Estudio de fase IIa/IIb en dos partes, multicéntrico, aleatorizado y abierto de la eficacia, seguridad y farmacocinética de KRT-232 en comparación con ruxolitinib en pacientes con policitemia vera dependiente de flebotomía

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase II	260
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, farmacogenética	NO

Información

Identificador
2018-001672-38

Cod. Protocolo
KRT-232-102

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Policitemia vera es un cáncer de sangre de crecimiento lento en el que la m ósea produce demasiados glob rojos. Estos excesos de glob hacen que la sangre se espese y provocan ralentización de su flujo

Título Científico
Estudio de fase IIa/IIb en dos partes, multicéntrico, aleatorizado y abierto de la eficacia, seguridad y farmacocinética

de KRT-232 en comparación con ruxolitinib en pacientes con policitemia vera dependiente de flebotomía

Justificación

La policitemia vera (PV) es un cáncer de la sangre de crecimiento lento que provoca que la médula ósea produzca demasiados glóbulos rojos, lo que puede provocar complicaciones como coágulos sanguíneos, que, a su vez, aumentan el riesgo de ataque al corazón o accidente cerebrovascular.
El enfoque de tratamiento en la PV se centra en reducir el riesgo de coágulos sanguíneos (por ejemplo, mediante flebotomía o administración de hidroxiurea [un agente que ralentiza el crecimiento celular]), reducir los síntomas relacionados con la enfermedad y evitar la progresión de la enfermedad. Este estudio clínico evalúa KRT-232, un inhibidor de moléculas pequeñas que puede invertir un mecanismo mediante el cual las células insanas o tumorales pueden sobrevivir y crecer (mediante la inhibición de una proteína dentro de la célula llamada MDM2). Otro fármaco en investigación con el mismo mecanismo de acción ha mostrado resultados prometedores en un ensayo clínico para PV, incluidas la reducción del tamaño del bazo y la reducción de los síntomas de la enfermedad. Este es el primer estudio de KRT-232 en la PV. En él se evaluará lo bien que se tolera KRT-232 en pacientes con PV dependiente de flebotomía y mide si KRT 232 reduce la necesidad de flebotomía, los síntomas relacionados con la enfermedad y el tamaño del bazo (para aquellos participantes con esplenomegalia).

Objetivo Principal

Objetivos principales de la Parte A
Determinar la eficacia de KRT-232 en sujetos con PV con esplenomegalia que dependan de flebotomía
Determinar la dosis de KRT-232 en sujetos con PV con esplenomegalia que se evaluará frente a ruxolitinib en la Parte B.
Objetivos principales de la Parte B
Demostrar la superioridad de KRT-232 frente a ruxolitinib en sujetos con PV con esplenomegalia que sean resistentes/intolerantes a hidroxiurea.

Variables de Evaluación Primaria

Parte A Proporción de sujetos con esplenomegalia que logran una respuesta en la semana 32, con respuesta definida como haber logrado ambos criterios siguientes: • La ausencia de aptitud de la flebotomía empezando en la visita de la semana 8 y que continúa hasta la semana 32, sin más de una aptitud de flebotomía tras la aleatorización y antes de la visita de la semana 8. • Una reducción en el volumen del bazo según la evaluación por RM (o TAC) >=35 % a partir del valor inicial en la semana 32. Selección de la dosis de KRT-232 en sujetos con PV con esplenomegalia que tenga una tasa de respuesta global de >40 % en la Parte A. Parte B Proporción de sujetos con esplenomegalia que logran una respuesta en la semana 32, con respuesta definida como haber logrado ambos criterios siguientes: • La ausencia de aptitud de la flebotomía empezando en la visita de la semana 8 y que continúa hasta la semana 32, sin más de una aptitud de flebotomía tras la aleatorización y antes de la visita de la semana 8. • Una reducción en el volumen del bazo según la evaluación por RM (o TAC) >=35 % a partir del valor inicial en la semana 32.

Momentos temporales de evaluación primaria

Hasta 32 semanas

Objetivo Secundario

Objetivos secundarios de la Parte A y de la Parte B
Determinar la duración de la respuesta.
Determinar la tasa de respuesta en la semana 32 (RP + RC) Determinar la respuesta del bazo en la semana 32 Determinar la duración de la respuesta, incluido el porcentaje de sujetos con respuesta duradera que dure 12 semanas y más
Determinar la seguridad y tolerabilidad e KRT-232 Determinar los cambios desde el inicio en los resultados notificados por el paciente
Determinar el perfil farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de KRT-232

Variables de Evaluación Secundaria

• Estimar la duración de la ausencia de aptitud de flebotomía y la reducción del volumen del bazo (para los sujetos con esplenomegalia inicial).
• Estimar la proporción de sujetos que logran una independencia duradera de la flebotomía.
Response per Modified European Leukemia Network (ELN) Criteria.
• Tiempo hasta la progresión de la enfermedad según los Criterios modificados de la Red europea de leucemia (ELN).
• Los análisis de los criterios de valoración de la seguridad incluirán las siguientes mediciones o evaluaciones: exploraciones físicas, análisis clínicos, acontecimientos adversos (AA), AA graves (AAG), ECG y constantes vitals.
• Cambios desde el inicio en los resultados notificados por el paciente.
• Los parámetros de FC de KRT-232 y del metabolito acil glucurónido, incluyen, entre otros, la concentración máxima observada (Cmáx), la concentración mínima observada (Cmín), el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) y la semivida de eliminación terminal (t1/2z).

Momentos temporales de evaluación secundaria

Duración del ensayo

Criterios de Inclusión

1. Adultos >18 años de edad. 2. Documentación de que el paciente ha cumplido con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de PV. 3. Los sujetos deben ser dependientes de flebotomía La definición de dependiente de flebotomía es: • El nivel de hematocrito está entre el 40 y el 45 % con dos flebotomías o más con una separación de al menos 4 semanas entre ellas, en las 24 semanas previas a la selección o • El nivel de hematocrito es superior al 45 % con al menos una flebotomía en las 16 semanas previas a la selección 4. En la Parte A, los sujetos con esplenomegalia (definida por un volumen del bazo de >=450 centímetros cúbicos cm3) y sin esplenomegalia según lo visto mediante RM (o TAC) son aptos. En la Parte B, solo son aptos los sujetos con esplenomegalia según lo visto mediante RM o TAC. 5. Tratamiento previo con hidroxiurea (HU) (Parte A y B) o interferón (solo en la Parte A). Si se le ha tratado previamente con HU, el sujeto debe ser resistente/intolerante a HU de acuerdo con los siguientes criterios: La resistencia a la HU se define como una dosis >=2 g/día o una dosis máxima tolerable <2 g/día durante un mínimo de 12 semanas, que provoca la necesidad de flebotomía para mantener el nivel de hematocrito <45 % o el recuento de plaquetas >400x109 /l y el recuento leucocitario (LEU) >10 x 109 /l. La intolerancia a la HU se define como: • Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,0 x109/l o recuento plaquetario <100 x109/l o hemoglobina <100 g/l (es decir, 10 g/dl) a la dosis más baja de HU necesaria para lograr una respuesta (hematocrito <45 % sin flebotomía y/o los tres siguientes recuento plaquetario <=400 x109/l, recuento de LEU <=10 x109/l y bazo no palpable) o • Presencia de úlceras en las piernas u otras toxicidades no hematológicas inaceptables relacionadas con HU (como manifestaciones mucocutáneas, síntomas

gastrointestinales, neumonía o fiebre con cualquier dosis de HU), definidas como: - Acontecimiento adverso (AA) de grado 3-4 según los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), versión 5.0 o - AA de grado 2 según los CTCAE versión 5.0 durante >1 semana o - Interrupción permanente de HU o - Interrupción de HU hasta que resuelva la toxicidad o - Hospitalización a consecuencia de una toxicidad por HU 6. Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0, 1 o 2. 7. Solo la Parte B: los sujetos deben ser negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg), negativos para el anticuerpo del núcleo de hepatitis B y negativos para el ARN viral si el anticuerpo del VHC es positivo. Los sujetos deben ser negativos para el ADN de hepatitis B, si son positivos para el HbsAg o para el anticuerpo del núcleo de hepatitis B. 8. Los sujetos femeninos en edad fértil y sus parejas masculinas, o los sujetos masculinos que tienen parejas femeninas en edad fértil, deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el estudio. Además, los sujetos masculinos deben continuar usando métodos anticonceptivos durante 3 meses y 1 semana después de la última dosis del fármaco del estudio y los sujetos femeninos deben continuar usando métodos anticonceptivos durante 1 mes y 1 semana después de la última dosis del fármaco del estudio. Son métodos anticonceptivos efectivos en los hombres la vasectomía o el uso de preservativos. Son métodos anticonceptivos efectivos en las mujeres (a) los anticonceptivos hormonales combinados de estrógenos y progesterona (por vía oral, intravaginal, transdérmica); (b) los anticonceptivos hormonales solo de progesterona (por vía oral, inyectable, implantable); (c) dispositivo intrauterino; (d) sistema liberador de hormonas intrauterino; (e) ligadura de trompas bilateral; y (f) abstinencia sexual, cuando esto es acorde con el estilo de vida preferido y habitual de la persona. La abstinencia periódica (por ejemplo, método del calendario, ovulación, métodos sintotérmicos, postovulación) y la retirada no son métodos anticonceptivos aceptables. Nota: los fármacos de venta en farmacias que se administren simultáneamente en este estudio podrían tener diferentes requisitos anticonceptivos, incluso una duración necesaria de uso de anticonceptivos. Deberán seguirse todos los requisitos anticonceptivos que aparezcan en el prospecto o en el resumen de características del producto (RCP) de todos los fármacos que se administren simultáneamente en este estudio.

Criterios de Exclusión

1. Cumple con los criterios de mielofibrosis después de la PV, según la definición del Grupo de trabajo internacional se investigación y tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas (International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment, IWG-MRT). 2. >10 % blastocitos. 3. Trombosis clínicamente significativa en los 3 meses previos a la selección. 4. Función hepática o renal inadecuada: a. Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado <30 ml/min según la ecuación de Cockcroft-Gault). b. Antecedentes conocidos de enfermedad hepatocelular (por ejemplo, hepatitis B o C, cirrosis u otra enfermedad hepatocelular). c. Bilirrubina total >=2 X límite superior de la normalidad (LSN) a menos que se trate de síndrome de Gilbert. d. Alanina aminotransferasa (ALT) >2,5 × LSN. 5. Solo en la parte B: Tratamiento anterior con algún inhibidor de JAK. 6. Solo en la parte B: Pacientes con antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) 7. Tratamiento anterior con inhibidores de deacetilasa de histona (histone deacetylase, HDAC) o inhibidores de BCL-2. 8. Pacientes a los que se haya tratado previamente con tratamientos con antagonistas de MDM2, tratamientos dirigidos a p53, o pacientes que hayan recibido interferón-alfa o anagrelida en los 28 días previos o aproximadamente 5 semividas, o hidroxiurea el día previo o los sujetos que estén recibiendo cualquier otro citorreductor o fármacos en investigación en los 28 días previos o las 5 semividas previas a la dosis inicial de KRT-232. Los pacientes que reciban hidroxiurea durante el periodo de selección podrán continuar con hidroxiurea hasta el día -1 del estudio incluido (es decir, el día anterior al inicio del tratamiento con KRT-232). A los pacientes que reciban tratamiento con ruxolitinib (u otro inhibidor de JAK) se les reducirá gradualmente y suspenderá la dosis de ruxolitinib antes de comenzar con KRT-232 según las directrices de reducción progresiva. Los pacientes a los que se esté realizando una reducción progresiva de ruxolitinib durante el periodo de selección podrán continuar el tratamiento con ruxolitinib a dosis baja (5 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día) hasta el día -1 del estudio. Según las directrices de tratamiento para PV se permite la aspirina a menos que esté clínicamente contraindicado (Apéndice 3). 9. Recuento absoluto de neutrófilos <1,5 × 109/l antes de la administración del día 1 del ciclo 1. 10. Recuento plaquetario <=150 × 109/l antes de la administración del día 1 del ciclo 1. 11. Irradiación esplénica en los 3 meses anteriores a la primera dosis de KRT-232. 12. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. 13. Antecedentes de trasplante de órgano importante. 14. Enfermedad intercurrente no controlada incluidas, entre otras, hepatitis A aguda; antecedentes conocidos de positivo para virus de inmunodeficiencia humana (VIH); enfermedad cardíaca clínicamente significativa (de Clase III o IV según la Asociación del corazón de Nueva York [New York Heart Association]); insuficiencia cardíaca

congestiva sintomática; angina de pecho inestable; arritmia ventricular o enfermedad psiquiátrica/situación social que pueda limitar el cumplimiento con los requisitos del estudio. La evaluación de las enfermedades intercurrentes y las infecciones se debe realizar según la práctica institucional y las directrices locales. 15. Sujetos con infección bacteriana, fúngica, parasitaria o vírica clínicamente significativa que requiera tratamiento. Los sujetos con infecciones bacterianas agudas que requieran el uso de antibióticos deben retrasar la selección/inclusión hasta haber completado la tanda de tratamiento con antibióticos. 16. Solo en la Parte B: pacientes con infección por tuberculosis (TB). Los pacientes serán evaluados mediante una prueba cutánea de TB y/o un ensayo de liberación de interferón gamma 17. Otra neoplasia maligna en los últimos 3 años, diferente del cáncer de piel basocelular o epidermoide, el carcinoma localizado de cuello cervicouterino, el cáncer de próstata confinado en el órgano o tratado y no metastásico con niveles normales de antígeno prostático específico, cáncer de mama localizado tras resección quirúrgica completa o carcinoma de células de transición de vejiga superficial. 18. Prolongación de QTc de grado 2 o superior (>480 milisegundos, según los criterios del NCI-CTCAE, versión 5.0)

Calendario

(Última actualización: 07/06/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
28/12/2018	05/03/2019	01/04/2019	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
02/04/2020	No aportado	No aportado	23/07/2020	11/02/2022

Promotor

Kartos Therapeutics, Inc. Estados Unidos

275 Shoreline Drive 94065 Redwood City

Contact Person

Kartos Therapeutics, Inc. - Medical Director

tjahn@kartosthera.com

Monetary support: Kartos Therapeutics, Inc.|

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Ctra. Canyet, s/n Edificio General - 1a planta / Módulos urgencias - 1a planta 08916 Badalona

ceic.germanstrias@gencat.cat

934978956

Centros

Cerrado (20/05/2020)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Cerrado (27/08/2020)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Cerrado (14/05/2020)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Oncohematología

Cerrado (28/05/2020)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematología

Cerrado (26/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Hematología

Cerrado (17/03/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Hematología

Cerrado (16/03/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematologia

Cerrado (22/03/2022)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Hematología

Medicamentos

KRT-232
Comprimido

-
Principios Activos: -|

Experimental

KRT-232
Comprimido

-
Principios Activos: -|

Experimental

Jakavi
Comprimido

Código ATC: L01XE18 - RUXOLITINIB
Principios Activos: RUXOLITINIB|

Comparador

Tiene resultados

A Two-Part, Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2a/2b Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of KRT-232 Compared to Ruxolitinib in Patients with Phlebotomy-Dependent Polycythemia Vera

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase II	260
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenetics	NO

Information

Identifier
2018-001672-38

Protocol Code
KRT-232-102

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Polycythemia vera is a slow-growing blood cancer in which your bone marrow makes too many red blood cells. These excess cells thicken your blood, slowing its flow.

Scientific Title
A Two-Part, Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2a/2b Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics

of KRT-232 Compared to Ruxolitinib in Patients with Phlebotomy-Dependent Polycythemia Vera

Rationale

Polycythemia vera (PV) is a slow-growing blood cancer causing the bone marrow to produce too many red blood cells which can lead to complications like blood clots, which in turn increase the risk of heart attack or stroke.
The treatment approach in PV focuses on lowering the risk for blood clots (for example by phlebotomy or administration of hydroxyurea [an agent slowing cell growth]), reducing disease-related symptoms and avoiding disease progression. This clinical study is evaluating KRT-232, a small molecule inhibitor that can reverse a mechanism through which unhealthy and tumor cells can survive and grow (through inhibition of a protein within the cell called MDM2). Another investigational drug with the same mechanism of action has shown promising results in a clinical trial for PV including reduction of spleen size and reduction in disease symptoms. This is the first study of KRT-232 in PV. It will evaluate how well tolerated KRT-232 is in patients with phlebotomy-dependent PV and measures whether KRT 232 reduces the need for phlebotomy, disease-related symptoms, and spleen size (for those participants with splenomegaly).

Main Objective

Part A Primary Objectives
-To determine the efficacy of KRT-232 in PV subjects with splenomegaly who are phlebotomy dependent
-To determine the dose of KRT-232 in PV subjects with splenomegaly to be evaluated against ruxolitinib in Part B.
Part B Primary Objectives To demonstrate superiority of KRT-232 vs. ruxolitinib in PV subjects with splenomegaly who are resistant/intolerant to hydroxyurea

Primary Endpoints

Part A Proportion of subjects with splenomegaly achieving a response at Week 32, with response defined as having achieved both of the following: - The absence of phlebotomy eligibility beginning at the Week 8 visit and continuing through Week 32, with no more than one phlebotomy eligibility occurring postrandomization and prior to the Week 8 visit - A reduction in spleen volume as assessed by MRI (or CT) >= 35% from baseline at Week 32 Selection of KRT-232 dose in PV subjects with splenomegaly that has an overall response rate of >40% in Part A Part B Proportion of subjects with splenomegaly achieving a response at Week 32, with response defined as having achieved both of the following: • The absence of phlebotomy eligibility beginning at the Week 8 visit and continuing through Week 32, with no more than one phlebotomy eligibility occurring postrandomization and prior to the Week 8 visit • A reduction in spleen volume as assessed by MRI (or CT) >= 35% from baseline at Week 32

Temporary moments of secondary assessment

up to 32 weeks

Secondary Objective

Part A and Part B Secondary Objectives -To determine duration of response
-To determine the response rate at Week 32 (PR + CR)
-To determine spleen response at Week 32

-To determine duration of response, including percentage of subjects with durable response lasting 12 weeks and beyond
-To determine KRT-232 safety and tolerability
-To determine changes from baseline in patient-reported outcomes
-To determine the pharmacokinetic/ pharmacodynamic (PK/PD) profile of KRT-232

Secondary Endpoints

• To estimate the duration of both the absence of phlebotomy eligibility and reduction in spleen volume (for subjects with baseline splenomegaly)
• To estimate the proportion of subjects achieving a durable phlebotomy independence
• Response per Modified European Leukemia Network (ELN) Criteria
• Time to disease progression per Modified European Leukemia Net (ELN) Criteria
• Analyses of the safety endpoints will include the following measurements or assessments: physical examinations, laboratory tests, adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), ECGs, vital signs
• Changes from baseline in patient-reported outcomes
•KRT-232 and acyl glucuronide metabolite (M1) PK parameters, including but not limited to, maximum observed concentration (Cmax), minimum observed concentration (Cmin), area under the plasma concentration-time curve (AUC), and terminal elimination half-life (t1/2z)

Temporary moments of secondary assessment

Duration of trial

Inclusion criteria

1. Adults > 18 years of age 2. Documentation that the patient has met the World Health Organization (WHO) criteria for the diagnosis of PV 3. Subjects must be phlebotomy dependent. The definition of phlebotomy dependent is: • Hematocrit is 40–45% with two phlebotomies or more spaced at least 4 weeks apart within 24 weeks before Screening or • Hematocrit level is higher than 45% with at least one phlebotomy within 16 weeks before Screening 4. In Part A, subjects with splenomegaly (defined as spleen volume >=450 cubic centimeters cm3) and without splenomegaly by MRI (or CT) are eligible. In Part B, only subjects with splenomegaly by MRI or CT are eligible. 5. Previous treatment with hydroxyurea (HU) (Part A and B), or interferon (Part A only). If previously treated with HU, subject must be resistant to/intolerant of HU according to the following criteria: HU resistance is defined as a dose >=2 g/day or a maximum tolerated dose <2 g/day for a minimum of 12 weeks, resulting in need for phlebotomy to maintain hematocrit <45% or platelet count >400 x109 /L and white blood cell (WBC) count >10 x 109 /L HU intolerance is defined as: • ANC <1.0 x109/L or platelet count <100 x109/L or hemoglobin <100 g/L (i.e., 10 g/dL) at the lowest dose of HU required to achieve a response (hematocrit <45% without phlebotomy and/or all 3 of a platelet count <= 400 x109/L, a WBC count <=10 x109/L, and a nonpalpable spleen) or • Presence of leg ulcers or other unacceptable HU-related nonhematologic toxicities (such as mucocutaneous manifestations, gastrointestinal symptoms, pneumonitis, or fever at any dose of HU), defined as: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 grade 3–4 adverse event (AE) or >1 week of CTCAE version 5.0 grade 2 AE or Permanent discontinuation of HU or Interruption of HU until toxicity resolved or Hospitalization due to HU toxicity 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2 7. Part B only: Subjects must be negative for HbsAg, negative for Hepatitis B core antibody, and negative for viral RNA if HCV antibody is positive. Subjects must be negative for Hepatitis B DNA, if either HbsAg or Hepatitis B core antibody is positive 8. Female subjects of childbearing potential and their male partners, or male subjects who have female partners of childbearing potential must both use an effective contraception method during the study. In addition, male subjects must continue to use contraception for 3 months and 1 week after the last dose of study drug and female subjects must continue to use

contraception for 1 month and 1 week after the last dose of study drug. Effective birth control for males includes either vasectomy or use of condoms. Effective birth control for females includes (a) combined, estrogen and progestogen containing, hormonal contraception (oral, intravaginal, transdermal); (b) progestogen-only hormonal contraception (oral, injectable, implantable); (c) intrauterine device; (d) intrauterine hormone-releasing system; (e) bilateral tubal occlusion; and (f) sexual abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. Periodic abstinence (e.g., calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception. Note: Marketed drugs administered concomitantly in this study may have different contraception requirements, including required duration of contraception use. The contraception requirements in the Prescribing Information (PI) or Summary of Product Characteristics (SmPC) must be followed for all concomitant drugs administered in this study

Exclusion criteria

1. Meets the criteria for post-PV myelofibrosis, as defined by the International Working Group- Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) 2. >10% blasts 3. Clinically significant thrombosis within 3 months of screening 4. Inadequate liver or renal function: a. Renal impairment (estimated creatinineclearance <30 mL/min by Cockcroft Gault) b. Known history of hepatocellular disease (for example, hepatitis B or C, cirrhosis or other hepatocellular disease) c. Total bilirubin >= 2 X upper limit of laboratory normal (ULN) unless Gilbert's Syndrome d. Alanine aminotransferase (ALT) > 2.5x ULN 5. Part B only: Previous treatment with a JAK inhibitor 6. Part B only: Patients with a history of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). 7. Previous treatment with histone deacetylase (HDAC) inhibitors or BCL-2 inhibitors 8. Patients previously treated with MDM2 antagonist therapies, p53- directed therapies, or patients receiving interferon-alpha or anagrelide, or ruxolitinib within 28 days or approximately 5 half-lives, or hydroxyurea within 1 day, or patients receiving any other cytoreductive or investigational agents within 28 days or 5 half lives of initial KRT-232 dose. Patients receiving hydroxyurea during the screening period may continue hydroxyurea up to and including Study Day -1 (i.e., the day before therapy with KRT-232 is started). Patients being treated with ruxolitinib (or other JAK inhibitor) should be tapered and discontinued from ruxolitinib therapy prior to starting KRT-232 as per the tapering guidelines. Patients who are tapering ruxolitinib during the screening period may continue lowdose ruxolitinib (5 mg QD or 5 mg twice daily [BID]) until Study Day -1. Aspirin is permitted per treatment guidelines for PV unless medically contraindicated. 9. Absolute neutrophil count <1.5 × 109/L prior to dosing on Cycle 1 Day 1 10. Platelet count <=150 × 109/L prior to dosing on Cycle 1 Day 1 11. Splenic radiation within 3 months prior to first dose of KRT-232 12. Women who are pregnant or breastfeeding 13. History of major organ transplant 14. Uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to, acute hepatitis A; known history of human immunodeficiency virus (HIV)- positive; clinically significant cardiac disease (New York Heart Association Class III or IV); symptomatic congestive heart failure; unstable angina pectoris; ventricular arrhythmia; or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with study requirements. Evaluation of intercurrent illness and infections should be performed per institutional practice and local guidelines. 15. Subjects with clinically significant bacterial, fungal, parasitic, or viral infection that requires therapy. Subjects with acute bacterial infections requiring antibiotic use should delay screening/enrollment until the course of antibiotic therapy has been completed. 16. Part B only: Patients with TB infection. Patients will be screened using a TB skin test and/or interferon-gamma release assay. 17. Other malignancy within the last 3 years, other than curatively treated basal cell or squamous cell skin cancer, carcinoma in situ of the cervix, organconfined or treated nonmetastatic prostate cancer with normal prostatespecific antigen, in situ breast carcinoma after complete surgical resection, or superficial transitional cell bladder carcinoma. 18. Grade 2 or higher QTc prolongation (>480 milliseconds, per NCI CTCAE criteria, version 5.0)

Calendar

(Last Update: 07/06/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
28/12/2018	05/03/2019	01/04/2019	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
02/04/2020	Not aported	Not aported	23/07/2020	11/02/2022

Sponsor

Kartos Therapeutics, Inc. Estados Unidos

275 Shoreline Drive 94065 Redwood City

Contact Person

Kartos Therapeutics, Inc. - Medical Director

tjahn@kartosthera.com

Monetary support: Kartos Therapeutics, Inc.|

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Ctra. Canyet, s/n Edificio General - 1a planta / Módulos urgencias - 1a planta 08916 Badalona

ceic.germanstrias@gencat.cat

934978956

Sites

Closed (20/05/2020)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Closed (27/08/2020)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Hematología

Closed (14/05/2020)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Oncohematología

Closed (28/05/2020)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematología

Closed (26/05/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Hematología

Closed (17/03/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRÍN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Hematología

Closed (16/03/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematologia

Closed (22/03/2022)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Hematología

Medication

KRT-232
Comprimido

-

Active Principles: -|

Experimental

KRT-232
Comprimido

-

Active Principles: -|

Experimental

Jakavi
Comprimido

ATC code: L01XE18 - RUXOLITINIB
Active Principles: RUXOLITINIB|

Comparator

Has results