-5 minuti di distanza. Calcolare il QTcF medio di tutti e tre gli ECG per stabilire se il soggetto soddisfa i criteri di idoneità relativi al QTc.	X	Solo se clinicamente indicato			
Terapia farmacologica concomitante	Vedere la Sezione Errore. L'origine riferimento non è stata trovata. per istruzioni dettagliate; include i requisiti sulle trasfusioni.	Continuamente dal momento della firma dell'ICF fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio				Solo farmaci concomitanti per gli AE correlati di grado ≥ 3 e i SAE a prescindere dalla correlazione; terapia oncologica successiva
Eventi avversi	Vedere la Sezione Errore. L'origine riferimento non è stata trovata. per istruzioni dettagliate.	Continuamente dalla data della firma dell'ICF fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio				AE correlati di grado ≥ 3 e SAE correlati; seguire fino alla risoluzione
Esiti riferiti dai pazienti						
FACT-Leu	I PRO vanno eseguiti il Giorno 1 di ogni ciclo prima della somministrazione del trattamento dello studio e prima di qualsiasi test, procedura o consulto.		X	X	X	Solo al primo FU
EQ-5D-5L			X	X	X	Solo al primo FU
Esami di laboratorio						
Esami ematologici	Entro 48 ore dai giorni indicati di ogni ciclo devono essere valutati almeno i parametri indicati tra parentesi (emoglobina, conta piastrinica, WBC, monociti, basofili, eosinofili, conta assoluta dei neutrofilo, conta assoluta dei linfociti e blasti periferici); i risultati devono essere esaminati prima della	X	Giorno 1	Giorni 1, 8 e 22	X	

Procedura (Parte A)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto			Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti al Giorno 1	Ciclo 1 (14 giorni)	Giorno 1 di ogni ciclo successivo (28 giorni) salvo diversa indicazione	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
	somministrazione del trattamento dello studio.					
Quadro di coagulazione	I test di aPTT, INR o tempo di protrombina (PT) devono essere eseguiti allo screening e secondo l'indicazione clinica.	X				
Esami clinici	Entro 48 ore dal Giorno 1 di ogni ciclo devono essere valutati almeno i parametri indicati tra parentesi (AST, ALT, sodio, potassio, magnesio, BUN, fosfato, acido urico, calcio, fosfatasi alcalina, creatinina, LDH, bilirubina totale); i risultati devono essere esaminati prima dell'inizio del ciclo.	X	X	X	X	
Antigene di superficie HBV ed epatite C (anticorpi)		X				
Test di gravidanza sul siero β -hCG o sulle urine	Solo per donne potenzialmente fertili	X	Solo se clinicamente indicato			
Valutazioni della malattia: è necessario compiere ogni sforzo possibile per eseguire le valutazioni della malattia secondo il programma prestabilito (finestra di ± 7 giorni). Consultare la Sezione Errore. L'origine riferimento non è stata trovata. per maggiori dettagli sulle valutazioni dell'efficacia.						
Agoaspirato/biopsia del midollo osseo	Blocchetto diagnostico di midollo osseo da campione storico richiesto allo screening	X				

Procedura (Parte A)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto			Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti al Giorno 1	Ciclo 1 (14 giorni)	Giorno 1 di ogni ciclo successivo (28 giorni) salvo diversa indicazione	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
	Valutazione dello stato della malattia	X	Al momento del presunto fallimento del trattamento	Al Ciclo 5 (tra il Giorno 14 e il Giorno 28) Al momento della presunta CR/CRi Al momento del presunto fallimento del trattamento o della presunta recidiva dopo la CR/CRi	X (se non eseguito entro 2 settimane)	
Imaging	Secondo lo standard di cura locale e come clinicamente indicato. Riferire la valutazione della malattia relativa alle anomalie correlate alla AML, indicando tutte le sedi di malattia extramidollare.	X		Ripetere secondo indicazione clinica in base agli standard locali. In presenza di malattia extramidollare al basale, ripetere l'imaging (utilizzando la stessa modalità) al momento della risposta migliore.		
Sopravvivenza, terapia successiva, altre neoplasie maligne						X
Valutazioni di farmacocinetica, farmacodinamica e sui biomarcatori vedere SCADENZE ED EVENTI PROGRAMMATI (PK E BIOMARCATORI) – TABELLA 2A						
Abbreviazioni: AE=evento avverso; ALT=alanina aminotransferasi; AML=leucemia mieloide acuta; AST=aspartato aminotransferasi; β -hCG=beta-gonadotropina corionica umana; BP=pressione sanguigna; BUN=azoto ureico nel sangue; CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto delle conte delle cellule ematiche; ECG=elettrocardiogramma; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EOT=fine del trattamento; EQ=EuroQol; F/U=follow-up; HBV=virus dell'epatite B; HR=frequenza cardiaca; ICF=modulo di consenso informato; INR=rapporto normalizzato internazionale; LDH=lattato deidrogenasi; LVEF=frazione di eiezione ventricolare sinistra; MUGA=scansione con acquisizione a gate multipli; NK=natural killer (cellule); PD=farmacodinamica; PK=farmacocinetica; PRO=esiti riferiti dai pazienti; PT=tempo di protrombina; aPTT=tempo di protrombina parziale; SAE=evento avverso serio; T&E=scadenze ed eventi; WBC=globulo bianco.						

SCADENZE ED EVENTI PROGRAMMATI – TABELLA 1B [PARTE B]

Procedura (Parte B)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto		Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione	Giorno 1 di ciascun ciclo (ogni ciclo = 28 giorni)	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
NOTA: la Visita EOT dovrà avvenire entro 30 giorni (± 7 giorni) dall'ultima dose per i soggetti. La fase di follow-up continuerà fino al decesso, alla perdita al follow-up, al ritiro del consenso alla partecipazione o al termine dello studio, a seconda dell'evento che si verifica per primo.					
Screening/procedure amministrative					
Consenso informato	L'ICF deve essere firmato prima di qualsiasi procedura correlata allo studio.	X			
Dati anagrafici/anamnesi		X			
Criteri di idoneità	I criteri minimi per la disponibilità della documentazione a sostegno dei criteri di idoneità sono descritti nella Sezione 17.4, Documentazione originale. Lo stato clinico deve essere nuovamente verificato prima della prima dose di trattamento dello studio.	X			
Somministrazione del trattamento dello studio (per dettagli vedere anche la Sezione 6)					
Randomizzazione	Entro i 3 giorni precedenti alla prima dose	X			
Decitabina			Giorni 1, 2, 3, 4 e 5		
JNJ-56022473	Soggetti randomizzati al Braccio 1		Giorni 8 e 22		
Valutazioni di sicurezza					
Esame obiettivo	Deve essere effettuato entro i 3 giorni precedenti al Giorno 1 di ogni ciclo specificato e valutato prima dell'inizio del ciclo. Le variazioni clinicamente significative vanno indicate nella pagina relativa agli AE.	X	X	X	
Valutazione del performance status ECOG	Deve essere effettuata entro 3 giorni dal Giorno 1 di ogni ciclo specificato.	X	X	X	

Procedura (Parte B)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto		Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione	Giorno 1 di ciascun ciclo (ogni ciclo = 28 giorni)	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
Segni vitali	La temperatura, la pressione sanguigna (BP) e la frequenza cardiaca (HR) saranno valutate prima di ogni somministrazione del trattamento dello studio. <ul style="list-style-type: none"> Nei giorni di somministrazione di JNJ-56022473, le misurazioni della pressione e della frequenza cardiaca saranno eseguite prima della dose, poi ogni 15 minuti durante i primi 90 minuti dell'infusione e in seguito a intervalli di 30 minuti per la restante durata dell'infusione. Per la prima infusione, saranno eseguite anche ogni 30 minuti dopo l'infusione fino a quando non sarà trascorsa un'ora e mezza dall'infusione. 	X	X	X	
Peso	Deve essere misurato entro i 3 giorni precedenti alla somministrazione del trattamento dello studio il Giorno 1 di ogni ciclo specificato. In caso di calo ponderale >10% nell'arco di un ciclo, la dose di trattamento dello studio deve essere ricalcolata.	X	X	X	
Altezza		X			
LVEF	È preferibile la scansione MUGA. Può essere eseguita l'ecocardiografia se la scansione MUGA non è disponibile.	X	Secondo l'indicazione clinica	X	

Procedura (Parte B)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto		Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione	Giorno 1 di ciascun ciclo (ogni ciclo = 28 giorni)	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
ECG	Il QTcF sarà valutato al momento dello screening. Se il QTcF è >470 msec, ripetere l'ECG altre 2 volte a circa 3-5 minuti di distanza. Calcolare il QTcF medio di tutti e tre gli ECG per stabilire se il soggetto soddisfa i criteri di idoneità relativi al QTc.	X	Per i soggetti del Braccio 1, il monitoraggio con ECG sarà effettuato il Giorno 8 e il Giorno 22 del Ciclo 1 dopo l'infusione EV di NJ-56022473. In seguito, sarà effettuato ogni 2 cicli il Giorno 22 dopo l'infusione EV di JNJ-56022473. Per i soggetti del Braccio 2, il monitoraggio con ECG sarà effettuato il Giorno 5 del Ciclo 1 dopo l'infusione EV di decitabina. In seguito, sarà effettuato ogni 2 cicli il Giorno 5 dopo l'infusione EV di decitabina. Se alla prima analisi intermedia dei dati non emergeranno segnali di sicurezza, il monitoraggio con ECG sarà eseguito solo se clinicamente indicato.	X	
Terapia farmacologica concomitante	Vedere la Sezione Errore. L'origine riferimento non è stata trovata. per istruzioni dettagliate; include i requisiti sulle trasfusioni.	Continuamente dal momento della firma dell'ICF fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio			Farmaci concomitanti per gli AE correlati di grado ≥ 3 e i SAE a prescindere dalla correlazione; terapia oncologica successiva

Procedura (Parte B)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto		Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione	Giorno 1 di ciascun ciclo (ogni ciclo = 28 giorni)	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
Eventi avversi	Vedere la Sezione Errore. L'origine riferimento non è stata trovata. per istruzioni dettagliate.	Continuamente dalla data della firma dell'ICF fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio			AE correlati di grado ≥ 3 e SAE correlati; seguire fino alla risoluzione
Utilizzo delle risorse mediche	Devono essere raccolte informazioni su tutte le esigenze sanitarie durante il trattamento (ad es., fisioterapista).	Continuamente dalla firma dell'ICF fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di trattamento dello studio			
Esiti riferiti dai pazienti					
FACT-Leu	I PRO vanno eseguiti il Giorno 1 di ogni ciclo prima della somministrazione del trattamento e prima di qualsiasi test o procedura dello studio.		X	X	Solo al primo FU
EQ-5D-5L			X	X	Solo al primo FU
Esami di laboratorio					
Esami ematologici	Entro 3 giorni dai giorni indicati di ogni ciclo devono essere valutati almeno i parametri indicati tra parentesi (emoglobina, conta piastrinica, conta assoluta dei leucociti, conta assoluta dei monociti, conta assoluta dei basofili, conta assoluta degli eosinofili, conta assoluta dei neutrofilo, conta assoluta dei linfociti e conta dei blasti periferici); i risultati devono essere esaminati prima dell'inizio della somministrazione del trattamento dello studio, se pertinente.	X	Giorni 1, 8 e 22	X	
Quadro di coagulazione	I test di aPTT, INR o tempo di protrombina (PT) devono essere eseguiti allo screening e secondo l'indicazione clinica.	X			
Esami clinici	Entro 3 giorni dal Giorno 1 di ogni ciclo devono essere valutati almeno i parametri indicati tra parentesi (AST, ALT, sodio, potassio, magnesio, BUN, fosfato, acido urico, calcio, fosfatasi alcalina, creatinina, bilirubina totale); i risultati devono essere esaminati prima dell'inizio del ciclo.	X	X	X	
Antigene di superficie HBV ed epatite C (anticorpi)		X			

Procedura (Parte B)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto		Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione	Giorno 1 di ciascun ciclo (ogni ciclo = 28 giorni)	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
Test di gravidanza sul siero β -hCG o sulle urine	Solo per donne potenzialmente fertili	X	Solo se clinicamente indicato		
Valutazioni della malattia: è prevista una finestra di ± 7 giorni per il completamento delle visite relative alla valutazione della malattia. Consultare la Sezione Errorre . L'origine riferimento non è stata trovata. per maggiori dettagli sulle valutazioni dell'efficacia.					
Blocchetto di midollo osseo	Blocchetto diagnostico di midollo osseo richiesto allo screening (può essere ricavato da un campione storico, ovvero un campione prelevato prima del periodo di screening)	X			
Agoaspirato/biopsia del midollo osseo	I campioni devono essere prelevati entro 6 settimane dalla randomizzazione. Una parte di ogni campione deve essere inviata al laboratorio centrale per la conferma dello stato della malattia, l'analisi della MRD e l'analisi dei biomarcatori (espressione di CD123, caratterizzazione genomica, fenotipizzazione delle cellule NK e immunitarie). I campioni di sangue prelevati in date combacianti saranno destinati allo stesso scopo.	X	<ul style="list-style-type: none"> Ogni 2 cicli a partire dal Ciclo 2 (tra il Giorno 14 e il Giorno 28) fino al fallimento del trattamento o alla recidiva dopo la CR/CRi o al CCO Al momento della presunta CR/CRi Al momento del presunto fallimento del trattamento o della presunta recidiva dopo la CR/CRi 	X (se non eseguito entro 2 settimane)	
Imaging	Secondo lo standard di cura locale e come clinicamente indicato. Riferire la valutazione della malattia relativa alle anomalie correlate alla AML, indicando tutte le sedi di malattia extramidollare.	X	Ripetere secondo indicazione clinica in base agli standard locali. In presenza di malattia extramidollare al basale, ripetere l'imaging (utilizzando la stessa modalità) al momento della risposta migliore.		
Valutazione della malattia	La valutazione della malattia deve essere eseguita sulla base delle informazioni disponibili: analisi ematologiche, presentazione clinica e valutazioni del midollo osseo.		Al termine di ogni ciclo	X	
Sopravvivenza, terapia successiva, altre neoplasie maligne					X
Valutazioni di farmacocinetica, farmacodinamica e sui biomarcatori vedere SCADENZE ED EVENTI PROGRAMMATI (PK E BIOMARCATORI) – TABELLA 2B					

Procedura (Parte B)	Note	Fase di screening	Fase di trattamento in aperto		Fase di follow-up
		Entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione	Giorno 1 di ciascun ciclo (ogni ciclo = 28 giorni)	EOT	Ogni 3 mesi (± 7 giorni)
<p>Abbreviazioni: AE=evento avverso; ALT=alanina aminotransferasi; AML=leucemia mieloide acuta; ANC=conta assoluta dei neutrofili; AST=aspartato aminotransferasi; β-hCG=beta-gonadotropina corionica umana; BP=pressione sanguigna; BUN=azoto ureico nel sangue; CCO=cut-off clinico; CR=risposta completa; CRi=risposta completa con recupero incompleto delle conte delle cellule ematiche; ECG=elettrocardiogramma; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EOT=fine del trattamento; EQ=EuroQol; HBV=virus dell'epatite B; HR=frequenza cardiaca; ICF=modulo di consenso informato; INR=rapporto normalizzato internazionale; LDH=lattato deidrogenasi; LVEF=frazione di eiezione ventricolare sinistra; MRD=malattia residua minima; MUGA=scansione con acquisizione a gate multipli; NK=natural killer (cellule); PD=farmacodinamica; PK=farmacocinetica; PT=tempo di protrombina; aPTT=tempo di protrombina parziale; SAE=evento avverso serio; T&E=scadenze ed eventi; WBC=globulo bianco.</p>					

SCADENZE ED EVENTI PROGRAMMATI (PK E BIOMARCATORI) – TABELLA 2A [PARTE A]

PARTE A	Ciclo 1						Ciclo 2	Cicli 3 e 5	EO T ¹
	JNJ-56022473 in monoterapia						Decitabina + JNJ-56022473		
	Giorno 1		Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 8	Giorno 1	Giorno 8	
	prima della somministrazione	30 minuti dopo la fine dell'infusione	24 ore post-somministrazione	48 ore post-somministrazione	72 ore post-somministrazione	168 ore post-somministrazione	prima della somministrazione	prima della somministrazione di JNJ-56022473	
Campione per la PK di JNJ-56022473 ²	X	X ³	X	X	X	X	X	X	X
Valutazione dell'immunogenicità ^{2,4}	X							X	X
Campione per PD/RO/biomarcatori (sangue) ⁵	X		X		X	X	X	X	X

Note: EOT=visita di fine trattamento (fino a 30 giorni (± 7 giorni) dopo l'ultima dose del trattamento dello studio); PD=farmacodinamica; PK=farmacocinetica; RO=occupazione del recettore (CD123)

¹ La visita di fine trattamento avviene dopo il trattamento associato.

² Per i soggetti che sviluppano una reazione all'infusione di JNJ-56022473, se possibile, va prelevato un campione fuori programma per la PK/immunogenicità subito dopo la reazione.

³ Se l'infusione di JNJ-56022473 viene interrotta prima che sia stata somministrata l'intera dose di farmaco, va prelevato un campione aggiuntivo per la PK subito dopo l'interruzione dell'infusione.

⁴ Una parte del campione per la PK di JNJ-56022473 sarà utilizzata per valutare l'immunogenicità.

⁵ Inclusa la valutazione dell'attività delle cellule NK tramite la citometria di flusso.

SCADENZE ED EVENTI PROGRAMMATI (PK E BIOMARCATORI) – TABELLA 2B [PARTE B]

PARTE B	Screening	Cicli 1 e 4										Ciclo 2		EOT	Primo follow-up
		Giorno 1	Giorno 5			Giorno 8		Giorno 9	Giorno 22	Giorno 23	Giorno 1	Giorno 8			
		Prima della somministrazione di decitabina	Prima della somministrazione di decitabina	5 minuti prima della fine dell'infusione e di decitabina	1 ora dopo la fine dell'infusione e di decitabina	Prima della somministrazione di JNJ-56022473	30 minuti dopo la fine dell'infusione di JNJ-56022473	24 ore post-somministrazione di JNJ-56022473	Prima della somministrazione di JNJ-56022473 (14 giorni dopo la prima dose)	24 ore dopo la seconda dose di JNJ-56022473	Prima della somministrazione di decitabina	Prima della somministrazione di JNJ-56022473			
PK della decitabina		X ¹⁰		X ¹⁰	X ¹⁰										
Campione per la PK di JNJ-56022473 ^{1,2}		X ³				X	X ⁴	X ¹⁰	X	X ¹⁰	X ¹⁰	X	X	X	
Valutazione dell'immunogenicità ^{1,2,5}						X						X	X	X	
Campione per PD/RO/biomarcatori (sangue) ⁹		X ^{6,7}	X ^{6,8}			X ⁷		X ^{1,10}	X ^{1, 6, 7}	X ^{1,10}	X ^{1,10}	X ¹	X ^{6,7}		

Note: EOT=fine trattamento; PD=farmacodinamica; PK=farmacocinetica; RO=occupazione del recettore

¹ Solo per il braccio decitabina + JNJ-56022473.

² Per i soggetti che sviluppano una reazione all'infusione di JNJ-56022473, se possibile, va prelevato un campione fuori programma per la PK/immunogenicità subito dopo la reazione.

³ Solo al Ciclo 4.

⁴ Se l'infusione di JNJ-56022473 viene interrotta prima che sia stata somministrata l'intera dose di farmaco, va prelevato un campione aggiuntivo per la PK subito dopo l'interruzione dell'infusione.

⁵ Una parte del campione per la PK di JNJ-56022473 sarà utilizzata per valutare l'immunogenicità.

⁶ Il Giorno 1, il Giorno 5 e il Giorno 22 del Ciclo 1 e alla fine del trattamento sarà prelevato un campione di sangue aggiuntivo che potrebbe essere utilizzato per futuri studi sulla metilazione.

⁷ Il Giorno 1, il Giorno 8 e il Giorno 22 del Ciclo 1 e alla fine del trattamento sarà prelevato un campione di sangue aggiuntivo che potrebbe essere utilizzato per le analisi dell'espressione genica mirate a valutare l'effetto del trattamento con la decitabina.

⁸ Il Giorno 5 sarà prelevato un campione di sangue che verrà conservato per future analisi sulla metilazione.

⁹ Inclusa la valutazione dell'attività delle cellule NK tramite la citometria di flusso e la proteomica.

¹⁰ Prelievo di campioni da eseguire solo per i primi 120 soggetti.

1. POPOLAZIONE DI SOGGETTI

La fase di screening per i soggetti candidati alla partecipazione a questo studio si svolgerà entro i 28 giorni precedenti alla prima dose di trattamento dello studio (Parte A) o entro i 28 giorni precedenti alla randomizzazione (Parte B).

I criteri di inclusione ed esclusione per l'arruolamento dei soggetti in questo studio sono descritti nelle 2 sottosezioni seguenti. In caso di dubbi sui criteri di inclusione ed esclusione elencati di seguito, lo sperimentatore dovrà consultare il rappresentante dello sponsor competente e risolvere ogni eventuale problema prima di arruolare i soggetti nello studio. Non sono ammesse deroghe.

Per una discussione delle considerazioni statistiche sul numero di soggetti, fare riferimento alla Sezione **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**, Determinazione delle dimensioni del campione.

1.1. Criteri di inclusione

Per essere arruolati nello studio, i potenziali soggetti devono soddisfare tutti i criteri elencati di seguito. Tali criteri si applicano sia alla Parte A sia alla Parte B dello studio, salvo dove diversamente indicato.

1 Criterio modificato con l'emendamento 1.

1.1 AML secondo i criteri WHO del 2008 **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** che soddisfa tutti i seguenti criteri:

Per la Parte A:

Pazienti con AML (nuovi al trattamento o con recidiva) per i quali è appropriata la terapia sperimentale (secondo la valutazione del medico curante).

Per la Parte B:

- Età \geq 65 anni.
- AML de novo o secondaria.
- AML non precedentemente trattata (tranne leucaferesi e/o idrossiurea di emergenza durante la fase di screening per il controllo dell'iperleucocitosi). Si sottolinea che il trattamento con l'idrossiurea deve essere interrotto almeno un giorno prima dell'inizio del trattamento dello studio.
- Soggetti non idonei alla chemioterapia intensiva standard di induzione e/o consolidamento in base alla valutazione documentata della malattia eseguita dallo sperimentatore e alle caratteristiche del paziente registrate nella scheda di raccolta dati elettronica (eCRF); questi parametri includono età, punteggio del performance status ECOG, gruppo di rischio citogenetico **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** e comorbidità (cardiache, infettive, epatiche, correlate al diabete, polmonari, correlate all'obesità, correlate a incidenti cerebrovascolari, correlate a ulcere peptiche e altre, come descritto da Giles 2007, Sorror 2005 e Wheatley 2009). **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**, **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**, **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**

Soggetti non idonei al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.

2. Performance status ECOG 0, 1 o 2.
3. Criterio modificato con l'emendamento 1.
- 3.1 I seguenti valori clinici di laboratorio allo screening:
 - Esami ematologici:
 - Conta piastrinica $\geq 10 \times 10^9/L$ (con o senza trasfusioni).
 - Conta leucocitaria $\leq 40 \times 10^9/L$ (nota: la leucaferesi e l'idrossiurea sono consentite per la riduzione della conta dei blasti ma devono essere interrotte 1 giorno prima dell'inizio del trattamento dello studio).
 - Esami epatici:
 - Aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5$ volte l'ULN; per soggetti con infiltrazione leucemica del fegato, sono ammessi AST e ALT ≤ 5 volte l'ULN.
 - Bilirubina totale $\leq 1,5$ volte l'ULN.
 - Esami renali:
 - Clearance della creatinina (calcolata con l'equazione di Cockcroft e Gault, [Allegato 4](#)) ≥ 40 mL/min.
4. Le donne devono soddisfare una delle seguenti condizioni:
 - Donne non fertili: devono essere in post-menopausa (> 45 anni di età con amenorrea da almeno 12 mesi).
 - Donne potenzialmente fertili che praticano un metodo contraccettivo altamente efficace in linea con i regolamenti locali in materia di metodi contraccettivi per i soggetti partecipanti agli studi clinici da almeno 3 mesi: ad es., uso consolidato di metodi contraccettivi ormonali orali, iniettabili o impiantabili; posizionamento di un dispositivo o sistema intrauterino (IUD o IUS); metodi a barriera: preservativo con schiuma/gel/pellicola/crema/supposta spermicida oppure cappuccio occlusivo (diaframma o cappuccio cervicale) con schiuma/gel/pellicola/crema/supposta spermicida; sterilizzazione del partner maschile (in tal caso, il partner vasectomizzato deve essere l'unico partner del soggetto); astinenza completa (se in linea con lo stile di vita abituale e preferito del soggetto).
 - Nota: in caso di variazione della situazione di fertilità dopo l'inizio dello studio (ad es. una donna non eterosessualmente attiva diventa attiva o a una donna premenarcale compare la prima mestruazione), la donna dovrà cominciare ad utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace, come precedentemente descritto.
5. Le donne potenzialmente fertili devono presentare un test di gravidanza sul siero (β -gonadotropina corionica umana [β -hCG]) o sulle urine negativo allo screening.
6. Gli uomini sessualmente attivi con donne potenzialmente fertili e che non sono stati sottoposti a vasectomia devono acconsentire a usare un metodo contraccettivo a barriera, ad es. un profilattico con schiuma/gel/pellicola/crema/supposta spermicida oppure la partner deve indossare un cappuccio occlusivo (diaframma o cappuccio cervicale) con schiuma/gel/pellicola/crema/supposta spermicida per almeno 3 mesi dopo l'ultimo trattamento dello studio.
7. Tutti i soggetti (o i relativi rappresentanti legali autorizzati) devono firmare un modulo di consenso informato (ICF) indicante che hanno compreso lo scopo dello studio e le relative procedure e che intendono prendervi parte.

1.2. Criteri di esclusione

I potenziali soggetti che soddisfino uno qualsiasi dei criteri seguenti saranno esclusi dalla partecipazione allo studio. Tali criteri si applicano sia alla Parte A sia alla Parte B dello studio, salvo dove diversamente indicato.

1. Leucemia promielocitica acuta con t(15;17) o l'equivalente molecolare (PML-RAR α).
2. **Solo per la Parte B:** noto coinvolgimento leucemico o sintomi clinici di coinvolgimento leucemico del sistema nervoso centrale.
3. Criterio modificato con l'emendamento 1.
 - 3.1 Soggetti che hanno ricevuto un precedente trattamento con un agente ipometilante.
4. **Solo per la Parte A:** soggetti che non si sono rimessi da tutte le tossicità clinicamente significative (escluse alopecia e tossicità ematologiche) di un precedente intervento chirurgico o ciclo di radioterapia, terapia mirata o chemioterapia raggiungendo un grado pari o inferiore a 1.
5. Criterio modificato con l'emendamento 1.
 - 5.1 Soggetti con storia o attuale diagnosi di un'altra neoplasia maligna; fanno eccezione la sindrome mielodisplastica o mielofibrosi, il cancro della vescica non muscolo invasivo (stadio Ta), i carcinomi a cellule squamose e basali della pelle, il carcinoma in situ della cervice e le neoplasie che, secondo lo sperimentatore in accordo con il monitor medico dello sponsor, sono considerate curate con rischio minimo di ricorrenza o sufficientemente controllate con la terapia ormonale/anti-ormonale.
6. Qualsiasi infezione attiva che non risponda al trattamento.
7. Criterio modificato con l'emendamento 1.
 - 7.1 Precedente positività all'anticorpo anti-virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o risultato positivo del test per l'HIV se eseguito allo screening.
8. Precedente positività all'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) o all'anticorpo anti-epatite C (anti-HCV) o altra epatopatia clinicamente attiva o risultato positivo del test per HBsAg o anti-HCV allo screening.
9. Angina instabile o insufficienza cardiaca congestizia di classe 3 o 4 secondo la scala della New York Heart Association (vedere **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**).
10. Pneumopatia cronica che richiede l'utilizzo continuo di ossigeno.
11. QTcF > 470 ms o prolungamento del QTcF allo screening ritenuto clinicamente rilevante dallo sperimentatore.
12. Criterio modificato con l'emendamento 1.
 - 12.1 Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 45% allo screening.
13. Allergie, ipersensibilità o intolleranza nota a JNJ-56022473 o alla decitabina o ai relativi eccipienti. Errore. L'origine riferimento non è stata trovata., Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.
14. Presenza di qualsiasi condizione per cui, secondo il giudizio dello sperimentatore, la partecipazione non sarebbe nel miglior interesse del soggetto (ad es. ne comprometterebbe il benessere) o potrebbe impedire, limitare o confondere le valutazioni

specificate dal protocollo.

15. Soggetti che hanno subito un intervento chirurgico maggiore (ad es. con anestesia generale) entro le 4 settimane precedenti allo screening, che non si sono rimessi del tutto dall'intervento chirurgico o che hanno programmato un intervento durante il periodo in cui è prevista la partecipazione allo studio.

Nota: i soggetti con procedure chirurgiche programmate da effettuarsi in anestesia locale possono partecipare. In tal caso, lo sperimentatore deve informare lo sponsor prima della randomizzazione.

NOTA: gli sperimentatori devono verificare che tutti i criteri di arruolamento dello studio risultino rispettati allo screening. In caso di variazione dello stato clinico del soggetto (anche alla luce dei risultati delle analisi di laboratorio o in seguito alla ricezione di cartelle mediche aggiuntive) tra lo screening e 1) il Giorno 1 del Ciclo 1 per la Parte A oppure 2) la randomizzazione per la Parte B, se il soggetto non soddisfa più tutti i criteri di idoneità deve essere escluso dalla partecipazione allo studio. La Sezione **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**, Documentazione originale, descrive la documentazione richiesta a sostegno della soddisfazione dei criteri di arruolamento.