

# Sintesi della sperimentazione clinica

## **Studio di fase 3 per testare AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto all'utilizzo di azacitidina in monoterapia nei pazienti di età $\geq 18$ anni affetti da leucemia mieloide acuta non precedentemente trattata con una mutazione di IDH1.**

**Titolo scientifico completo:** Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su AG-120 in combinazione con azacitidina in soggetti di età  $\geq 18$  anni affetti da leucemia mieloide acuta non precedentemente trattata con mutazione di IDH1 (studio AGILE).

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, vengono condotti in tutto il mondo molti studi che coinvolgono pazienti. Questo riepilogo mostra solo i risultati di questo studio. Altri studi, volti a valutare lo stesso farmaco, potrebbero ottenere risultati diversi. Non deve modificare il Suo attuale trattamento in base ai risultati di questo singolo studio. In caso di domande su questo studio, si rivolga al Suo medico.

Area terapeutica:  
Oncologia

Malattia:  
Leucemia  
mieloide acuta

Fase dello studio:  
Fase 3

16/02/2023

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 per valutare AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto all'uso di azacitidina in monoterapia in pazienti di età  $\geq 18$  anni affetti da leucemia mieloide acuta precedentemente non trattata con una mutazione di IDH1

## 1 Perché è stato condotto questo studio?

Lo studio è stato condotto per verificare se AG-120 (farmaco dello studio) è un trattamento efficace, quando combinato con un altro farmaco utilizzato per trattare pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA).

La LMA è un tipo di tumore del sangue e del midollo osseo. 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.

AG-120 (noto anche come ivosidenib o TIBSOVO) 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 LMA e di persone affette da tumore del dotto biliare.

In questo studio, AG-120 è stato combinato con un farmaco chiamato azacitidina che blocca la crescita delle cellule tumorali. L'azacitidina è stata approvata in diversi Paesi. È raccomandata per i pazienti con LMA che non possono ricevere una chemioterapia forte, chiamata chemioterapia intensiva.

L'obiettivo principale di questo studio era valutare come funzionasse AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto al placebo con azacitidina in pazienti affetti da LMA con alterazioni nel gene IDH1. Un placebo ha lo stesso aspetto di AG-120 ma non contiene alcun farmaco reale.

## 2 Quando e dove si è svolto questo studio?

### Quando si è svolto lo studio?

- Questo studio è iniziato a marzo 2018.
- L'arruolamento dei partecipanti è ora completato.
- Lo studio è ancora in corso. La fine dello studio avverrà quando l'ultimo/a partecipante avrà interrotto la partecipazione allo studio per qualsiasi motivo.

Questo riepilogo include solo le informazioni raccolte fino al 18 marzo 2021.

### Dove si è svolto lo studio?

Lo studio è stato condotto nei seguenti Paesi:

Paese	Numero di partecipanti
Francia	23
Spagna	20
Cina	12
Germania	12
Taiwan	11
Italia	10
Polonia	9
Brasile	8
Australia	6
Giappone	6
Corea del Sud	5
Russia	5
Israele	4
Paesi Bassi	4
Canada	3
Austria	2
Regno Unito	2
Stati Uniti	2
Repubblica Ceca	1
Messico	1

# Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 per valutare AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto all'uso di azacitidina in monoterapia in pazienti di età  $\geq 18$  anni affetti da leucemia mieloide acuta precedentemente non trattata con una mutazione di IDH1

## 3 Chi ha partecipato allo studio?

### Quali partecipanti sono stati inclusi nello studio?

Per partecipare, i partecipanti dovevano:

- Avere almeno 18 anni
- Essere affetti da LMA non trattata in precedenza
- Presentare cellule tumorali con alterazioni nel gene IDH1
- Essere troppo fragili per ricevere una chemioterapia intensiva

### Quanti partecipanti hanno partecipato allo studio?

Allo studio hanno partecipato in totale 146 partecipanti: 66 donne e 80 uomini.

### Quanti anni avevano i partecipanti?

L'età media dei partecipanti era di 75 anni. Il/La partecipante più giovane aveva 45 anni e il/la più anziano/a 94 anni.

## 4 Quali trattamenti hanno ricevuto i partecipanti?

I partecipanti hanno assunto i farmaci durante periodi di tempo chiamati "cicli". Hanno ricevuto uno dei seguenti trattamenti combinati:

- AG-120 (farmaco dello studio) + azacitidina: I partecipanti hanno assunto il farmaco dello studio per via orale ogni giorno, a una dose totale di 500 milligrammi, per 28 giorni, nell'arco di cicli di 28 giorni. Hanno anche ricevuto azacitidina in vena o sotto la pelle per 7 giorni, durante gli stessi cicli di 28 giorni.
- Placebo + azacitidina: Un placebo ha lo stesso aspetto di AG-120 ma non contiene alcun farmaco reale. I partecipanti hanno assunto placebo per via orale ogni giorno, per 28 giorni, nell'arco di cicli di 28 giorni. Hanno anche ricevuto azacitidina in vena o sotto la pelle per 7 giorni, durante gli stessi cicli di 28 giorni.

Questi cicli di 28 giorni sono stati ripetuti finché il tumore non è progredito e a condizione che il/la partecipante non avesse manifestato effetti collaterali troppo gravi. Il/La partecipante poteva anche decidere di interrompere il trattamento in qualsiasi momento.

## 5 Come è stato condotto lo studio?

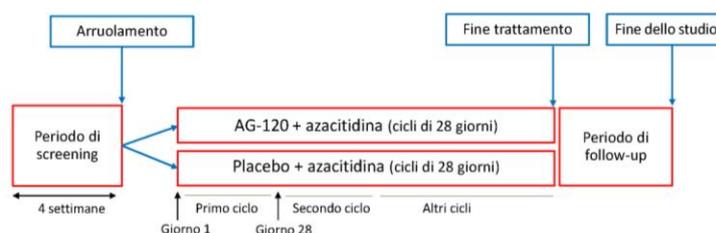
Lo studio è chiamato studio "randomizzato". Ciò significa che i partecipanti sono stati assegnati casualmente a uno dei due gruppi di trattamento.

Tra i 146 partecipanti inclusi nello studio:

- 71 partecipanti hanno assunto AG-120 con azacitidina;
- 73 partecipanti hanno assunto placebo con azacitidina;
- 2 partecipanti sono deceduti prima di ricevere il trattamento.

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 personale sui risultati.

Il disegno dello studio è illustrato nell'immagine seguente.



I partecipanti hanno iniziato con un primo periodo chiamato periodo di screening. Questo periodo ha consentito ai medici di decidere se il/la partecipante poteva ricevere il trattamento dello studio.

Successivamente, i partecipanti sono stati arruolati nello studio e si sono recati regolarmente dai medici. Durante le visite, i medici hanno raccolto informazioni sulla salute dei partecipanti.

# Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 per valutare AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto all'uso di azacitidina in monoterapia in pazienti di età  $\geq 18$  anni affetti da leucemia mieloide acuta precedentemente non trattata con una mutazione di IDH1

I partecipanti che hanno ricevuto AG-120 con azacitidina hanno continuato il trattamento per una media di 9 mesi. I partecipanti che hanno ricevuto placebo con azacitidina hanno continuato il trattamento per una media di 5 mesi.

## 6 Quali sono stati gli effetti collaterali?

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

In questo riepilogo, descriviamo gli eventi medici indesiderati che si ritiene siano causati da AG-120 e azacitidina in un gruppo e placebo e azacitidina nell'altro gruppo.

I risultati potrebbero essere presentati in modo diverso in altri documenti correlati allo studio.

La tabella seguente mostra il numero di partecipanti che hanno manifestato effetti collaterali.

	AG-120 con azacitidina (su 71 partecipanti)	Placebo con azacitidina (su 73 partecipanti)
Partecipanti che hanno manifestato uno o più effetti collaterali	42 (59%)	36 (49%)
Partecipanti che hanno manifestato uno o più effetti collaterali seri*	16 (23%)	9 (12%)

\*Vedere la definizione di effetti collaterali seri di seguito

## Quali sono stati i tipi di effetti collaterali?

La tabella seguente mostra gli effetti collaterali più comuni segnalati nello studio (da almeno il 5% dei partecipanti in entrambi i gruppi).

	AG-120 con azacitidina (su 71 partecipanti)	Placebo con azacitidina (su 73 partecipanti)
Sensazione di malessere	17  (24%)	12  (16%)
Vomito	14  (20%)	8  (11%)
Mancanza di globuli bianchi chiamati neutrofili	10  (14%)	4  (5%)
Diminuzione del numero di globuli rossi	7  (10%)	5  (7%)
Stitichezza	6  (8%)	4  (5%)
Diarrea	6  (8%)	5  (7%)
Febbre con mancanza di globuli bianchi chiamati neutrofili	6  (8%)	5  (7%)
Mancanza di piastrine, cellule che favoriscono la coagulazione del sangue	6  (8%)	5  (7%)
Diminuzione dell'appetito	6  (8%)	2  (3%)
Diminuzione del numero di piastrine, cellule che favoriscono la coagulazione del sangue	4  (6%)	2  (3%)
Debolezza insolita	4  (6%)	5  (7%)

# Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 per valutare AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto all'uso di azacitidina in monoterapia in pazienti di età ≥18 anni affetti da leucemia mieloide acuta precedentemente non trattata con una mutazione di IDH1

	AG-120 con azacitidina (su 71 partecipanti)	Placebo con azacitidina (su 73 partecipanti)
Stanchezza	4  (6%)	2  (3%)
Febbre	4  (6%)	5  (7%)
Perdita di peso	1  (1%)	4  (5%)

 = partecipanti

## Quali sono stati gli effetti collaterali seri?

Un effetto collaterale è considerato serio quando:

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

La tabella seguente mostra l'effetto collaterale serio segnalato da più del 2% dei partecipanti in entrambi i gruppi.

	AG-120 con azacitidina (su 71 partecipanti)	Placebo con azacitidina (su 73 partecipanti)
Febbre con mancanza di globuli bianchi chiamati neutrofili	5  (7%)	5  (7%)

Nello studio, nessun partecipante è deceduto a causa di un evento indesiderato ritenuto causato dal trattamento con AG-120.

7

## Quali sono stati i risultati dello studio?

I risultati riportati nel riepilogo includono informazioni raccolte fino al 18 marzo 2021.

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

Per verificare se AG-120 con azacitidina fosse efficace, i ricercatori hanno misurato l'intervallo di tempo dall'inizio del trattamento fino alla comparsa di un evento di malattia. Gli eventi di malattia sono stati: fallimento del trattamento, peggioramento del tumore o decesso del/la partecipante. Per fallimento del trattamento si intende che il tumore non è scomparso completamente entro 6 mesi.

I risultati hanno dimostrato che AG-120 in combinazione con azacitidina ha ridotto il rischio di eventi di malattia del 67% rispetto al placebo con azacitidina.

Ciò significa che il numero di pazienti che sono rimasti liberi da eventi era superiore con AG-120 più azacitidina rispetto al placebo con azacitidina.

Altri risultati sono disponibili nel riepilogo scientifico dello studio all'indirizzo <https://clinicaltrials.servier.com/trials>.

Lo studio è ancora in corso. Ulteriori calcoli saranno effettuati al completamento dello studio.

8

## In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?

Questo studio ha scoperto che vi erano meno eventi di malattia con AG-120 e azacitidina rispetto al placebo con azacitidina nei pazienti affetti da LMA con alterazioni nel gene IDH1.

I risultati di questo studio sono stati utilizzati per ottenere l'approvazione negli Stati Uniti per l'uso di AG-120 in combinazione con azacitidina nel trattamento di pazienti affetti da LMA. Saranno utilizzati anche per ottenere approvazioni in altri Paesi.

# Sintesi della sperimentazione clinica

Studio di fase 3 per valutare AG-120 in combinazione con azacitidina rispetto all'uso di azacitidina in monoterapia in pazienti di età  $\geq 18$  anni affetti da leucemia mieloide acuta precedentemente non trattata con una mutazione di IDH1

## 9 Sono previsti ulteriori studi?

Attualmente vi sono molti altri studi clinici su AG-120. Questi studi valutano se AG-120 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 AG-120 anche in altre malattie.

## 10 Ulteriori informazioni

### Quali sono i numeri identificativi dello studio?

- Codice del protocollo: AG120-C-009
- Numero EudraCT: 2016-004907-30
- Numero US NCT: NCT03173248

### Chi ha condotto lo studio?

La società che ha organizzato e finanziato la ricerca, chiamata lo "sponsor", è l'Institut de Recherches Internationales Servier con sede a Suresnes, Francia.

### Come può contattare lo sponsor?

Può contattarci sul sito web Servier alla pagina <https://servier.com/en/>

### Dove può ottenere maggiori informazioni su questo studio?

Può trovare maggiori informazioni su questo studio sui siti Web riportati di seguito:

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

Può trovare informazioni generali sulle sperimentazioni cliniche alla pagina <https://clinicaltrials.servier.com/>