

Il protocollo di uno studio clinico è un documento che spiega perché e come viene condotto uno studio.

Ivosidenib (IVO) in monoterapia e azacitidina (AZA) in monoterapia in pazienti con sindromi mielodisplastiche (MDS) non trattati precedentemente con agenti ipometilanti (HMA) e con una mutazione dell'IDH1

Titolo scientifico completo: Studio di Fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato, non comparativo, a due bracci, in monoterapia con ivosidenib (IVO) e in monoterapia con azacitidina (AZA) in pazienti adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) non trattati precedentemente con agenti ipometilanti (HMA) e con una mutazione dell'isocitrato deidrogenasi-1 (IDH1) (studio PyramIDH) (2023-510155-37-00)

1 Perché viene condotto questo studio?

Questo studio è condotto per valutare un farmaco chiamato ivosidenib negli adulti affetti da sindromi mielodisplastiche (myelodysplastic syndromes, MDS) mai trattati con una classe di farmaci chiamati agenti ipometilanti (hypomethylating agent, HMA) e portatori di una mutazione dell'isocitrato deidrogenasi-1 (IDH1). Le MDS raggruppano disturbi in cui il midollo osseo (il tessuto spugnoso che si trova all'interno delle ossa) non produce abbastanza cellule del sangue o piastrine sane. Le MDS conducono a una bassa conta delle cellule del sangue; ciò può far aumentare il rischio di infezioni, la necessità di trasfusioni di sangue e la progressione verso la leucemia mieloide acuta (LMA). La LMA è una forma aggressiva di tumore che interessa i globuli bianchi.

In diversi tipi di tumore, a causa di alterazioni chiamate mutazioni, nelle cellule tumorali è presente una forma anomala di una proteina chiamata IDH1. Quando l'IDH1 è presente in forma anomala, produce una quantità eccessiva di 2-idrossiglutarato (2-HG). Ciò compromette il normale funzionamento delle cellule e può far sì che le cellule diventino cellule tumorali.

I partecipanti saranno trattati con ivosidenib o azacitidina. L'azacitidina appartiene agli HMA, che rappresentano il trattamento standard per le MDS. Ivosidenib è un farmaco che blocca l'attività delle proteine IDH1 anomale; pertanto, può ridurre i livelli di 2-HG nelle cellule tumorali a livelli normali.

2 Cosa stiamo cercando principalmente?

Qual è l'obiettivo principale dello studio?

L'obiettivo principale di questo studio è valutare se ivosidenib sia efficace nei partecipanti con MDS mai trattati con HMA e portatori di una mutazione dell'IDH1.

Qual è l'endpoint principale dello studio?

Un endpoint dello studio è costituito dai criteri utilizzati per decidere se un obiettivo dello studio sia stato raggiunto o meno. L'endpoint principale di questo studio è verificare se vi sia una diminuzione o scomparsa dei segni e sintomi delle MDS (remissione completa) o se solo alcuni segni e sintomi del tumore scompaiono (remissione parziale) dopo CCI. Il medico valuta i segni e i sintomi delle MDS utilizzando i criteri dell'International Working Group 2006 (Gruppo di lavoro internazionale 2006 - Criteri di risposta per le MDS).

3 E per quanto riguarda gli altri obiettivi dello studio?

Quali sono gli altri obiettivi di questo studio?

Gli altri obiettivi di questo studio consistono nel valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di ivosidenib.

Quali sono gli altri endpoint dello studio?

Gli altri endpoint dello studio sono:

- Durata dalla remissione fino al ritorno del tumore o al decesso.
- Tempo dall'assegnazione del farmaco alla data della prima remissione.
- Numero di partecipanti che non hanno dovuto sottoporsi a trasfusioni di sangue per 56 giorni consecutivi durante il trattamento.

- Numero di partecipanti la cui malattia progredisce a LMA.
- Numero di partecipanti che possono ricevere un trapianto di midollo osseo.
- Numero di eventi medici, misurazioni di laboratorio, segni vitali (come la frequenza cardiaca) e altre osservazioni relative alla sicurezza.

4 Chi partecipa allo studio?

Lo studio prevede complessivamente 48 partecipanti.

Per partecipare, i soggetti devono:

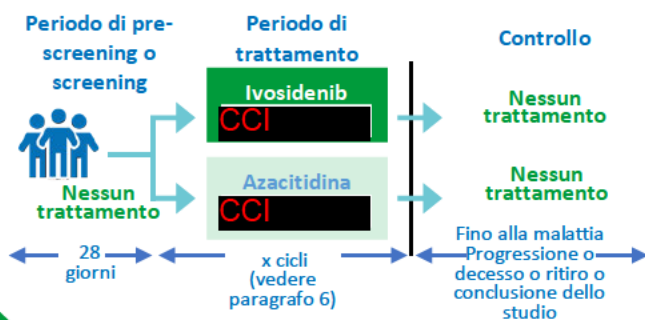
- Avere almeno 18 anni.
- Presentare una MDS con mutazione dell'IDH1 e non aver ricevuto un trattamento con HMA.
- Avere una funzionalità renale, epatica e cardiaca adeguata.

5 Come viene condotto lo studio?

Lo studio è detto "in aperto" poiché sia i partecipanti sia i medici della ricerca sanno quale trattamento viene assunto.

Lo studio è detto "randomizzato" poiché i partecipanti sono assegnati casualmente a 1 di 2 gruppi di trattamento. CCI

Il disegno dello studio è mostrato nello schema sotto:



6 Quali sono i trattamenti e gli esami utilizzati nello studio?

I partecipanti ricevono:

- Ivosidenib: 2 compresse da 250 mg una volta al giorno, ogni giorno durante periodi chiamati "cicli". Ogni ciclo avrà una durata di 28 giorni.
- Azacitidina: 1 iniezione (75 mg/m²) sotto la pelle o direttamente in vena ogni giorno per 7 giorni di ciascun ciclo di 28 giorni.

Questi cicli di 28 giorni sono ripetuti finché il tumore non progredisce e se il/la partecipante non manifesta effetti collaterali troppo gravi. Il trattamento può essere

interrotto se il/la partecipante procede al trapianto di cellule staminali, avvia una gravidanza o decide di interrompere il trattamento.

I partecipanti vedono regolarmente i medici. Durante le visite i medici raccolgono informazioni sulla loro salute. Al fine di monitorare attentamente l'efficacia e la sicurezza del trattamento dello studio, in occasione della maggior parte delle visite in clinica saranno prelevati campioni di sangue. Durante alcune visite sarà prelevato un campione di midollo osseo. Elettrocardiogrammi (ECG: esami che registrano l'attività elettrica del cuore) o ecocardiogrammi (Eco: esami per acquisire immagini del cuore) saranno eseguiti in aggiunta allo standard di cura.

7 Quali sono i possibili benefici e rischi?

L'MDS potrebbe o meno migliorare con il farmaco dello studio. Dal momento che vi sono elevate possibilità che i partecipanti con MDS portatori della mutazione dell'IDH1 progrediscono verso la LMA, il trattamento con ivosidenib potrebbe apportare benefici a questi partecipanti poiché non esiste alcun farmaco mirato specifico per questa patologia.

Come per tutti i farmaci, il farmaco dello studio può causare alcuni eventi indesiderati, chiamati effetti collaterali. Sarà compiuto ogni sforzo per evitare e trattare gli effetti collaterali, qualora si verificassero.

Come qualsiasi farmaco, ivosidenib può causare reazioni allergiche. È noto che vi sono tre rischi causati dall'assunzione di ivosidenib nell'ambito dei tumori del sangue: variazione dell'attività elettrica del cuore; quantità anomala di proteine immunitarie (citochine) nel sangue che può essere potenzialmente letale e aumento della conta dei globuli bianchi. I rischi sono considerati bassi e gestibili in base ai dati sulla sicurezza disponibili per ivosidenib.

I rischi identificati associati all'azacitidina sono gestibili e includono: bassa conta delle cellule del sangue; danno renale ed epatico; sindrome da lisi tumorale (una condizione che si verifica quando molte cellule tumorali muoiono; ciò causa alterazioni nel sangue che possono causare danni agli organi) ed effetti nocivi sul nascituro.

I rischi correlati alle procedure dello studio sono gestibili e includono i rischi correlati ai metodi contraccettivi, al prelievo di campioni di midollo osseo (agoaspirato) e al prelievo di sangue.

I dati disponibili sulla sicurezza ed efficacia supportano un rapporto benefici/rischi favorevole per l'assunzione di ivosidenib nei partecipanti con MDS.