

# Краткий обзор клинического исследования

**Исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином по сравнению с применением только азацитидина у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения.**

**Полное научное название:** Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения (исследование AGILE).

Мы благодарим всех участников этого исследования. Участники клинических исследований играют важную роль в достижении научного прогресса, тем самым принося пользу всем пациентам. Настоящий документ представляет собой краткий обзор исследования. Он составлен для широкой аудитории.

Ученым необходимо проводить множество исследований, чтобы установить, какие лекарственные препараты наиболее эффективны и безопасны для пациентов. Для прогресса медицинской науки по всему миру проводятся многие исследования с участием пациентов. В этом кратком обзоре представлены результаты только одного упомянутого исследования. В других исследованиях, в которых изучается тот же препарат, могут быть получены отличающиеся результаты. Вы не должны менять свою текущую схему лечения на основании результатов одного этого исследования. Если у вас есть какие-либо вопросы об этом исследовании, обратитесь к своему врачу.

Терапевтическая  
область:

онкология

Заболевание:

острый  
миелоидный  
лейкоз

Фаза

исследования:  
фаза 3

16.02.2023 г.

Окончательная  
версия

## Что содержит этот краткий обзор:

1. Зачем проводилось это исследование?
2. Когда и где проводилось это исследование?
3. Кто участвовал в исследовании?
4. Какие препараты получали участники?
5. Как проводилось исследование?
6. Какие побочные эффекты отмечались?
7. Какими были результаты исследования?
8. Каким образом это исследование помогло науке?
9. Планируется ли проведение дальнейших исследований?
10. Дополнительная информация

# Краткий обзор клинического исследования

Исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином по сравнению с применением только азацитидина у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения

## 1 Зачем проводилось это исследование?

Исследование проводилось для проверки того, является ли AG-120 (исследуемый препарат) эффективным средством при его сочетании с другим препаратом, используемым для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

ОМЛ — это разновидность онкологического заболевания крови и костного мозга. В некоторых злокачественных клетках имеются изменения в генах IDH1 (изоцитратдегидрогеназы 1), называемые мутациями. Гены содержат инструкции для наших клеток по созданию белков. Клетки с изменениями в генах IDH1 создают неправильные (аномальные) белки IDH1. Аномальные белки приводят к образованию химического вещества, заставляющего злокачественные клетки расти и распространяться по всему организму. Аномальные белки IDH1 обнаруживаются при многих различных типах онкологических заболеваний.

AG-120 (также называемый ивосидениб или ТИБСОВО) — это лекарственный препарат, который блокирует активность аномальных белков IDH1. Он уже одобрен в США для лечения людей с ОМЛ и людей с раком желчных протоков.

В этом исследовании препарат AG-120 применялся в сочетании с препаратом под названием азацитидин, который блокирует рост злокачественных клеток. Азацитидин был одобрен в ряде стран. Он рекомендуется для лечения пациентов с ОМЛ, которые не могут получать сильнодействующую химиотерапию, называемую интенсивной химиотерапией.

Основная цель этого исследования состояла в проверке того, как действует препарат AG-120 в сочетании с азацитидином по сравнению с плацебо в сочетании с азацитидином у пациентов с ОМЛ с изменениями в гене IDH1.

Препарат плацебо выглядит так же, как и препарат AG-120, но при этом не содержит никаких действующих веществ.

## 2 Когда и где проводилось это исследование?

### Когда проводилось исследование?

- Проведение исследования началось в марте 2018 года.
- Набор участников на данный момент уже завершен.
- Исследование всё еще продолжается. Исследование завершится, когда последний участник прекратит участие в исследовании по любой причине.

Этот краткий обзор включает только информацию, собранную до 18 марта 2021 года.

### Где проводилось исследование?

Исследование проводилось в следующих странах:

Страна	Количество участников
Франция	23
Испания	20
Китай	12
Германия	12
Тайвань	11
Италия	10
Польша	9
Бразилия	8
Австралия	6
Япония	6
Южная Корея	5
Россия	5
Израиль	4
Нидерланды	4
Канада	3
Австрия	2
Великобритания	2
США	2
Чешская Республика	1
Мексика	1

# Краткий обзор клинического исследования

Исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином по сравнению с применением только азацитидина у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения

## 3 Кто участвовал в исследовании?

### Какие участники были включены в исследование?

Для участия в исследовании нужно было соответствовать следующим критериям:

- возраст не менее 18 лет;
- наличие ОМЛ, по поводу которого ранее не проводили лечения;
- наличие злокачественных клеток с изменениями в гене IDH1;
- слишком слабый организм для проведения интенсивной химиотерапии.

### Сколько человек приняло участие в исследовании?

В исследовании приняли участие в общей сложности 146 человек: 66 женщин и 80 мужчин.

### Сколько лет было участникам?

Средний возраст участников составил 75 лет. Самому младшему участнику было 45 лет, а самому старшему — 94 года.

## 4 Какие препараты получали участники?

Участники получали препараты в течение периодов времени, называемых «циклами». Им назначали одну из следующих комбинаций препаратов:

- AG-120 (исследуемый препарат) + азацитидин. Участники принимали исследуемый препарат перорально (внутри) каждый день в общей дозе 500 миллиграммов в течение 28 дней в рамках 28-дневных циклов. В рамках тех же 28-дневных циклов им также в течение 7 дней вводили азацитидин в вену или под кожу.

- Плацебо + азацитидин. Препарат плацебо выглядит так же, как и препарат AG-120, но при этом не содержит никаких действующих веществ. Участники принимали плацебо перорально (внутри) каждый день в течение 28 дней в рамках 28-дневных циклов. В рамках тех же 28-дневных циклов им также в течение 7 дней вводили азацитидин в вену или под кожу.

Эти 28-дневные циклы повторялись до тех пор, пока не наблюдалось прогрессирования онкологического заболевания и пока у участника не появлялись слишком тяжелые побочные эффекты. Участник также мог в любое время принять решение о прекращении лечения.

## 5 Как проводилось исследование?

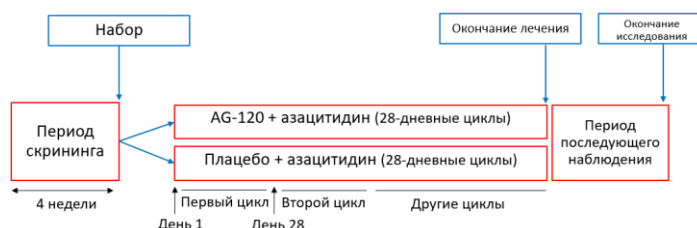
Это исследование было «рандомизированным». Это означает, что участников случайным образом распределяли в одну из двух групп лечения.

Из 146 участников, включенных в исследование:

- 71 участник получал препарат AG-120 в сочетании с азацитидином;
- 73 участника получали плацебо в сочетании с азацитидином;
- 2 участника умерли еще до начала лечения.

Это исследование также было «двойным слепым». Это означает, что ни сами участники, ни врачи-исследователи не знали, какой именно вариант лечения был назначен участнику. Это было сделано для того, чтобы избежать влияния личностных факторов на результаты исследования.

Дизайн исследования представлен на следующей схеме.



# Краткий обзор клинического исследования

Исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином по сравнению с применением только азацитидина у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения

В самом начале был предусмотрен период отбора (скрининга). По результатам этого периода врачи определяли, может ли пациент получать лечение в рамках исследования.

Затем пациенты включались в исследование и регулярно посещали врачей. Во время визитов врачи собирали информацию о состоянии здоровья участников.

Участники, получавшие препарат AG-120 в сочетании с азацитидином, продолжали лечение в среднем в течение 9 месяцев. Участники, получавшие плацебо в сочетании с азацитидином, продолжали лечение в среднем в течение 5 месяцев.

## 6 Какие побочные эффекты отмечались?

Побочные эффекты — это нежелательные явления медицинского характера, которые, по мнению врачей, могут быть вызваны исследуемыми препаратами.

В этом кратком обзоре описаны нежелательные явления медицинского характера, которые предположительно были вызваны препаратом AG-120 и азацитидином в одной группе или плацебо и азацитидином в другой группе. В других документах, связанных с исследованием, эти результаты могут быть представлены иначе.







В таблице ниже показано число участников с побочными эффектами.

	AG-120 с азацитидином (из 71 участника)	Плацебо с азацитидином (из 73 участников)
Участники, у которых отмечались побочные эффекты	42 (59%)	36 (49%)
Участники, у которых отмечались серьезные* побочные эффекты	16 (23%)	9 (12%)

\* См. определение серьезных побочных эффектов ниже







## Побочные эффекты каких типов отмечались у участников?


В таблице ниже представлены побочные эффекты, наиболее часто регистрировавшиеся в исследовании (по меньшей мере у 5% участников в любой из групп).

	AG-120 с азацитидином (из 71 участника)	Плацебо с азацитидином (из 73 участников)
Тошнота	17  (24%)	12  (16%)
Рвота	14  (20%)	8  (11%)
Недостаточное количество белых клеток крови (лейкоцитов), называемых нейтрофилами	10  (14%)	4  (5%)
Снижение количества красных клеток крови (эритроцитов)	7  (10%)	5  (7%)
Запор	6  (8%)	4  (5%)
Диарея (понос)	6  (8%)	5  (7%)
Повышение температуры тела (лихорадка), сопровождающееся недостаточным количеством лейкоцитов, называемых нейтрофилами	6  (8%)	5  (7%)
Недостаточное количество тромбоцитов — клеток, участвующих в свертывании крови	6  (8%)	5  (7%)
Снижение аппетита	6  (8%)	2  (3%)
Снижение количества тромбоцитов — клеток, участвующих в свертывании крови	4  (6%)	2  (3%)
Необычная слабость	4  (6%)	5  (7%)

# Краткий обзор клинического исследования

Исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином по сравнению с применением только азацитина у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения

	AG-120 с азацитидином (из 71 участника)	Плацебо с азацитидином (из 73 участников)
Усталость	4  (6%)	2  (3%)
Повышенная температура	4  (6%)	5  (7%)
Снижение массы тела	1  (1%)	4  (5%)



 = участники

## Какие серьезные побочные эффекты отмечались?

Побочный эффект считается серьезным, если:

- участник нуждается в госпитализации;
- такой эффект причиняет долговременный ущерб здоровью или приводит к смерти;
- жизнь участника находится в опасности;
- или же врач считает этот эффект существенным с медицинской точки зрения.

В таблице ниже представлен серьезный побочный эффект, зарегистрированный более чем у 2% участников в любой из групп.

	AG-120 с азацитидином (из 71 участника)	Плацебо с азацитидином (из 73 участников)
Повышение температуры тела (лихорадка), сопровождающееся недостаточным количеством лейкоцитов, называемых нейтрофилами	5  (7%)	5  (7%)

Ни один участник не умер в ходе исследования из-за нежелательного явления, которое предположительно было вызвано применением препарата AG-120.

7

## Какими были результаты исследования?

Результаты, включенные в краткий обзор, отражают информацию, собранную до 18 марта 2021 года.

В этом документе представлены результаты, относящиеся к основной цели исследования.

Для проверки эффективности препарата AG-120 в сочетании с азацитидином исследователи измеряли время от начала лечения до определенного события, связанного с заболеванием. К таким связанным с заболеванием событиям относили следующее: неэффективность лечения, ухудшение течения онкологического заболевания или смерть участника. Неэффективность лечения означает, что через 6 месяцев онкологическое заболевание полностью не исчезло.

Результаты показали, что применение препарата AG-120 в сочетании с азацитидином снижало риск связанного с заболеванием события на 67% по сравнению с применением плацебо в сочетании с азацитидином.

Иными словами, количество пациентов, у которых не наблюдалось таких событий, было выше при применении препарата AG-120 в сочетании с азацитидином, чем при применении плацебо в сочетании с азацитидином.

Другие результаты приведены в кратком обзоре научного исследования по ссылке <https://clinicaltrials.servier.com/trials>.

Исследование всё еще продолжается. После завершения исследования будут проведены дальнейшие расчеты.

# Краткий обзор клинического исследования

Исследование фазы 3 для изучения применения препарата AG-120 в комбинации с азацитидином по сравнению с применением только азацитидина у пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с острым миелоидным лейкозом, имеющих мутацию гена IDH1, которые ранее не получали лечения

## 8 Каким образом это исследование помогло науке?

Это исследование показало, что при применении препарата AG-120 и азацитидина у пациентов с ОМЛ с изменениями в гене IDH1 отмечалось меньше связанных с заболеванием событий, чем при применении плацебо и азацитидина.

Результаты этого исследования были использованы для получения в США одобрения на применение препарата AG-120 в сочетании с азацитидином для лечения пациентов с ОМЛ. Они также будут использоваться для получения разрешений в других странах.

## 9 Планируется ли проведение дальнейших исследований?

В настоящее время проводится множество других клинических исследований препарата AG-120. В этих исследованиях проверяется, действует ли препарат AG-120 при других типах онкологических заболеваний с изменениями в гене IDH1. К ним относятся лейкемия и тип рака головного мозга, называемый глиомой. В будущем мы также планируем изучить применение препарата AG-120 при лечении других заболеваний.

## 10 Дополнительная информация

### Какие идентификационные номера присвоены исследованию?

- Код протокола: AG120-C-009
- Номер в базе данных EudraCT: 2016-004907-30
- Номер NCT в США: NCT03173248

### Кто проводил это исследование?

Компания, которая организовала и профинансировала это научное исследование (также называемая «спонсором»), носит название *Institut de Recherches Internationales Servier* (Институт международных исследований Сервье) и находится в городе Сюрен (Франция).

### Как вы можете связаться со спонсором?

Свяжитесь с нами через веб-сайт Servier <https://servier.com/en/>.

### Где можно узнать больше об этом исследовании?

Более подробную информацию об этом исследовании можно найти на следующих веб-сайтах:

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

Общие сведения о клинических исследованиях можно найти по ссылке <https://clinicaltrials.servier.com/>.