

Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia di un farmaco sperimentale orale, AG-120, in pazienti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con una mutazione IDH1

Titolo scientifico completo: Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di AG-120 in soggetti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con mutazione IDH1 precedentemente trattati

Ringraziamo tutti i partecipanti che hanno partecipato allo studio. I partecipanti agli studi clinici sono molto importanti per consentire i progressi nella scienza, a beneficio dei pazienti.

Questo documento è una sintesi dello studio. È stato redatto per un pubblico generale.

I ricercatori necessitano di svolgere molti studi per decidere quali farmaci agiscono meglio e sono i più sicuri per i pazienti. Per far progredire la scienza medica, in tutto il mondo vengono condotti studi che coinvolgono pazienti. Questa sintesi mostra solo i risultati di questo studio. Altri studi, volti a valutare lo stesso farmaco, potrebbero ottenere risultati diversi. Il Suo attuale trattamento non deve essere modificato in base ai risultati di questo singolo studio. In caso di domande su questo studio, si rivolga al Suo medico.

Area terapeutica:
Tumori

Malattia:
Colangiocarcinoma

Fase dello studio:
Fase 3

16 dicembre 2022
Versione finale

In questo riepilogo:

1. Perché è stato condotto questo studio?
2. Quando e dove si è svolto questo studio?
3. Chi ha partecipato allo studio?
4. Quali trattamenti hanno ricevuto i partecipanti?
5. Come è stato condotto lo studio?
6. Quali sono stati gli effetti collaterali?
7. Quali sono stati i risultati dello studio?
8. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?
9. Sono previsti ulteriori studi?
10. Ulteriori informazioni

Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia di un farmaco sperimentale orale, AG-120, in pazienti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con una mutazione IDH1

1 Perché è stato condotto questo studio?

Lo studio è stato condotto per verificare se ivosidenib (chiamato anche AG-120 o TIBSOVO) è un trattamento efficace nei pazienti con un tipo di tumore grave del dotto biliare.

Il tumore del dotto biliare (colangiocarcinoma) è una malattia grave e rara con poche opzioni terapeutiche efficaci. Alcune cellule tumorali presentano alterazioni chiamate mutazioni nei loro geni IDH1 (isocitrato deidrogenasi 1). I geni trasportano istruzioni che indicano alle cellule come costruire le proteine. Le cellule con alterazioni nei geni IDH1 producono proteine IDH1 anomale. Le proteine anomale producono una sostanza chimica che fa sì che le cellule tumorali crescano e si diffondano in tutto l'organismo. Le proteine IDH1 anomale si trovano in molti tipi diversi di tumore.

Ivosidenib è un farmaco che blocca l'attività delle proteine IDH1 anomale. È già stato approvato negli Stati Uniti per il trattamento di persone affette da leucemia mieloide acuta, un tipo di tumore del sangue e del midollo osseo.

L'obiettivo principale di questo studio di fase 3 era valutare come agisce ivosidenib rispetto al placebo in pazienti affetti da tumore grave del dotto biliare con alterazioni nel gene IDH1. Un placebo ha lo stesso aspetto di ivosidenib ma non contiene alcun farmaco.

2 Quando e dove si è svolto questo studio?

Quando si è svolto lo studio?

- Lo studio è iniziato a febbraio 2017.
- Lo studio è terminato a maggio 2021.

Dove si è svolto lo studio?

Lo studio è stato condotto nei seguenti Paesi:

Paese	Numero di partecipanti
Stati Uniti	125
Spagna	27
Corea del Sud	12
Regno Unito	11
Italia	6
Francia	6

3 Chi ha partecipato allo studio?

Quali partecipanti sono stati inclusi nello studio?

I partecipanti allo studio dovevano:

- Avere almeno 18 anni
- Avere una diagnosi di tumore grave del dotto biliare che non poteva essere trattato chirurgicamente
- Presentare cellule tumorali con alterazioni nel gene IDH1
- Avere assunto in precedenza 1-2 diversi farmaci antitumorali che non avevano funzionato

Quanti partecipanti hanno partecipato allo studio?

Un totale di 187 partecipanti, 119 donne e 68 uomini, ha partecipato allo studio.

Quanti anni avevano i partecipanti?

Il partecipante più giovane aveva 33 anni. Il più anziano aveva 83 anni. L'età media era di 61 anni.

4 Quali trattamenti hanno ricevuto i partecipanti?

Il farmaco dello studio era ivosidenib. Non tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto il farmaco. Alcuni hanno ricevuto un placebo, che ha lo stesso aspetto del farmaco dello studio ma non contiene alcun farmaco.

Ogni giorno, i partecipanti hanno ricevuto

- compresse di ivosidenib assunte per bocca a una dose totale di 500 milligrammi, oppure
- compresse di placebo assunte per bocca.

Ogni partecipante ha inoltre continuato a ricevere le sue cure mediche abituali per il tumore del dotto biliare.

I partecipanti hanno assunto ivosidenib o il placebo ogni giorno per la durata stabilita dei periodi chiamati "cicli". Ogni ciclo ha avuto una durata di 28 giorni. Questi cicli sono proseguiti uno dopo l'altro, a condizione che:

- il tumore non peggiorasse e
- il partecipante non manifestasse effetti collaterali troppo gravi.

Il partecipante poteva decidere di interrompere il trattamento in qualsiasi momento.

Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia di un farmaco sperimentale orale, AG-120, in pazienti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con una mutazione IDH1

5 Come è stato condotto lo studio?

Lo studio è chiamato studio "randomizzato". Ciò significa che un programma informatico ha inserito i partecipanti in uno dei due gruppi in modo casuale (2 possibilità su 3 di essere nel gruppo con ivosidenib e 1 possibilità su 3 di essere nel gruppo con il placebo).

In questo studio:

- 126 partecipanti sono stati inseriti nel gruppo con ivosidenib.
- 61 partecipanti sono stati inseriti nel gruppo con il placebo.
- 3 partecipanti del gruppo con ivosidenib e 2 partecipanti del gruppo con il placebo hanno interrotto lo studio prima di ricevere il trattamento.

Dopo l'inizio del trattamento, a 43 partecipanti del gruppo con il placebo è stato consentito di entrare nel gruppo che assumeva ivosidenib. Ciò è stato fatto per dare loro qualsiasi possibilità di trarre beneficio dal farmaco dal momento che il loro tumore era peggiorato. Questo è chiamato "crossover". Poiché i partecipanti al crossover avevano assunto il placebo prima di iniziare ad assumere ivosidenib, vengono contati sia nel gruppo con il placebo che in quello con ivosidenib. Entro la fine dello studio, un totale di:

- 166 partecipanti aveva assunto ivosidenib e
- 59 partecipanti aveva assunto il placebo.

Lo studio è chiamato studio "in doppio cieco". Ciò significa che né i partecipanti né i medici della ricerca sapevano quale trattamento fosse stato assunto. Ciò al fine di evitare qualsiasi influenza sui risultati. Per i 43 partecipanti al crossover (e non per gli altri), lo studio era "in aperto" perché sia i partecipanti sia i medici della ricerca sapevano che erano stati trasferiti al gruppo con ivosidenib.

I partecipanti che hanno ricevuto ivosidenib hanno continuato il trattamento per una media di 6 mesi e i partecipanti che hanno ricevuto il placebo hanno continuato il trattamento per una media di 2 mesi. Mentre i partecipanti ricevevano i loro trattamenti, si recavano regolarmente dai medici. Durante le visite, i medici hanno raccolto informazioni sulla salute dei partecipanti.

6 Quali sono stati gli effetti collaterali?

Come tutti i trattamenti, ivosidenib può causare effetti collaterali, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti collaterali sono eventi medici indesiderati che i medici ritengono possano essere causati dai trattamenti dello studio.

La tabella seguente mostra il numero di partecipanti che hanno manifestato effetti collaterali. I risultati potrebbero essere presentati in modo diverso in altri documenti correlati allo studio.

	Gruppo di trattamento con ivosidenib (su 166 partecipanti)	Gruppo con il placebo (su 59 partecipanti)
Partecipanti che hanno manifestato uno o più effetti collaterali	104 (62,7%)	23 (39,0%)
Partecipanti che hanno manifestato uno o più effetti collaterali seri*	3 (1,8%)	0
Partecipanti che hanno interrotto il trattamento a causa di uno o più effetti collaterali	2 (1,2%)	0









*Vedere la definizione di effetti collaterali seri di seguito

Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia di un farmaco sperimentale orale, AG-120, in pazienti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con una mutazione IDH1

Qual è stato il tipo di effetti collaterali?

La tabella seguente mostra gli effetti collaterali più comuni segnalati nello studio (in almeno il 10% dei partecipanti in un gruppo).

	Gruppo di trattamento con ivosidenib (su 166 partecipanti)	Gruppo con il placebo (su 59 partecipanti)
Diarrea	35  (21,1%)	5  (8,5%)
Sensazione di malessere	34  (20,5%)	9  (15,3%)
Vomito	14  (8,4%)	7  (11,9%)
Stanchezza	28  (16,9%)	4  (6,8%)









 = partecipanti


Quali sono stati gli effetti collaterali seri?

Un effetto collaterale è considerato serio quando:

- il partecipante necessita di ricovero in ospedale,
- la vita del partecipante è in pericolo,
- causa danni duraturi o decesso, oppure
- è clinicamente importante secondo il parere del medico.

In questo studio, 3 dei 166 partecipanti che hanno ricevuto il farmaco dello studio hanno manifestato 4 effetti collaterali seri (eventi medici indesiderati seri ritenuti causati dai trattamenti dello studio). Tutti gli effetti collaterali gravi sono descritti nella tabella di seguito.

	Gruppo di trattamento con ivosidenib (su 166 partecipanti)	Gruppo con il placebo (su 59 partecipanti)
Ingiallimento della pelle e degli occhi (chiamato anche ittero) causato da problemi del fegato	1  (0,6%)	0 
Aumento del livello di bilirubina (iperbilirubinemia), un esame del sangue per il fegato	1  (0,6%)	0 
Attività elettrica anomala del cuore che influisce sul suo ritmo (QT prolungato)	1  (0,6%)	0 
Liquido intorno ai polmoni	1  (0,6%)	0 

 = partecipante/i

Nello studio, nessun partecipante è deceduto a causa di un evento indesiderato ritenuto causato dal trattamento con ivosidenib.

7

Quali sono stati i risultati dello studio?

Lo studio è stato completato come programmato.

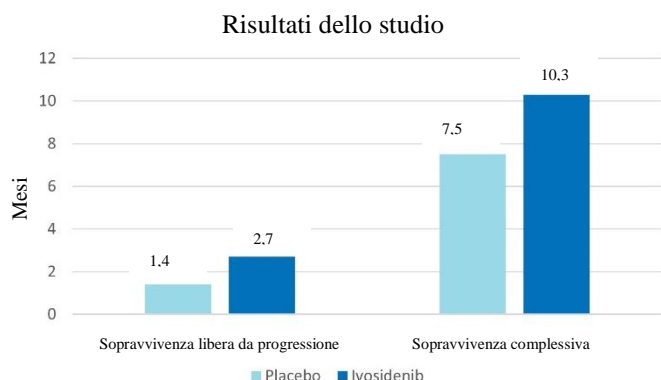
Questo documento presenta di seguito i risultati per l'obiettivo principale dello studio.

Per verificare se ivosidenib è risultato efficace, i ricercatori hanno misurato il tempo dall'inizio del trattamento fino al peggioramento del tumore. Questo è chiamato "sopravvivenza libera da progressione". Questo tempo medio era di 2,7 mesi per coloro che avevano ricevuto ivosidenib e di 1,4 mesi per coloro che avevano ricevuto il placebo. Ciò significa che in questo studio, il tempo dall'inizio del trattamento fino al peggioramento del tumore era più lungo con ivosidenib rispetto al placebo.

Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia di un farmaco sperimentale orale, AG-120, in pazienti con colangiocarcinoma non resecabile o metastatico con una mutazione IDH1

I ricercatori hanno inoltre misurato il tempo trascorso dall'inizio del trattamento fino al decesso del partecipante. Questo è chiamato "sopravvivenza complessiva". Il tempo medio era di 10,3 mesi per il gruppo con ivosidenib e di 7,5 mesi per il gruppo con il placebo. Anche se la sopravvivenza complessiva era più lunga nel gruppo con ivosidenib, questo risultato non era così marcato da non poter essere dovuto solo al caso.



Altri risultati sono disponibili nella sintesi dello studio scientifico all'indirizzo <https://clinicaltrials.servier.com>

8

In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?

Lo studio ha scoperto che la "sopravvivenza libera da progressione" era più lunga con ivosidenib rispetto al placebo in pazienti con tumore grave del dotto biliare precedentemente trattato con alterazioni nel gene IDH1. In generale, gli effetti collaterali causati da ivosidenib sono stati gestibili.

I risultati di questo studio saranno utilizzati per ottenere le approvazioni per l'uso di ivosidenib nel trattamento di pazienti con tumore grave del dotto biliare.

9

Sono previsti ulteriori studi?

Attualmente vi sono molti altri studi clinici su ivosidenib. Questi studi valutano se ivosidenib funziona in altri tipi di tumore con alterazioni nel gene IDH1. Questi includono la leucemia e un tipo di tumore cerebrale chiamato glioma. In futuro, prevediamo di testare ivosidenib anche per altre malattie.

10

Ulteriori informazioni

Quali sono i numeri identificativi dello studio?

- Codice del protocollo: AG120-C-005
- Numero EudraCT: 2015-005117-72
- Numero US NCT: NCT02989857

Chi ha condotto lo studio?

L'Institut de Recherches Internationales Servier (lo "sponsor") con sede a Suresnes, Francia, ha organizzato e finanziato la ricerca.

Come può contattare lo sponsor?

Ci contatti sul sito web Servier <https://servier.com/en/>

Dove può ottenere maggiori informazioni su questo studio?

Può trovare maggiori informazioni sullo studio su questi siti Web:

- <https://clinicaltrials.servier.com>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- <https://clinicaltrials.gov>

Informazioni generali sulle sperimentazioni cliniche sono disponibili su <https://clinicaltrials.servier.com/>

In conformità con le raccomandazioni del Piano nazionale francese sui tumori III (Misura 5.4), questo documento è stato presentato per revisione e indicazioni al Comitato dei pazienti per la ricerca clinica sui tumori de La Ligue Nationale contre le Cancer.