

Souhrn klinického hodnocení

Studie fáze 3 hodnotící přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem v porovnání s podáváním samotného azacitidinu pacientům ve věku ≥ 18 let s dosud neléčenou akutní myeloidní leukémií s mutací IDH1.

Úplný vědecký název: Multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3 přípravku AG-120 v kombinaci s azacitidinem u pacientů ≥ 18 let s dosud neléčenou akutní myeloidní leukémií s IDH1 mutací (studie AGILE).

Děkujeme všem účastníkům, kteří se na této studii podíleli. Účastníci klinické studie hrají velmi důležitou roli pro pokrok ve vědě a ve prospěch pacientů.

Tento dokument představuje shrnutí studie. Byl sepsán pro širokou veřejnost.

Výzkumní pracovníci musí provést mnoho studií, aby mohli rozhodnout, které léky fungují nejlépe a jsou pro pacienty nejbezpečnější. Aby mohlo dojít k pokroku v medicíně, po celém světě probíhá mnoho studií s účastí pacientů. Toto shrnutí představuje výsledky pouze z této jedné studie. Jiné studie, ve kterých se hodnotí stejný lék, mohou dojít k jiným závěrům. Na základě závěrů této jediné studie byste neměl/a měnit svou současnou léčbu. Máte-li jakékoli dotazy týkající se této studie, promluvte si se svým lékařem.

Terapeutická oblast:
Onkologie

Onemocnění:
Akutní myeloidní
leukémie

Fáze studie:
Fáze 3

16. 2. 2023

Konečná verze

Obsah tohoto shrnutí:

1. Proč se tato studie prováděla?
2. Kdy a kde se tato studie uskutečnila?
3. Kdo se studie zúčastnil?
4. Jaké přípravky byly účastníkům podávány?
5. Jak se tato studie prováděla?
6. Jaké byly nežádoucí účinky?
7. Jaké byly závěry studie?
8. Jak tato studie napomohla výzkumu?
9. Plánují se další studie?
10. Další informace

Souhrn klinického hodnocení

Studie fáze 3 hodnotící přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem v porovnání s podáváním samotného azacitidinu pacientům ve věku ≥ 18 let s dosud neléčenou akutní myeloidní leukémií s mutací IDH1

1 Proč se tato studie prováděla?

Studie byla provedena, abychom zjistili, zda je přípravek AG-120 (hodnocený přípravek) účinnou léčbou, v kombinaci s jiným lékem používaným k léčbě pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML).

AML je typ nádorového onemocnění krve a kostní dřeně. Některé nádorové buňky se vyznačují změnami nazývanými mutace v genech IDH1 (izocitrátdehydrogenáza 1). Geny jsou nositeli pokynů, které naše buňky informují o tom, jak tvořit bílkoviny. Buňky se změnami genů IDH1 tvoří abnormální bílkoviny IDH1. Abnormální bílkoviny vytvářejí chemickou látku, která způsobuje růst a šíření nádorových buněk po celém těle. Abnormální bílkoviny IDH1 se nacházejí u mnoha různých typů nádorových onemocnění.

Přípravek AG-120 (také označovaný jako ivosidenib nebo TIBSOVO) je lék, který blokuje aktivitu abnormálních bílkovin IDH1. Ve Spojených státech byl již schválen k léčbě osob s AML a osob s rakovinou žlučovýchodů.

V této studii byl přípravek AG-120 kombinován s lékem zvaným azacitidin, který blokuje růst nádorových buněk. Azacitidin byl již schválen v několika zemích. Doporučuje se pacientům s AML, kteří nemohou podstupovat silnou chemoterapii zvanou intenzivní chemoterapie.

Hlavním cílem této studie bylo otestovat, jak přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem účinkoval ve srovnání s placebem v kombinaci s azacitidinem u pacientů, kteří mají AML se změnami genu IDH1. Placebo vypadá jako přípravek AG-120, ale neobsahuje žádný skutečný lék.

2 Kdy a kde se tato studie uskutečnila?

Kdy se tato studie uskutečnila?

- Tato studie byla zahájena v březnu 2018.
- Nábor účastníků je nyní dokončen.
- Studie stále probíhá. Konec studie nastane, jakmile poslední účastník z jakéhokoli důvodu ukončí účast ve studii.

Toto shrnutí obsahuje pouze informace shromážděné do 18. března 2021.

Kde se tato studie uskutečnila?

Studie probíhala v následujících zemích:

Země	Počet účastníků
Francie	23
Španělsko	20
Čína	12
Německo	12
Tchaj-wan	11
Itálie	10
Polsko	9
Brazílie	8
Austrálie	6
Japonsko	6
Jižní Korea	5
Rusko	5
Izrael	4
Nizozemsko	4
Kanada	3
Rakousko	2
Spojené království	2
Spojené státy americké	2
Česká republika	1
Mexiko	1

3 Kdo se studie zúčastnil?

Jací účastníci byli do studie zařazeni?

Pro účast museli účastníci splnit tyto podmínky:

- věk nejméně 18 let,
- dosud neléčená AML,
- mít nádorové buňky se změnami genu IDH1,
- být příliš slabí na intenzivní chemoterapii.

Kolik účastníků se do studie zapojilo?

Studie se zúčastnilo celkem 146 účastníků: 66 žen a 80 mužů.

Souhrn klinického hodnocení

Studie fáze 3 hodnotící přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem v porovnání s podáváním samotného azacitidinu pacientům ve věku ≥ 18 let s dosud neléčenou akutní myeloidní leukémií s mutací IDH1

Kolik let bylo účastníkům?

Průměrný věk účastníků byl 75 let. Nejmladšímu účastníkovi bylo 45 let a nejstaršímu bylo 94 let.

4 Jaké přípravky byly účastníkům podávány?

Účastníci užívali léky v časových obdobích nazývaných „cykly“. Podstoupili jednu z následujících kombinovaných léčeb:

- AG-120 (hodnocený přípravek) + azacitidin: Účastníci užívali hodnocený přípravek jednou denně perorálně (ústí) v celkové dávce 500 miligramů po dobu 28 dnů během 28denních cyklů. Rovněž dostávali azacitidin do žíly nebo pod kůži po dobu 7 dnů během těchto stejných 28denních cyklů.
- Placebo + azacitidin: Placebo vypadá jako přípravek AG-120, ale neobsahuje žádný skutečný lék. Účastníci užívali placebo jednou denně perorálně (ústí) po dobu 28 dnů během 28denních cyklů. Rovněž dostávali azacitidin do žíly nebo pod kůži po dobu 7 dnů během těchto stejných 28 denních cyklů.

Tyto 28denní cykly se opakovaly, dokud nedošlo k progresi nádorového onemocnění a pokud se u účastníka nevyskytly příliš závažné nežádoucí účinky. Účastník se také mohl kdykoli rozhodnout léčbu ukončit.

5 Jak se tato studie prováděla?

Studie se označuje jako „randomizovaná“. To znamená, že účastníci byli náhodně zařazeni do jedné ze dvou léčebných skupin.

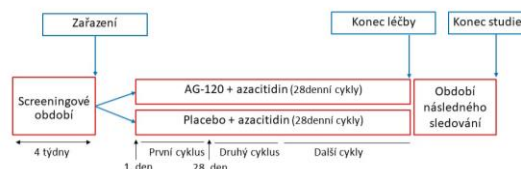
Ze 146 účastníků zařazených do studie:

- 71 účastníků užívalo přípravek AG-120 s azacitidinem,
- 73 účastníků užívalo placebo s azacitidinem,
- 2 účastníci zemřeli před podáním léčby.

Tato studie se nazývá „dvojitě zaslepená“.

To znamená, že ani účastníci, ani zkoušející lékaři nevěděli, která léčba byla účastníkům podána. Cílem bylo vyhnout se jakémukoli osobnímu ovlivnění výsledků.

Rozvržení studie je znázorněno na obrázku níže.



Účastníci zahájili první období označované jako screeningové období. Toto období umožnilo lékařům rozhodnout, zda by účastník mohl podstoupit hodnocenou léčbu.

Poté byli účastníci zařazeni do studie a pravidelně navštěvovali lékaře. Během těchto návštěv lékaři shromažďovali informace o zdravotním stavu účastníků.

Účastníci, kteří dostávali přípravek AG-120 s azacitidinem, pokračovali v léčbě v průměru 9 měsíců. Účastníci, kteří dostávali placebo s azacitidinem, pokračovali v léčbě v průměru 5 měsíců.

6 Jaké byly nežádoucí účinky?

Nežádoucí účinky jsou nechtěné zdravotní příhody, o nichž se lékaři domnívají, že mohou být způsobeny hodnocenou léčbou.

V tomto shrnutí popisujeme nežádoucí zdravotní příhody, u nichž se předpokládá, že byly způsobeny přípravkem AG-120 a azacitidinem v jedné skupině, a placebem a azacitidinem v druhé skupině. Výsledky mohou být v jiných dokumentech souvisejících se studií prezentovány odlišně.

V tabulce níže je uveden počet účastníků, kteří zaznamenali nežádoucí účinky.

Souhrn klinického hodnocení























Studie fáze 3 hodnotící přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem v porovnání s podáváním samotného azacitidinu pacientům ve věku ≥ 18 let s dosud neléčenou akutní myeloidní leukémií s mutací IDH1







	AG-120 s azacitidinem (ze 71 účastníků)	Placebo s azacitidinem (ze 73 účastníků)
Účastníci, kteří zaznamenali nežádoucí účinek (účinky)	42 (59 %)	36 (49 %)
Účastníci, kteří zaznamenali závažný* nežádoucí účinek (účinky)	16 (23 %)	9 (12 %)


*Níže viz definici závažných nežádoucích účinků

Jaké druhy nežádoucích účinků se vyskytly?

V tabulce níže jsou uvedeny nejčastější nežádoucí účinky hlášené ve studii (nejméně 5 % účastníků v každé skupině).

	AG-120 s azacitidinem (ze 71 účastníků)	Placebo s azacitidinem (ze 73 účastníků)
Nevolnost	17  (24 %)	12  (16 %)
Zvracení	14  (20 %)	8  (11 %)
Nedostatek bílých krvinek zvaných neutrofilů	10  (14 %)	4  (5 %)
Snížení počtu červených krvinek	7  (10 %)	5  (7 %)
Zácpa	6  (8 %)	4  (5 %)
Průjem	6  (8 %)	5  (7 %)
Horečka s nedostatkem bílých krvinek zvaných neutrofilů	6  (8 %)	5  (7 %)
Nedostatek krevních destiček, buněk, které pomáhají srážet krev	6  (8 %)	5  (7 %)
Snížená chuť k jídlu	6  (8 %)	2  (3 %)
Snížení počtu krevních destiček, buněk, které pomáhají srážet krev	4  (6 %)	2  (3 %)
Neobvyklá slabost	4  (6 %)	5  (7 %)

	AG-120 s azacitidinem (ze 71 účastníků)	Placebo s azacitidinem (ze 73 účastníků)
Únava	4  (6 %)	2  (3 %)
Horečka	4  (6 %)	5  (7 %)
Snížení hmotnosti	1  (1 %)	4  (5 %)



 = účastníci

Jaké byly závažné nežádoucí účinky?

Nežádoucí účinek se považuje za závažný, pokud:

- je třeba účastníka hospitalizovat,
- způsobí trvalé poškození nebo vede k úmrtí,
- je život účastníka v ohrožení, nebo
- je dle názoru lékaře z lékařského hlediska významný.

V tabulce níže je uveden závažný nežádoucí účinek hlášený více než 2 % účastníků v každé skupině.

	AG-120 s azacitidinem (ze 71 účastníků)	Placebo s azacitidinem (ze 73 účastníků)
Horečka s nedostatkem bílých krvinek zvaných neutrofilů	5  (7 %)	5  (7 %)

Ve studii žádný účastník nezemřel v důsledku nežádoucí příhody, o níž se předpokládá, že vznikla v důsledku léčby přípravkem AG-120.

7 Jaké byly závěry studie?

Výsledky uvedené v tomto shrnutí zahrnují informace shromážděné do 18. března 2021.

Tento dokument představuje závěry s ohledem na hlavní cíl studie.

Souhrn klinického hodnocení

Studie fáze 3 hodnotící přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem v porovnání s podáváním samotného azacitidinu pacientům ve věku ≥ 18 let s dosud neléčenou akutní myeloidní leukémií s mutací IDH1

Aby výzkumní pracovníci zjistili, zda byl přípravek AG-120 s azacitidinem účinný, měřili dobu od zahájení léčby do výskytu příhody při onemocnění. Příhody při onemocnění byly: selhání léčby, zhoršení rakoviny nebo úmrtí účastníka. Selhání léčby znamená, že nádorové onemocnění do 6 měsíců zcela nevyvymizelo.

Výsledky prokázaly, že přípravek AG-120 v kombinaci s azacitidinem snížil ve srovnání s kombinací placeba s azacitidinem riziko vzniku příhody při onemocnění o 67 %.

To znamená, že počet pacientů, u nichž se neobjevila příhoda, byl vyšší u kombinace přípravku AG-120 s azacitidinem než u kombinace placeba s azacitidinem.

Další výsledky lze nalézt v souhrnu vědecké studie na adrese <https://clinical.trials.servier.com/trials>.

Tato studie stále probíhá. Další výpočty budou provedeny až po skončení studie.

8 Jak tato studie napomohla výzkumu?

Díky této studii jsme zjistili, že u pacientů, kteří mají AML se změnami genu IDH1, došlo k menšímu počtu příhod u kombinace AG-120 a azacitidinu než u kombinace placeba a azacitidinu.

Závěry z této studie byly použity k získání schválení pro použití přípravku AG-120 v kombinaci s azacitidinem k léčbě pacientů s AML ve Spojených státech. Budou také použity k získání schválení v jiných zemích.

9 Plánují se další studie?

V současné době probíhá řada dalších klinických studií přípravku AG-120. V těchto studiích se zjišťuje, zda přípravek AG-120 účinkuje u jiných typů nádorových onemocnění se změnami genu IDH1. Patří mezi ně leukémie a typ nádorového onemocnění mozku zvaný gliom. V budoucnu plánujeme testovat přípravek AG-120 i u jiných onemocnění.

10 Další informace

Jaká jsou identifikační čísla studie?

- Kód protokolu: AG120-C-009
- Číslo EudraCT: 2016-004907-30
- Číslo NCT v USA: NCT03173248

Kdo tuto studii prováděl?

Společnost, která organizovala a financovala výzkum, se označuje jako „zadavatel“. Je jí Institut de Recherches Internationales Servier se sídlem ve francouzském Suresnes.

Jak lze kontaktovat zadavatele?

Kontaktujte nás na webových stránkách společnosti Servier <https://servier.com/en/>

Kde se o této studii můžete dozvědět bližší informace?

Více informací o této studii naleznete na těchto webových stránkách:

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

Obecné informace o klinických hodnoceních naleznete na adrese <https://clinicaltrials.servier.com/>