

Samenvatting klinisch onderzoek

Een fase 3-onderzoek om AG-120 in combinatie met azacitidine te testen in vergelijking met het gebruik van alleen azacitidine bij patiënten \geq 18 jaar oud met nog niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie.

Volledige wetenschappelijke titel: Een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar AG-120 in combinatie met azacitidine bij proefpersonen \geq 18 jaar oud met nog niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie (AGILE-onderzoek).

We bedanken alle deelnemers die aan het onderzoek hebben deelgenomen. Deelnemers aan klinische onderzoeken zijn heel belangrijk om vooruitgang te boeken in de wetenschap ten behoeve van patiënten. Dit document is een samenvatting van het onderzoek. Het is geschreven voor een algemeen publiek.

Onderzoekers hebben veel onderzoeken nodig om te beslissen welke geneesmiddelen het beste werken en het veiligst zijn voor patiënten. Om de medische wetenschap vooruit te helpen, lopen er wereldwijd veel onderzoeken waarbij patiënten betrokken zijn. Deze samenvatting toont alleen de resultaten van dit ene onderzoek. Andere onderzoeken, waarbij hetzelfde geneesmiddel wordt beoordeeld, kunnen verschillende resultaten opleveren. U mag uw huidige behandeling niet veranderen op basis van de resultaten van dit ene onderzoek. Als u vragen hebt over dit onderzoek, kunt u deze aan uw arts stellen.

Therapeutisch gebied:

Oncologie

Ziekte:

Acute myeloïde leukemie

Onderzoeksfase:

Fase 3

16/02/2023

Definitieve versie

In deze samenvatting:

1. Waarom is dit onderzoek uitgevoerd?
2. Wanneer en waar vond dit onderzoek plaats?
3. Wie namen deel aan het onderzoek?
4. Welke behandelingen kregen de deelnemers?
5. Hoe is het onderzoek uitgevoerd?
6. Wat waren de bijwerkingen?
7. Wat waren de onderzoeksresultaten?
8. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?
9. Zijn er plannen voor verdere onderzoeken?
10. Aanvullende informatie

Samenvatting klinisch onderzoek

Een fase 3-onderzoek om AG-120 in combinatie met azacitidine te testen in vergelijking met het gebruik van alleen azacitidine bij patiënten ≥ 18 jaar oud met nog niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie

1 Waarom is dit onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek is uitgevoerd om te testen of AG-120 (onderzoeksgeneesmiddel) een effectieve behandeling is, in combinatie met een ander geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met acute myeloïde leukemie (AML).

AML is een soort kanker in het bloed en beenmerg. Sommige kankercellen hebben veranderingen die mutaties worden genoemd in hun IDH1-genen (isocitraatdehydrogenase 1). Genen dragen instructies die onze cellen vertellen hoe ze eiwitten moeten opbouwen. Cellen met veranderingen in hun IDH1-genen maken abnormale IDH1-eiwitten aan. De abnormale eiwitten maken een chemische stof die ervoor zorgt dat kankercellen groeien en zich door het lichaam verspreiden. Abnormale IDH1-eiwitten worden aangetroffen bij veel verschillende soorten kanker.

AG-120 (ook wel ivosidenib of TIBSOVO genoemd) is een geneesmiddel dat de activiteit van abnormale IDH1-eiwitten blokkeert. Het is in de Verenigde Staten al goedgekeurd voor de behandeling van mensen met AML en mensen met galwegkanker.

In dit onderzoek werd AG-120 gecombineerd met een geneesmiddel genaamd azacitidine dat de groei van kankercellen blokkeert. Azacitidine is in verschillende landen goedgekeurd. Het wordt aanbevolen voor patiënten met AML die geen krachtige chemotherapie kunnen krijgen, intensieve chemotherapie genaamd.

Het hoofddoel van dit onderzoek was om te testen hoe AG-120 in combinatie met azacitidine werkte in vergelijking met een placebo met azacitidine bij patiënten met AML met veranderingen in het IDH1-gen. Een placebo ziet eruit als AG-120 maar bevat geen echt geneesmiddel.

2 Wanneer en waar vond dit onderzoek plaats?

Wanneer vond het onderzoek plaats?

- Dit onderzoek is gestart in maart 2018.
- De inschrijving van deelnemers is nu gesloten.

- Het onderzoek loopt nog. Het einde van het onderzoek is wanneer de laatste deelnemer om welke reden dan ook is gestopt met de deelname aan het onderzoek.

Deze samenvatting bevat alleen informatie verzameld t/m 18 maart 2021.

Waar vond het onderzoek plaats?

Het onderzoek vond plaats in de volgende landen:

Land	Aantal deelnemers
Frankrijk	23
Spanje	20
China	12
Duitsland	12
Taiwan	11
Italië	10
Polen	9
Brazilië	8
Australië	6
Japan	6
Zuid-Korea	5
Rusland	5
Israël	4
Nederland	4
Canada	3
Oostenrijk	2
Verenigd Koninkrijk	2
Verenigde Staten	2
Tsjechië	1
Mexico	1

3 Wie namen deel aan het onderzoek?

Welke deelnemers werden in het onderzoek opgenomen?

Om aan het onderzoek deel te nemen, moesten deelnemers:

- minstens 18 jaar oud zijn;
- nog niet eerder behandelde AML hebben;
- kankercellen hebben met veranderingen in het IDH1-gen;
- te zwak zijn voor intensieve chemotherapie.

Samenvatting klinisch onderzoek

Een fase 3-onderzoek om AG-120 in combinatie met azacitidine te testen in vergelijking met het gebruik van alleen azacitidine bij patiënten ≥ 18 jaar oud met nog niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie

Hoeveel deelnemers hebben aan het onderzoek deelgenomen?

In totaal namen 146 deelnemers deel aan het onderzoek: 66 vrouwen en 80 mannen.

Hoe oud waren de deelnemers?

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 75 jaar. De jongste deelnemer was 45 jaar oud en de oudste was 94 jaar oud.

4 Welke behandelingen kregen de deelnemers?

De deelnemers namen de geneesmiddelen in tijdsperiodes die “cycli” worden genoemd.

Ze kregen een van de volgende combinatiebehandelingen:

- AG-120 (onderzoeksgeneesmiddel) + azacitidine: Deelnemers namen het onderzoeksgeneesmiddel elke dag oraal in, met een totale dosis van 500 milligram, gedurende 28 dagen, in cycli van 28 dagen. Ze kregen ook azacitidine toegediend via een ader of onder de huid gedurende 7 dagen, in dezelfde cycli van 28 dagen.
- Placebo + azacitidine: Een placebo ziet eruit als AG-120 maar bevat geen echt geneesmiddel. Deelnemers namen elke dag oraal placebo in, gedurende 28 dagen, in cycli van 28 dagen. Ze kregen ook azacitidine toegediend via een ader of onder de huid gedurende 7 dagen, in dezelfde cycli van 28 dagen.

Deze cycli van 28 dagen werden herhaald zolang de kanker geen progressie vertoonde en als de deelnemer niet te ernstige bijwerkingen had. De deelnemer kon ook op elk moment beslissen om de behandeling stop te zetten.

5 Hoe is het onderzoek uitgevoerd?

Het onderzoek wordt een “gerandomiseerd” onderzoek genoemd. Dit betekent dat de deelnemers willekeurig in een van de twee behandelingsgroepen zijn geplaatst.

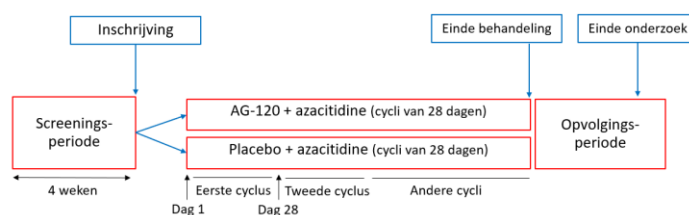
Van de 146 deelnemers aan het onderzoek:

- namen 71 deelnemers AG-120 met azacitidine;
- namen 73 deelnemers een placebo met azacitidine;

- overleden 2 deelnemers voordat ze de behandeling kregen.

Het onderzoek wordt een “dubbelblind” onderzoek genoemd. Dit betekent dat noch de deelnemers noch de onderzoeksartsen wisten welke behandeling werd genomen. Dit was om mogelijke persoonlijke invloed op de resultaten te vermijden.

De opzet van het onderzoek wordt weergegeven in de onderstaande afbeelding.



De deelnemers begonnen met een eerste periode die een screeningsperiode wordt genoemd. In deze periode konden de artsen beslissen of de deelnemer de onderzoeksbehandeling kon krijgen.

Vervolgens werden de deelnemers ingeschreven in het onderzoek en bezochten ze de artsen regelmatig. Tijdens de bezoeken verzamelden de artsen informatie over de gezondheid van de deelnemers.

Deelnemers die AG-120 met azacitidine kregen, gingen door met de behandeling gedurende gemiddeld 9 maanden. Deelnemers die de placebo met azacitidine kregen, zetten de behandeling gemiddeld 5 maanden voort.

6 Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische voorvallen waarvan de artsen denken dat ze veroorzaakt kunnen zijn door de behandelingen in het onderzoek.

In deze samenvatting beschrijven we ongewenste medische voorvallen waarvan wordt gedacht dat ze worden veroorzaakt door AG-120 en azacitidine in de ene groep en de placebo en azacitidine in de andere groep.

De resultaten kunnen in andere documenten met betrekking tot het onderzoek anders worden gepresenteerd.

De onderstaande tabel toont het aantal deelnemers dat bijwerkingen had.

Samenvatting klinisch onderzoek























Een fase 3-onderzoek om AG-120 in combinatie met azacitidine te testen in vergelijking met het gebruik van alleen azacitidine bij patiënten ≥ 18 jaar oud met nog niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie







	AG-120 met azacitidine (van de 71 deelnemers)	Placebo met azacitidine (van de 73 deelnemers)
Deelnemers die bijwerking(en) hadden	42 (59%)	36 (49%)
Deelnemers die ernstige* bijwerking(en) hadden	16 (23%)	9 (12%)


*Zie de definitie van ernstige bijwerkingen hieronder

Wat waren de soorten bijwerkingen?

De onderstaande tabel toont de meest voorkomende bijwerkingen die in het onderzoek zijn gemeld (bij ten minste 5% van de deelnemers in één van beide groepen).

	AG-120 met azacitidine (van de 71 deelnemers)	Placebo met azacitidine (van de 73 deelnemers)
Zich ziek voelen	17  (24%)	12  (16%)
Braken	14  (20%)	8  (11%)
Gebrek aan witte bloedcellen, neutrofielen genaamd	10  (14%)	4  (5%)
Afname van het aantal rode bloedcellen	7  (10%)	5  (7%)
Constipatie	6  (8%)	4  (5%)
Diarree	6  (8%)	5  (7%)
Koorts met gebrek aan witte bloedcellen, neutrofielen genaamd	6  (8%)	5  (7%)
Gebrek aan bloedplaatjes, cellen die het bloed helpen stollen	6  (8%)	5  (7%)
Verminderde eetlust	6  (8%)	2  (3%)
Afname van het aantal bloedplaatjes, cellen die het bloed helpen stollen	4  (6%)	2  (3%)
Ongewone zwakte	4  (6%)	5  (7%)

	AG-120 met azacitidine (van de 71 deelnemers)	Placebo met azacitidine (van de 73 deelnemers)
Vermoeidheid	4  (6%)	2  (3%)
Koorts	4  (6%)	5  (7%)
Gewichtsafname	1  (1%)	4  (5%)



 = deelnemers

Wat waren de ernstige bijwerkingen?

Een bijwerking wordt als ernstig beschouwd als:

- de deelnemer in het ziekenhuis moet worden opgenomen,
- de bijwerking blijvende schade of overlijden veroorzaakt,
- het leven van de deelnemer in gevaar is of,
- het medisch gezien belangrijk is naar het oordeel van de arts.

De onderstaande tabel toont de ernstige bijwerking gemeld door meer dan 2% van de deelnemers in één van beide groepen.

	AG-120 met azacitidine (van de 71 deelnemers)	Placebo met azacitidine (van de 73 deelnemers)
Koorts met gebrek aan witte bloedcellen, neutrofielen genaamd	5  (7%)	5  (7%)

In het onderzoek overleed geen enkele deelnemer als gevolg van een ongewenst bijwerking die vermoedelijk werd veroorzaakt door de AG-120-behandeling.

7

Wat waren de onderzoeksresultaten?

De resultaten opgenomen in de samenvatting omvatten informatie verzameld t/m 18 maart 2021.

Dit document presenteert de resultaten voor het hoofddoel van het onderzoek.

Om te testen of AG-120 met azacitidine effectief was, maten de onderzoekers de tijd vanaf het begin van de behandeling tot een ziektevoerval optrad.

Samenvatting klinisch onderzoek

Een fase 3-onderzoek om AG-120 in combinatie met azacitidine te testen in vergelijking met het gebruik van alleen azacitidine bij patiënten ≥ 18 jaar oud met nog niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie met een IDH1-mutatie

Ziektevoorvallen waren: falen van de behandeling, verergeren van de kanker, of overlijden van de deelnemer. Behandelingsfalen betekent dat de kanker na 6 maanden niet volledig was verdwenen.

De resultaten toonden aan dat AG-120 in combinatie met azacitidine het risico op ziektevoorvallen met 67% verminderde in vergelijking met een placebo met azacitidine.

Dit betekent dat het aantal patiënten dat voorvalvrij bleef, hoger was met AG-120 met azacitidine dan met placebo met azacitidine.

Andere resultaten zijn te vinden in de samenvatting van het wetenschappelijk onderzoek op <https://clinicaltrials.servier.com/trials>.

Het onderzoek loopt nog. Verdere berekeningen worden uitgevoerd wanneer het onderzoek is voltooid.

8 Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?

Uit dit onderzoek bleek dat er minder ziektevoorvallen waren met AG-120 en azacitidine dan met placebo en azacitidine bij patiënten met AML met veranderingen in het IDH1-gen.

De bevindingen uit dit onderzoek zijn gebruikt om goedkeuring te krijgen in de Verenigde Staten voor het gebruik van AG-120 in combinatie met azacitidine voor de behandeling van patiënten met AML. Het wordt ook gebruikt om goedkeuringen te verkrijgen in andere landen.

9 Zijn er plannen voor verdere onderzoeken?

Er zijn momenteel veel andere klinische onderzoeken naar AG-120. Deze onderzoeken testen of AG-120 werkt bij andere soorten kanker met veranderingen in het IDH1-gen. Deze omvatten leukemie en een type hersenkanker dat glioom wordt genoemd. In de toekomst zijn we ook van plan om AG-120 te testen op andere ziekten.

10 Aanvullende informatie

Wat zijn de identificatienummers van het onderzoek?

- Protocolcode: AG120-C-009
- EudraCT-nummer: 2016-004907-30
- VS NCT-nummer: NCT03173248

Wie heeft het onderzoek gedaan?

Het bedrijf dat het onderzoek organiseerde en financierde, de "sponsor" genoemd, is het Institut de Recherches Internationales Servier gevestigd in Suresnes, Frankrijk.

Hoe kunt u contact opnemen met de sponsor?

Neem contact met ons op via de website van Servier <https://servier.com/en/>.

Waar kunt u meer te weten komen over dit onderzoek?

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op deze websites:

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

Algemene informatie over klinische onderzoeken kunt u vinden op <https://clinicaltrials.servier.com/>.