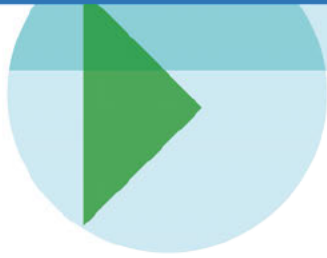


# Resumen del protocolo

del ensayo clínico



*El protocolo de un estudio clínico es un documento que explica por qué y cómo se llevará a cabo un estudio.*

## ***Ivosidenib (IVO) en monoterapia y azacitidina (AZA) en monoterapia en pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS) no tratados previamente con agentes hipometilantes (HMA) y con una mutación de la IDH1***

**Título científico completo:** Estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, no comparativo de dos brazos de tratamiento, ivosidenib (IVO) en monoterapia y azacitidina (AZA) en monoterapia en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (MDS) no tratados previamente con agentes hipometilantes (HMA) y con una mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) (PyramIDH study) (2023-510155-37-00)

### **1 ¿Por qué es necesario este estudio?**

Este estudio se realiza para probar un fármaco llamado ivosidenib en adultos con síndromes mielodisplásicos (myelodysplastic syndromes, MDS) que nunca han sido tratados con una clase de fármacos denominados agentes hipometilantes (hypomethylating agent, HMA) y que son portadores de una mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1). Los MDS son un grupo de trastornos en los que la médula ósea (el tejido esponjoso del interior de los huesos) no produce suficientes células sanguíneas o plaquetas sanas. Los MDS provocan un recuento bajo de células sanguíneas que puede aumentar el riesgo de infecciones, transfusiones de sangre y progresión a leucemia mielógena aguda (LMA). La LMA es un cáncer de los glóbulos blancos que posee una gran actividad.

En varios tipos de cánceres, las células cancerosas presentan una forma anómala de una proteína llamada IDH1 debido a unos cambios que se denominan "mutaciones". Cuando la IDH1 está presente de forma anómala, produce demasiado 2-hidroxiglutarato (2-HG). Esto altera el funcionamiento normal de las células y puede hacer que se conviertan en células cancerosas.

Los participantes recibirán tratamiento con ivosidenib o azacitidina. La azacitidina pertenece a los HMA, que es el tratamiento habitual para los MDS. El ivosidenib es un fármaco que bloquea la actividad de las proteínas IDH1 anómalas y, por tanto, puede reducir los niveles de 2-HG de las células cancerosas hasta niveles normales.

### **2 ¿Qué buscamos principalmente?**

#### **¿Cuál es el objetivo principal del estudio?**

El objetivo principal de este estudio es evaluar si el ivosidenib es eficaz en los participantes con MDS que nunca han recibido tratamiento con HMA y que son portadores de una mutación en la IDH1.

#### **¿Cuáles son los criterios de valoración principales del estudio?**

Un criterio de valoración de un estudio es el criterio que se utiliza para decidir si se ha alcanzado o no el objetivo del estudio. El criterio de valoración principal de este estudio es ver si se produce una disminución o desaparición de los signos y los síntomas de MDS (remisión completa) o si desaparecen algunos signos y síntomas (pero no todos) del cáncer (remisión parcial) después de **CCI**. El médico evalúa los signos y los síntomas de MDS mediante los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de 2006 (criterios de respuesta para los MDS).

### **3 ¿Qué hay de los demás objetivos del estudio?**

#### **¿Cuáles son los otros objetivos de este estudio?**

Los otros objetivos de este estudio son seguir investigando la eficacia y la seguridad del ivosidenib.

#### **¿Cuáles son los demás criterios de valoración del estudio?**

Los demás criterios de valoración del estudio son:

- Duración desde la remisión hasta la reaparición del cáncer o la muerte
- Tiempo transcurrido desde la asignación del fármaco hasta la fecha de la primera remisión

- Número de participantes sin transfusiones de sangre a lo largo de 56 días consecutivos durante el tratamiento
- Número de participantes cuya enfermedad progresa a LMA
- Número de participantes que pueden recibir un trasplante de médula ósea
- Número de acontecimientos médicos, mediciones analíticas, constantes vitales (como la frecuencia cardíaca) y otras observaciones relacionadas con la seguridad

- Ivosidenib: 2 comprimidos de 250 mg una vez al día, todos los días durante unos periodos denominados “ciclos”. Cada ciclo será de 28 días.
- Azacitidina: 1 inyección (75 mg/m<sup>2</sup>) bajo la piel o en una vena todos los días durante 7 días de cada ciclo de 28 días.

Estos ciclos de 28 días se repiten mientras el cáncer no progrese y si el participante no tiene efectos secundarios demasiado graves. El tratamiento se puede interrumpir si el participante pasa a someterse a un trasplante de células madre, en caso de embarazo o si decide interrumpir el tratamiento.

Los participantes visitan a los médicos con regularidad. Durante las visitas, los médicos recogen información sobre la salud de los participantes. Con el fin de vigilar estrechamente la eficacia y la seguridad del tratamiento del estudio, se obtendrán muestras de sangre en la mayoría de las visitas a la clínica. Se recogerá una muestra de médula ósea en algunas visitas. Se realizarán electrocardiogramas (ECG: pruebas que registran la actividad eléctrica del corazón) o ecocardiogramas (ECO: pruebas para tomar imágenes del corazón), además de proporcionar la atención médica habitual.

## 4 ¿Quién participará en el estudio?

En total, se espera que intervengan 48 participantes en el estudio.

Para intervenir, los participantes deben:

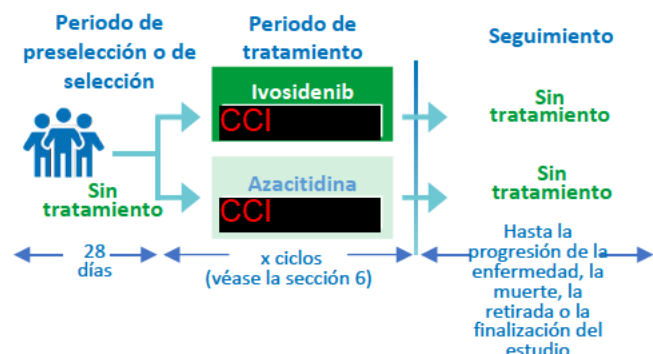
- Tener al menos 18 años de edad.
- Tener MDS con mutación en la IDH1 y no haber recibido tratamiento con HMA.
- Tener un funcionamiento renal, hepático y cardíaco adecuado.

## 5 ¿Cómo se llevará a cabo el estudio?

Este estudio se llama estudio “abierto”. Esto significa que tanto los participantes como los médicos investigadores saben qué tratamiento se administra.

Este estudio se llama estudio “aleatorizado”. Esto significa que se asigna a los participantes al azar a 1 de los 2 grupos de tratamiento. CCI

En la imagen siguiente se muestra el diseño del estudio:



## 6 ¿Cuáles son los tratamientos y las pruebas utilizadas en el estudio?

Los participantes recibirán uno de los medicamentos siguientes:

## 7 ¿Cuáles son los posibles riesgos y beneficios?

El MDS puede mejorar o no con el fármaco del estudio. Dado que existen muchas probabilidades de que los participantes con MDS portadores de la mutación IDH1 progresen a LMA, el tratamiento con ivosidenib podría beneficiar a estos participantes, ya que no existe ningún fármaco específico para tratar esta enfermedad.

Al igual que todos los fármacos, el fármaco del estudio puede causar algunos acontecimientos no deseados, denominados efectos secundarios. Se tomarán todas las precauciones necesarias para evitar efectos secundarios y tratarlos si se producen.

Al igual que cualquier otro medicamento, los fármacos del estudio pueden provocar reacciones alérgicas. Se sabe que existen tres riesgos con el uso de ivosidenib en cánceres de la sangre: cambios en la actividad eléctrica del corazón, una cantidad anómala de proteínas inmunitarias (citocinas) en la sangre que puede ser potencialmente mortal y elevación del número de glóbulos blancos. Los riesgos se consideran bajos y controlables según los datos de seguridad disponibles sobre el ivosidenib.

Los riesgos identificados asociados a la azacitidina son controlables e incluyen: recuento bajo de células sanguíneas, lesiones renales y hepáticas, síndrome de lisis tumoral (enfermedad que se produce cuando

mueren muchas células cancerosas; esto provoca cambios en la sangre que pueden causar daños en los órganos) y efectos perjudiciales para el feto.

Los riesgos relacionados con los procedimientos del estudio son controlables, e incluyen los riesgos relacionados con los métodos anticonceptivos, la recogida de muestras de médula ósea (aspirado) y las extracciones de sangre.

Los datos de seguridad y eficacia disponibles indican una relación beneficio/riesgo favorable para el uso de ivosidenib en los participantes con MDS.