

Parametar	Studija	ENVELOPE [M19-753]	Transform-1 [M16-191]	Transform-2 [M20-178]
EudraCT		2020-002597-27	2020-000557-27	2020-000097-15
Glavni ispitivač		Dr. Alen Ostojić	Dr. Pavle Rončević	Dr. Alen Ostojić
Ustanova	KBC Zagreb, Zavod za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti			
Kontakt		aostojic@kbc-zagreb.hr	kronac@gmail.com	aostojic@kbc-zagreb.hr
Faza		I	III	III
Ispitivani lijek		Navitoklaks (NCLX) kao monoterapija	NCLX + ruxolitinib (RUXO) vs. RUXO	NCLX+RUXO vs. BAT
Indikacija		MF, PV, ET i CMMoL	PMF, post-PV-MF i post-ET-MF	
Linija terapije		1. ili 2. linija terapije	1.linija terapije	2. linija terapije
Uključni kriteriji				
Dob	≥ 18 godina			
ECOG	≤ 2			
Uvjeti za početak terapije	Pacijent ima indikaciju za početak terapije i: <ul style="list-style-type: none"> Prva linija terapije nije uspjela ili Nepodnošljivost barem jedne linije terapije ili Odbija standardnu terapiju 			
Transformacija bolesti	Bez znakova leukemijske transformacije (>10% blasta u KS ili PK)			
KKS (bez aplikacije faktora rasta, trombopoetinskih mimetika ili transfuzije trombocita barem 14 dana prije prve doze lijeka)				
	Trombociti ≥ 150 x10 ⁹ /L ANC ≥ 1 x10 ⁹ /L		Trombociti ≥ 100 x10 ⁹ /L ANC ≥ 1 x10 ⁹ /L	
Renalna funkcija	klirens kreatinina (CG formula ili 24h urin): ≥30 ml/min			
Hepatalna funkcija	AST i ALT ≤ 1.5 x ULN Bilirubin ≤ 1.5 x ULN (ne odnosi se na bolesnike s Glibertovim sindromom)			
Koagulacija	PV i APTV ≤ 1.5 ULN			
Druge maligne bolesti	Bez drugih novotvorina osim MPN-a i: <ul style="list-style-type: none"> Adekvatno liječen <i>in situ</i> karcinom vrata maternice Adekvatno liječen bazocelularni karcinom ili lokalizirani skvamozni karcinom kože Asimptomatski karcinom prostate bez poznate metastatske bolesti i bez potrebe za liječenjem +T2: Adekvatno liječen <i>in situ</i> karcinom jednjaka ili probavne sluznice 			

Parametar	Studija	ENVELOPE [M19-753]	Transform-1 [M16-191]	Transform-2 [M20-178]
Prethodna terapija		Pacijent nije prethodno bio na terapiji: <ul style="list-style-type: none"> BH3 mimetici 	Pacijent nije prethodno bio na terapiji: <ul style="list-style-type: none"> BH3 mimetici, BET-inhibitori, prethodno >1 JAK2-inhibitor ili allo-TKMS +T2: Bilo koji JAK2 inhibitor 	
Druge studije i allo-HSCT		Ne smije biti uključen u drugu intervencijsku studiju	Nije podoban za allo-HSCT u vrijeme uključanja u studiju radi dobi, komorbiditeta, ili nije podoban za nesrodnu ili nepodudarnu allo-TKMS	
COVID-19		<ul style="list-style-type: none"> Bez poznate aktivne COVID19 infekcije (bez simptoma/znakova bolesti ili susreta sa osobom s potvrđenom COVID-19 infekcijom 14 dana prije probira U slučaju navedenog moguće je ponoviti probir 		
DIPSS+			Intermedijarni-2 ili visoki rizik	
Prethodna terapija s RUXO	Da		NE, niti jedan JAK2 inhibitor	Pacijent je trenutno na terapiji s RUXO ili je prethodno bio uz zadovoljavanje jednog od slijedećih kriterija (dodatno mora postojati splenomegalija i opterećenje simptomima): <ol style="list-style-type: none"> Na terapiji s RUXO ≥ 24 tjedna što je prekinuto radi ne postizanja odgovora redukcije splenomegalije (refraktan), ili ne postizanja odgovora redukcijom splenomegalije ili kontrole simptoma nakon prethodnog odgovora (relaps), ili je i dalje na lijeku unatoč refraktornosti/relapsu Na terapiji s RUXO < 24 tjedna sa dokumentiranom progresijom bolesti tijekom terapije definiranom jednim od slijedećeg: <ol style="list-style-type: none"> Pojava novonastale splenomegalije palpabilne barem 5 cm kod bolesnika bez dokaza splenomegalije prije početka liječenja s RUXO Povećanje od >100% palpabilne splenomegalije u slučaju splenomegalije 5

Parametar	Studija	ENVELOPE [M19-753]	Transform-1 [M16-191]	Transform-2 [M20-178]
				<p>do 10 cm prije početka terapije s RUXO</p> <p>c. Povećanje od >50% palpabilne splenomegalije u slučaju splenomegalije >10 cm prije početka terapije s RUXO</p> <p>d. Povećanje volimena slezene $\geq 25\%$ (MR ili CT) kod bolesnika koji su imali procijenjeni volumen slezene prije početka terapije s RUXO</p> <p>3. Prethodna terapija s RUXO u trajanju ≥ 28 dana s intolerancijom definiranom kao nova potreba za transfuzijom eritrocita (barem 2 doze/mjesečno 2 mjeseca) tijekom ukupne dnevne doze RUXO ≥ 30 mg, ali bez mogućnosti daljnje redukcije doze radi gubitka odgovora</p>
Slezena			<ul style="list-style-type: none"> • Palpabilna splenomegalija ≥ 5 cm ili volumen slezene ≥ 450 cm³ (MR ili CT) • Nije zračena slezena unatrag 6 mjeseci prije probira • Nije splenektomiran 	