



CONVEGNO FISiM

Firenze, CSF Montedomini

“Il Fuligno”

24-25 ottobre 2024

Ilaria Naldi, PhD

FISiM



non conflitti di interesse



EMSCO

European
Myelodysplastic Syndromes
Cooperative Group

REMARK e PATROL

studi clinici interventistici di fase II
in cui FISiM è CRO delegata per l'Italia



REMARK

Studio multicentrico, in aperto, di fase II di RVUI 20 somministrato per via orale per il trattamento dell'anemia in pazienti con neoplasia mielodisplastica (MDS) a basso rischio





✓ **Disegno dello studio:**

Studio profit di fase II, multicentrico, in monoterapia

✓ **Indicazioni:**

Anemia in pazienti con MDS a rischio molto basso, basso o intermedio

✓ **Centri partecipanti:**

24 centri: 2 Germania (RMS), 5 Francia, 6 Italia, 6 Spagna, 5 Polonia

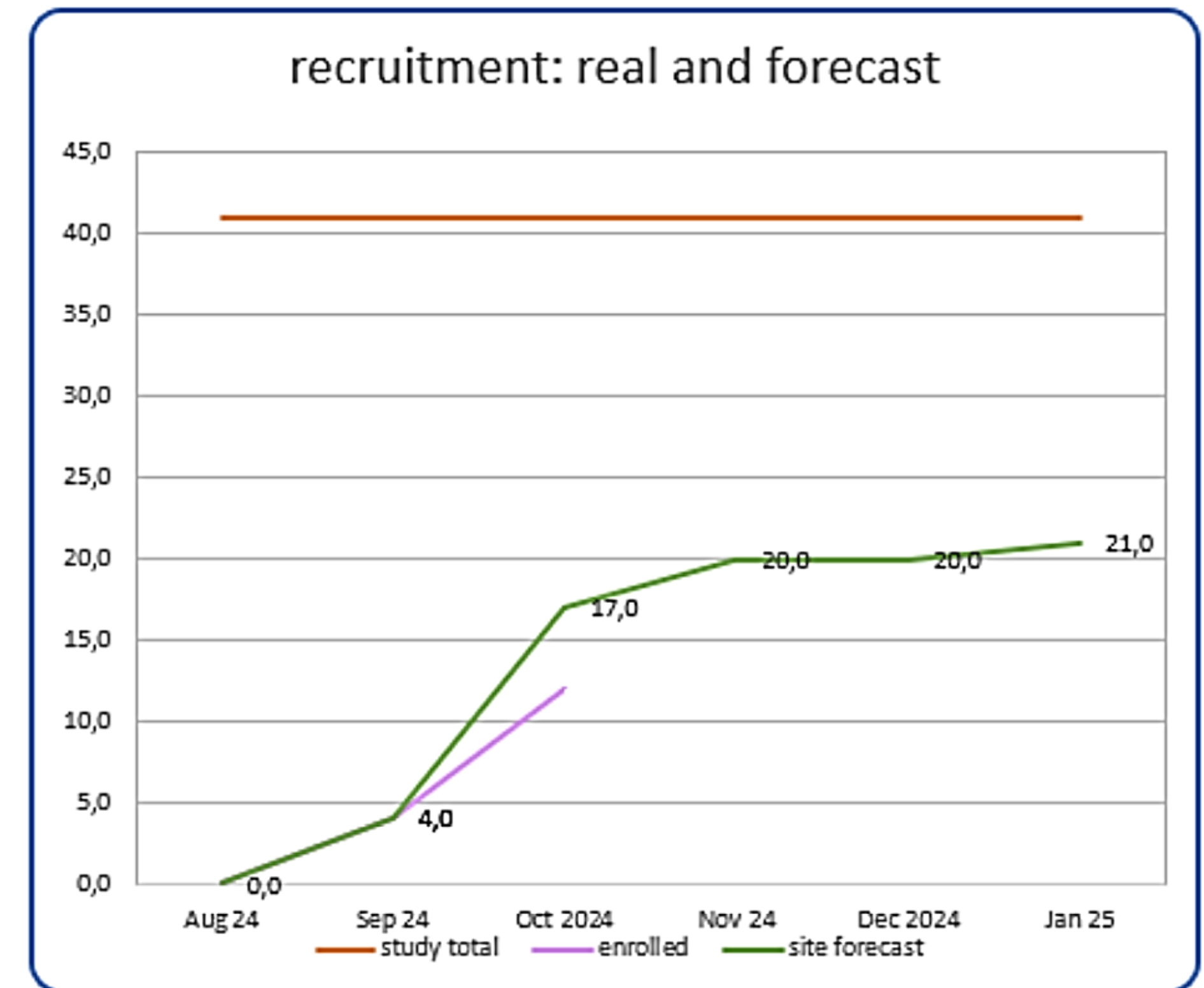
✓ **Numero di pazienti:**

41 soggetti valutabili

14 pazienti arruolati (>25%)

✓ **Start-up:**

- Sottomissione: 20.03.2024
- Approvazione: 09.07.2024





✓ **Obiettivi dello studio:**

✓ **Primario:** valutare i pazienti che sviluppano una risposta eritroide (HI-E)

✓ **Secondari:**

- profilo di sicurezza e tossicità di RVU120
- durata e tempo alla risposta HI-E
- variazioni di Hb rispetto alla basale
- indipendenza da trasfusioni di RBC
- frequenza delle trasfusioni di RBC
- risposte dei neutrofili e delle piastrine (HI-N e HI-P)
- PD, CR, PR secondo i criteri IWG 2023
- valutazione QoL



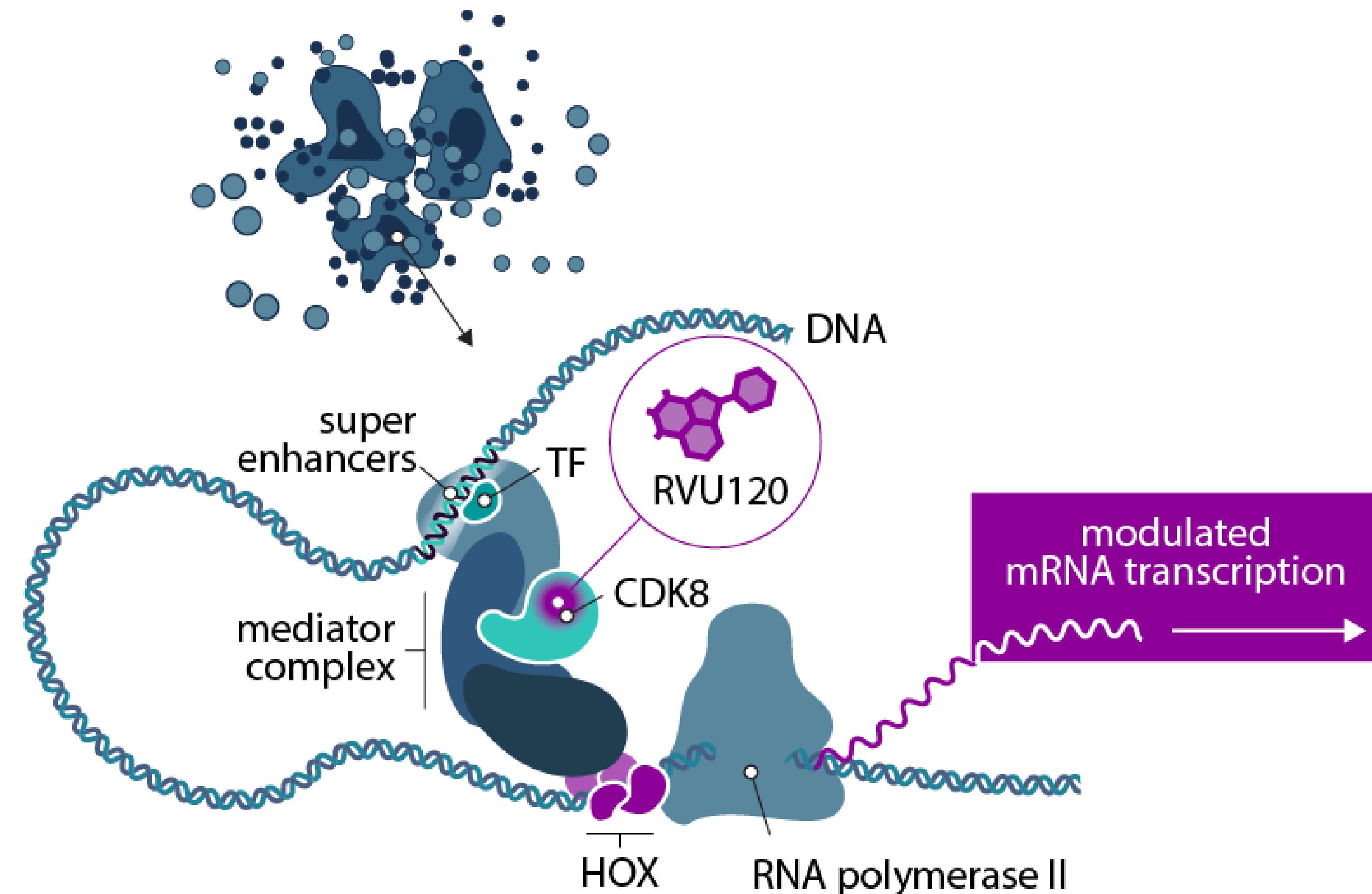
✓ Timeline:

timeline	Data stimata
First Patient First Visit	09/2024
Last Patient First Visit	09/2025
Last Patient End of Treatment	09/2026
Last Patient End of Study	12/2026
Data Base Lock	12/2026
Final Study Report	04/2027

✓IMP:

RVU120

- RVU120 è un inibitore altamente selettivo, di tipo I, ATP-competitivo di CDK8/CDK19
- RVU120 nel trattamento di MDS favorisce la differenziazione eritroide
- studi di fase I in pazienti con AML e HR-MDS (RIVER-51)
- studi di fase II in pazienti con AML e HR-MDS (RIVER-52, RIVER-81), MF (POTAMI-61) e con tumori solidi (SOL-021)
- AE cardiaci (> di Tn-I e Tn-T e prolungamento dell'intervallo QTc), gastrointestinali (diarrea/colite e diarrea/vomito) e ematologici (trombocitopenia)





✓ Endpoint primario dello studio:

Il pEP sull'efficacia è la risposta eritroide (HI-E) secondo i criteri IWG 2018.

La misurazione avviene dopo 8 cicli interi di somministrazione di RVU120 (dose da 150 mg)

Nel determinare il tasso di risposta, i pazienti che non completano il trattamento o che non sono valutabili per la risposta dopo il trattamento vengono considerati come fallimenti (non responder).

"**Responder**", ovvero i pazienti che hanno raggiunto l'pEP di efficacia secondo i criteri dell'IWG 2018, possono essere:

pEP responder di tipo 1: pazienti che hanno raggiunto una risposta HI-E durante il periodo di osservazione e la loro HI-E è ancora in corso al momento della visita di valutazione del pEP al C9D1

oppure

pEP responder di tipo 2: pazienti che hanno soddisfatto i criteri di HI-E durante gli 8 cicli di osservazione (cioè in un periodo di osservazione di 24 settimane dal C1D1 al C9D1), ma hanno perso la risposta HI-E alla visita di valutazione del pEP al C9D1.

"**Non responder**" **NR**, ovvero i pazienti che non hanno raggiunto il pEP di efficacia secondo i criteri dell'IWG 2018, sono definiti come soggetti che non hanno mai raggiunto l'HI-E durante il periodo di osservazione di 24 settimane dal C1D1 al C9D1.



✓ **Principali criteri di inclusione:**

- Diagnosi di MDS con IPSS-R $\leq 3,5$
- Anemia sintomatica:
 - ≥ 5 misurazioni Hb nelle 6 settimane prima del CIDI
 - Hb media nel periodo di riferimento < 10 g/dL OPPURE ≥ 3 trasfusioni RBC
- Nessuna opzione disponibile di terapia approvata e sulla base di quanto segue:
 - essere esposti agli ESA (e refrattari o intolleranti) o naïve a ESA e con livello sierico di eritropoietina >200 U/L E/O
 - esposti a luspatercept (e refrattari o intolleranti) o naïve a luspatercept e non ammissibili al trattamento E/O
 - esposti a lenalidomide (e refrattari o intolleranti) o naïve a lenalidomide e non ammissibili al trattamento
- ECOG PS 0-2
- Trattamento antitumorale sospeso da 2 settimane o da 5 emivite
- Funzione cardiaca adeguata
- Pazienti maschi sessualmente attivi con donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi di barriera efficaci
- I pazienti abbiano ricevuto le vaccinazioni COVID-19 secondo le linee guida nazionali.



✓ **Principali criteri di esclusione:**

- Trattamento precedente con azacitidina o con terapie mirate a CDK8
- Terapia ferrochelante avviata < 56 giorni prima dell'ammissione allo studio
- Intervento chirurgico importante nei 28 giorni precedenti CIDI
- Pregresso HSCT
- Sieropositività nota HIV
- Epatite attiva o cronica persistente B e/o C
- Assunzione di farmaci, integratori erboristici o altre sostanze (compreso il fumo) noti per essere forti inibitori o induttori moderati/forti o substrati sensibili del CYP1A2, entro meno di 5 emivite, prima di CIDI
- Insufficienza cardiaca significativa
- Assunzione di farmaci che causano sindrome del QT lungo o torsione di punta entro 5 emivite, prima del CIDI
- Anamnesi di grave aritmia ventricolare o QTc ≥ 470 ms.
- Anamnesi precedente di tumori maligni, a meno che il paziente non sia libero da malattia da almeno 5 anni
- Donne in età fertile, in gravidanza o in allattamento



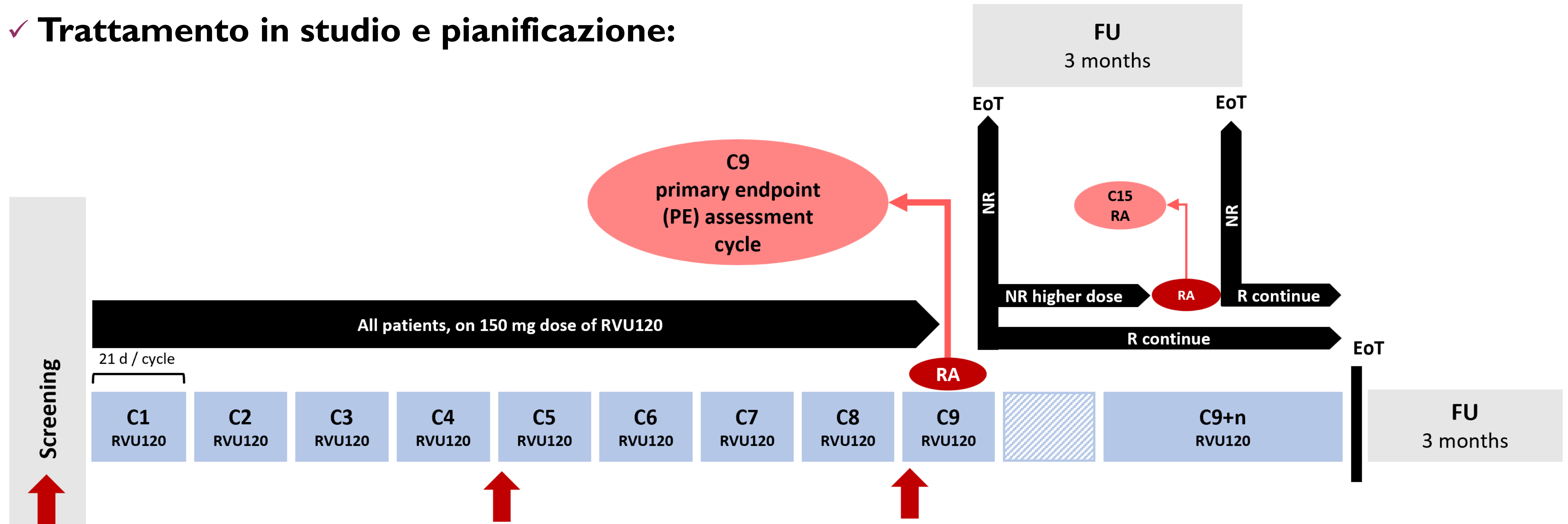
✓ **Trattamento in studio e pianificazione:**

- RVUI20 150mg os a giorni alterni per 7 dosi di un ciclo Q21, per 8 cicli fino alla valutazione del pEP (C9D1)
- pEP responder di tipo 1: trattamento 150 mg fino alla perdita di risposta, fino a 8 cicli aggiuntivi. Poi EOT e FU 3 mesi.
- pEP responder di tipo 2 o non-responder: trattamento 250 mg su decisione dello sperimentatore, fino a 8 cicli aggiuntivi o, in alternativa, EOT. Poi FU 3 mesi

Lo sponsor garantirà che i pazienti che abbiano un beneficio clinico possano continuare il trattamento con RVUI20 dopo la fine dello studio.



✓ Trattamento in studio e pianificazione:



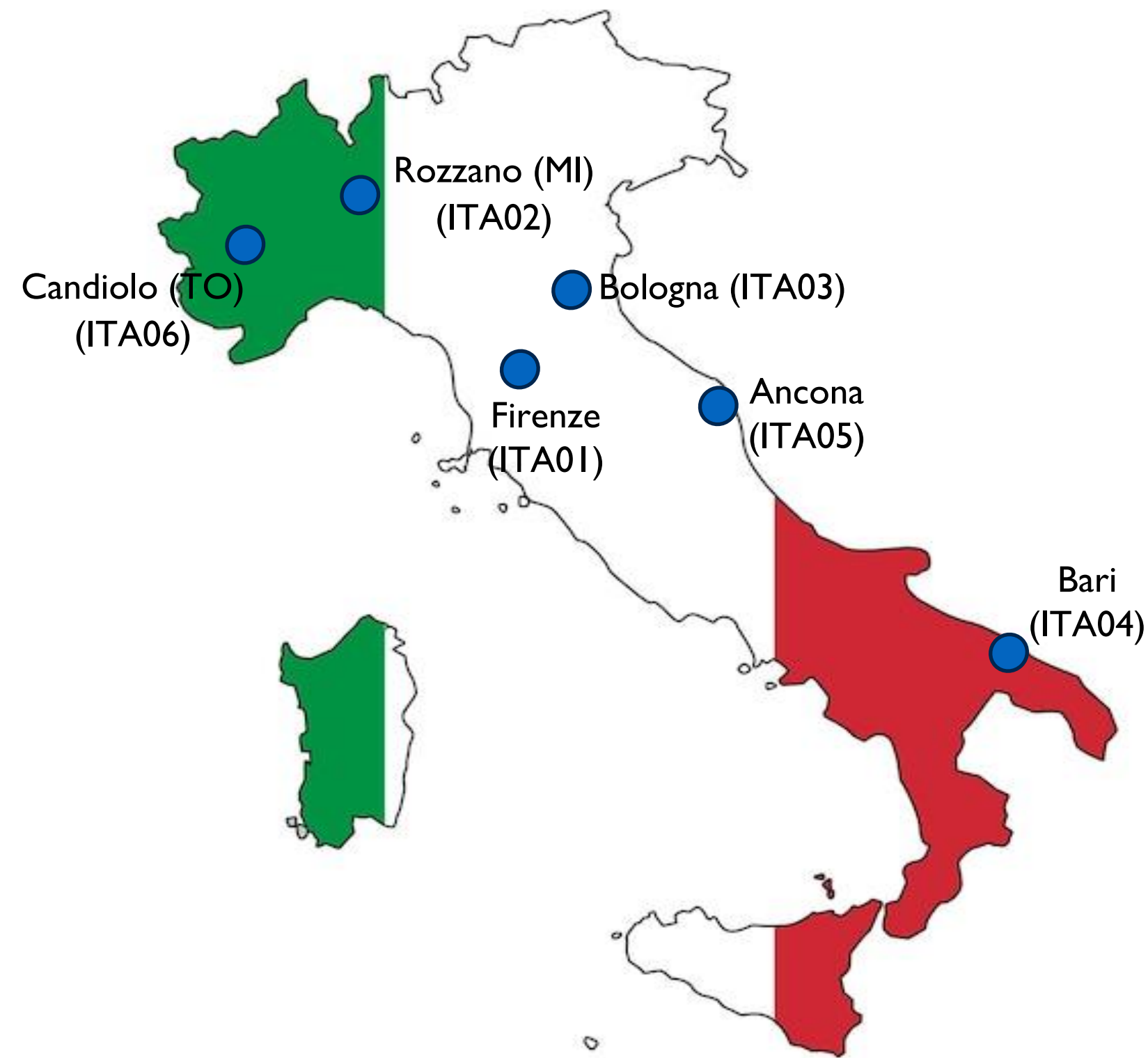
↑ Bone marrow sampling

RVU120: administered as a single oral dose every other day (q.o.d.) for a total of 7 doses, i.e. on days 1, 3, 5, 7, 9, 11 and 13 in a treatment cycle of 21 days.

RA: response assessment
PE: primary endpoint
R: responder
NR: non-responder
FU: follow-up



✓ Centri sperimentali italiani:



ITA01	Prof. Valeria Santini MDS Unit, SOD Ematologia AOU Careggi Firenze	ITA02	Prof. Matteo Giovanni Della Porta Leukemia Unit IRCCS Humanitas Research Hospital Rozzano (Milano)
ITA03	Dr. Stefania Paolini UOC Ematologia IRCCSAOU di Bologna Bologna	ITA04	Prof. Pellegrino Musto UO Ematologia con Trapianto AOU Consorziata Policlinico Università degli Studi Aldo Moro Bari
ITA05	Prof. Antonella Poloni SOD Ematologia AOU delle Marche Ancona	ITA06	Dr. Elena Crisà Oncologia Medica Candiolo Cancer Institute, IRCCS Fondazione del Piemonte per l'Oncologia Candiolo (Torino)



✓ Centri sperimentali italiani:

ID	SIV	Green light	Pazienti
ITA01	✓	✓	1
ITA02	✓	asap	n.a.
ITA03	✓	✓	0
ITA04	06/11/2024	n.a.	n.a.
ITA05	✓	✓	0
ITA06	✓	✓	2

monitoraggio



SIV, 3 MVs, COV on site
Risk-based monitoring plan

Arruolamento competitivo

Campioni pB e MB centralizzati per studio traslazionale



PATROL

**Studio di fase II: Azacitidina (AZA) combinata con Venetoclax (VEN) e Tagraxofusp (TAG)
in pazienti con leucemia mielomonocitica cronica (CMML) ad alto rischio**





✓ **Disegno dello studio:**

Studio profit di fase II, multicentrico, in terapia combinata

✓ **Indicazioni:**

CMML a rischio più elevato, nessun trattamento HMA precedente

✓ **Centri partecipanti:**

12 centri: 4 Germania (RMS), 4 Italia, 4 Spagna

✓ **Numero di pazienti:**

30 per finire con un minimo di 21 pazienti valutabili

✓ **Start-up:**

- Probabile Sottomissione: 30.11.2024
- Probabile Approvazione: marzo 2025



✓ **Obiettivi dello studio:**

✓ **Primario:** generare dati sull'efficacia per CR, mCR o PR dell'agente SOC AZA in combinazione con VEN e TAG nella popolazione di pazienti studiata in modo descrittivo e mediante analisi statistica.

✓ **Secondari:** descrivere:

- tollerabilità e sicurezza della combinazione
- valutare l'efficacia in termini di:
 - OS, tempo alla trasformazione leucemica, durata mediana della risposta fino a EOT
 - Miglioramento ematologico e Indipendenza da trasfusioni dopo 3 cicli di trattamento
- Qualità della vita

Esplorativo:

Biomarcatori di risposta



✓ Timeline:

timeline	Data stimata
First Patient First Visit	05/2025
Last Patient First Visit	12/2026
Last Patient End of Treatment	12/2027
Last Patient End of Study	06/2030
Data Base Lock	12/2030
Final Study Report	04/2031



✓IMP:

VEN

- Nel 2021:
 - EMA ha approvato un'indicazione estesa per AZA-VEN in AML
 - FDA ha concesso a VEN la designazione di terapia innovativa, sulla base di studi che dimostrano benefici significativi della combinazione AZA-VEN nelle MDS e nelle CMML a rischio più elevato, rispetto al solo AZA
 - Un'analisi retrospettiva suggerisce che la terapia AZA-VEN possa essere considerata un'opzione valida per la CMML, anche come ponte verso il trapianto allogenico di cellule staminali.

TAG

- Anti-CD123
- Non tentativo precedente di studiare TAG nella CMML
- TAG sembra indurre un'azione citotossica diretta contro i blasti CD123+ di AML e MDS
- AZA induce l'espressione dell'antigene bersaglio CD123 nelle cellule leucemiche e potrebbe portare ad un effetto sinergico in combinazione con il TAG. Attualmente è in corso uno studio di fase I per verificare questa ipotesi, che combina TAG con AZA o con AZA-VEN.



✓ **Endpoint dello studio:**

✓ **Primario:**

L'esito primario è il tasso di risposta, definito come CR o mCR o PR dopo 3 cicli di trattamento.

La risposta sarà valutata secondo Savona et al., 2015

✓ **Secondario:**

- AEs e SAEs, valori clinici di laboratorio, segni vitali, ECG e parametri ECHO/MUGA
- OS, tempo alla trasformazione leucemica (TLT), durata mediana della risposta fino a EOT
- Pazienti che ottengono un miglioramento ematologico e l'indipendenza trasfusionale dopo 3 cicli di trattamento
- Variazione della qualità di vita dopo 3 cicli e 12 cicli di trattamento rispetto al basale

Esplorativo: Biomarcatori di risposta, incluse le mutazioni



✓ **Principali criteri di inclusione:**

- Diagnosi di CMML a rischio CPSS intermedio-2 o alto (HR)
- Pazienti che sono eleggibili e che riceveranno AZA secondo lo standard terapeutico
- ECOG PS 0-2
- Adeguata funzionalità degli organi (epatica, renale, cardiaca)
- Donne con potenziale fertile e che praticano un metodo anticoncezionale altamente efficace e devono avere un test di gravidanza negativo entro una settimana dall'inizio del trattamento ed accettare di sottoporsi al test ogni CnDI e all'EOT
- Uomo sessualmente attivo con una donna con potenziale fertile e che non abbia subito una vasectomia e che deve accettare di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace
- È accettabile un precedente trattamento con un washout di > 15 giorni dagli ESA e di > 3 giorni dall'HY.



✓ **Principali criteri di esclusione:**

- CMML con t (5 ;12) o riarrangiamento PDGFRB che può essere trattata con imatinib
- Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplastica diversa dalla CMML
- Blasti $\geq 20\%$
- Il paziente ha ricevuto un farmaco sperimentale nei 14 giorni precedenti il CIDI
- Precedenti trattamenti con TAG, VEN e/o HMA
- Pregresso HSCT
- Intervento chirurgico importante nei 28 giorni precedenti CIDI
- Precedenti neoplasie (ad eccezione del carcinoma in situ)
- Condizioni mediche che richiedono terapie con attività induttrice del CYP3A <7 giorni prima del CIDI
- Donne in gravidanza/allattamento o pianificazione di gravidanza entro 6 mesi EOT
- Uomo che prevede di avere un figlio mentre è in studio o entro 3 mesi EOT
- Terapia immunosoppressiva, con l'eccezione del prednisone a basso dosaggio (≤ 10 mg/die) o equivalente
- Malattia cardiovascolare clinicamente significativa
- Sieropositività nota HIV
- Epatite attiva o cronica persistente B e/o C



✓ Trattamento in studio e pianificazione:

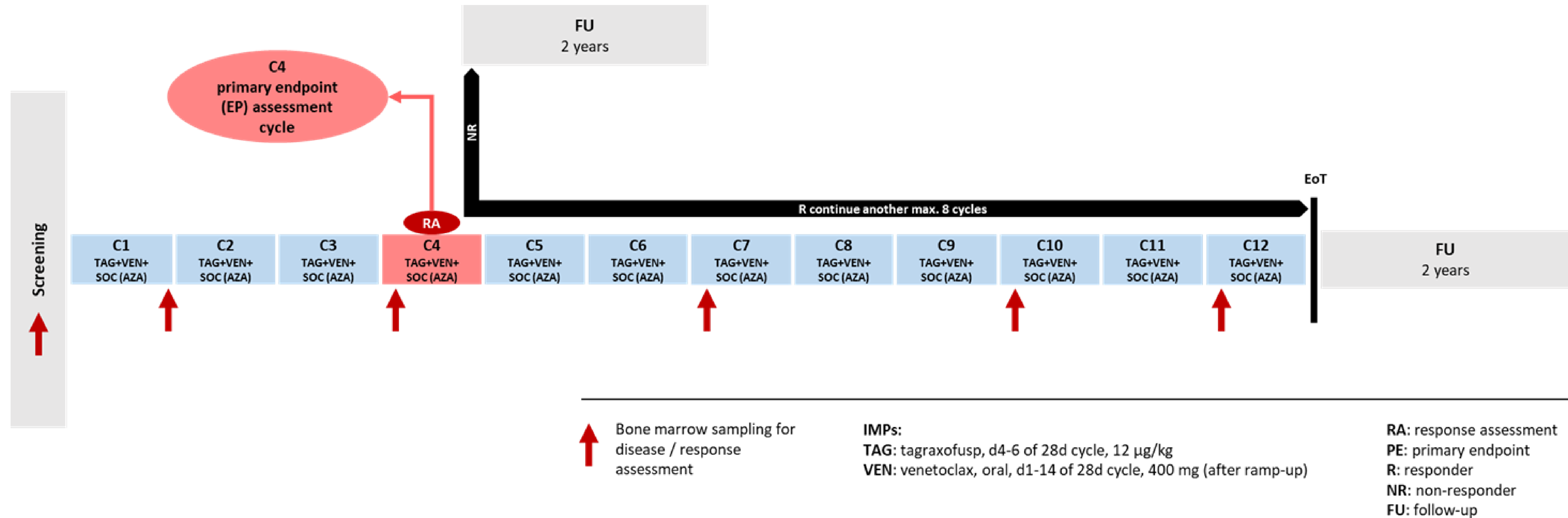
- Q28
- TAG 12mcg/kg iv nei giorni 4-5-8 di ogni ciclo
- VEN 400 mg (dopo ramp-up) os nei giorni 1-14 di ogni ciclo
- AZA 75 mg/m²/die come da pratica clinica 5+2, sc nei giorni 1-2-3-4-5 e 8-9 di ogni ciclo
- Al C4D4 (V8, minimo ~12 settimane di trattamento) verrà effettuata una valutazione della risposta.
- pEP responder: trattamento per altri 8 cicli o fino a perdita di risposta/progressione della malattia. Poi EOT e FU 2 anni
- pEP non-responder: interruzione del trattamento (~14 settimane), EOT e FU 2 anni.

SCREENING	Cycle 1																Cycles 2 - 3									
X	X	X	X	X	X			X	X							X	X	X	X	X	X		X	X		
	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun			Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat-Sun	Mon	Tue		
V0	V1			V2	V3			V4							V5				V6 - V7							
day -27 -0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-27	28 (±7 days)	1	2	3	4	5	6&7	8	9	10-14	15-2

Cycle 4 RESPONSE ASSESSMENT CYCLE										TREATMENT PART 2 – RESPONDERS ONLY Cycles 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12								EOT and follow-up period						
X	X	X	X	X		X	X			X	X	X	X	X		X	X			X	X	X	X	X[21]
Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat-Sun	Mon	Tue			Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat-Sun	Mon	Tue							
			V8									V9-16								EOT non-responders	EOT responders	EOT (if early termination)	FU1	FU2-5 [21]
1	2	3	4	5	6&7	8	9	10-14	15-28	1	2	3	day 4 of	5	6&7	8	9	10-14	15-28	Variable[19]	Variable[20]	± 14d after decision of	28 ± 5days after EOT	every 6 months in a ~2 year FU

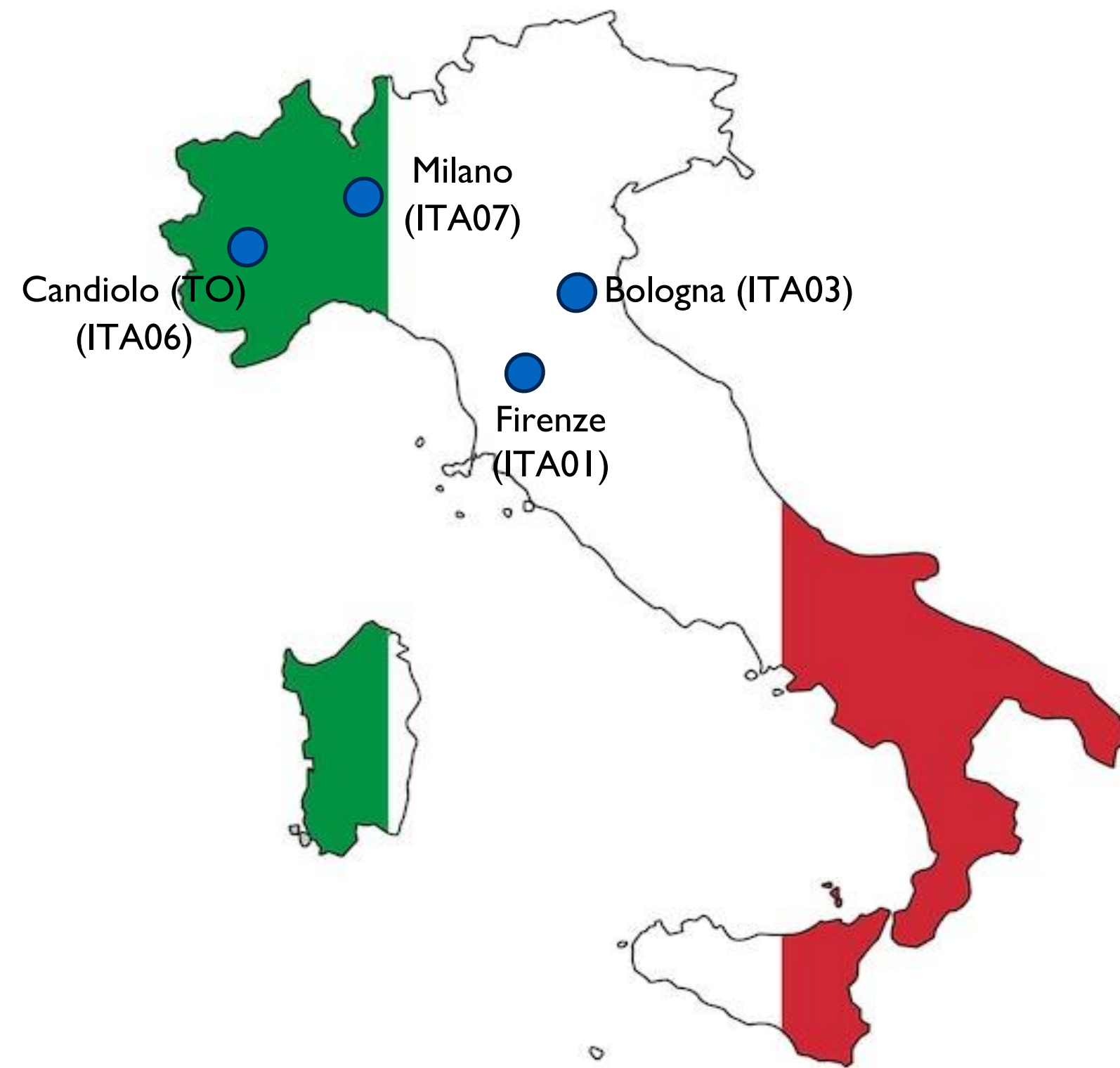


✓ Trattamento in studio e pianificazione:





✓ Centri sperimentali italiani:



ITA01	Prof. Valeria Santini MDS Unit, SOD Ematologia AOU Careggi Firenze	ITA03	Dr. Stefania Paolini UOC Ematologia IRCCSAOU di Bologna Bologna
ITA06	Dr. Elena Crisà Oncologia Medica Candiolo Cancer Institute, IRCCS Fondazione del Piemonte per l'Oncologia Candiolo (Torino)	ITA07	Prof. Francesco Onida SC Ematologia ASST Fatebenefratelli Sacco



Grazie per l'attenzione