

# **Protocollo di studio nella mielofibrosi con splenomegalia**

**JAK2 inhibitors**

**Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a tre gruppi, multicentrico, per valutare la riduzione di volume della milza durante trattamento con un JAK2 inhibitor in pazienti affetti da mielofibrosi primaria o da mielofibrosi post-policitemia vera o da mielofibrosi post- trombocitemia essenziale, di grado 2-intermedio o ad alto rischio.**

# Background e razionale scientifico (1/2)

- La **mielofibrosi primaria (PMF)** è una malattia mieloproliferativa cronica caratterizzata fondamentalmente dal notevole *aumento del tessuto fibroso nel midollo emopoietico*.
- I farmaci che stimolano l'eritropoiesi o l'**idrossiurea** non hanno dimostrato di modificare la sopravvivenza e sono spesso impiegati al solo scopo palliativo.
- Il **trapianto allogenico di cellule staminali**, che è oggi l'unica opzione curativa, è gravato da un'alta mortalità e morbidità ed è precluso nell'anziano con scadente performance status (PS) e co-morbidità.
- Nel 50% dei pazienti con PMF sono riportate **mutazioni dell'enzima Janus kinase 2 (JAK2)**:
  - iperattivazione della cascata JAK-STAT che causa una *sindrome mieloproliferativa* ⇒ **JAK2** scelto come *target* per il trattamento di questa malattia.

# Background e razionale scientifico (2/2)

- La **splenomegalia sintomatica** è un sintomo che si sviluppa in oltre il 50% dei pazienti nel corso della malattia:
    - con *idrossiurea* il 40% dei pazienti può ottenere una parziale riduzione del sintomo [non essendo riportato in letteratura un dato preciso dell'entità di risposta, di fatto non esiste uno standard di terapia da assumere come riferimento];
    - con *placebo* si suppone un tasso di risposta del 5%
- ⇓
- Hp di una riduzione della splenomegalia del 30 % in entrambi i gruppi con il farmaco sperimentale

# **Obiettivi dello studio**

## **Obiettivo primario**

**Valutare l'outcome di riduzione del volume della milza vs placebo in pazienti con mielofibrosi primaria o post-policitemia vera o post-trombocitemia essenziale, di grado 2-intermedio o ad alto rischio.**

# Trattamenti

## Farmaci

- **JAK2 inhibitor alle dosi di 400 e 500 mg**
- **Placebo**

## Durata

- **una volta al giorno, per cicli consecutivi di 28 giorni**

# Endpoint dello studio

## Endpoint primario

- Tasso di risposta (RR), definita come la percentuale di pazienti che hanno una riduzione del volume della milza  $\geq 35\%$  alla fine del ciclo 6, confermata 4 settimane dopo.

## Endpoint secondari

- Tasso di remissioni complete (CR), remissioni parziali (PR), miglioramenti clinici (CI), stabilità di malattia (SD), progressioni di malattia (PD), e recidive, in base ai criteri di risposta IWG-MRT.
- Valutare gli effetti del farmaco sperimentale sul carico mutazionale di JAK2.
- Valutare gli effetti del farmaco sperimentale sul midollo osseo in riferimento alla citogenetica, alla cellularità, alla conta dei blasti, ed alla presenza o all'assenza della fibrosi reticolare.
- Concentrazioni plasmatiche del farmaco sperimentale.
- Cambiamenti della qualità di vita correlati alla salute e ai parametri di utilità, utilizzando il questionario EQ-5DTM.

## Aspetti statistici (1/2)

- RR - Tasso di risposta (Primario): Per mantenere un livello di significatività alfa dell'analisi primaria del 5%, un livello di significatività alfa del 2,5% è destinato al confronto tra ciascuno dei gruppi di dose di farmaco sperimentale di 400 mg e di 500 mg e il braccio di controllo con placebo. **Supponendo che il tasso di risposta sia del 30 % in entrambi i gruppi con il farmaco sperimentale e del 5% nel gruppo placebo**, 63 pazienti per gruppo forniranno il 90% di potenza nel test a due code ad un livello di significatività alfa del 2,5%. Supponendo che vi sia circa il 15% di drop-out, il tasso di risposta sarà del 26% in entrambi i gruppi con il farmaco sperimentale e del 4,3% nel gruppo del placebo nella popolazione Intent-to-Treat. Pertanto è stato previsto di randomizzare 75 pazienti per braccio di studio (per un totale di 225 pazienti).

## Aspetti statistici (2/2)

- **OS - Sopravvivenza globale (Secondario):** Assumendo una sopravvivenza globale esponenziale e una mediana nel gruppo con il placebo di 30 mesi, 84 decessi calcolati tra i bracci del placebo e quelli del farmaco sperimentale alle dosi di 400 mg o di 500 mg, forniranno una potenza dell'80% per individuare un hazard ratio dello 0,5. L'analisi primaria per la sopravvivenza globale avverrà dopo un totale di circa 126 decessi.
- **PFS - Sopravvivenza libera da progressione (Secondario):** Assumendo una sopravvivenza libera da progressione esponenziale e una mediana nel gruppo con il placebo di 25 mesi, il numero di eventi osservati con la stessa durata dello studio forniranno una potenza per la sopravvivenza libera da progressione > 95% per individuare un hazard ratio dello 0,4.