

Riassunto dei risultati della sperimentazione clinica

Studio per valutare la sicurezza di RO7283420 e la sua efficacia nell'eliminare i segni della malattia all'interno dell'organismo in soggetti con leucemia mieloide acuta

Vedere la fine del riassunto per il titolo completo dello studio.

Informazioni sul riassunto

Il presente riassunto dei risultati della sperimentazione clinica (chiamata, ai fini di questo documento, "studio") è stato redatto per:

- la popolazione generale e
- i soggetti che hanno partecipato allo studio.

Il riassunto si basa su informazioni note al momento della sua stesura.

La sperimentazione è iniziata a novembre 2020 ed è stata interrotta anticipatamente ad agosto 2023 perché il farmaco oggetto di studio non è stato tanto efficace quanto previsto.

Nessuno studio è in grado da solo di fornire informazioni su tutti i rischi e i benefici di un determinato farmaco. Per ottenere tutte le informazioni necessarie servono molte persone partecipanti ad altrettanti studi.

- **Pertanto, eventuali decisioni non devono basarsi unicamente su questo riassunto; si rivolga sempre al medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al suo trattamento.**

Indice del riassunto

1. Informazioni generali sullo studio
2. Chi ha partecipato allo studio?
3. Cos'è accaduto durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?
6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono previsti altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Glossario

- LMA = leucemia mieloide acuta

Ringraziamento ai soggetti che hanno partecipato allo studio

I partecipanti hanno aiutato i ricercatori a rispondere a interrogativi importanti sulla leucemia mieloide acuta (LMA) e sul farmaco studiato, "RO7283420".

Informazioni principali sullo studio

Perché è stato condotto questo studio?

- Questo studio è stato condotto per valutare la sicurezza di RO7283420 in soggetti con LMA e la sua efficacia nell'eliminare i segni della LMA, misurabili nel sangue, all'interno dell'organismo.

Quale farmaco è stato studiato e chi ha partecipato?

- In questa sperimentazione, ai soggetti è stato somministrato il farmaco oggetto di studio (chiamato "RO7283420").
- Lo studio ha incluso 62 soggetti in 8 Paesi.

Quali risultati sono stati ottenuti?

- È stato principalmente osservato che la sicurezza di RO7283420 era in linea con quella di tipi simili di medicinali e che il 6% dei soggetti con LMA ha ottenuto una risposta al trattamento.
- Circa il 40% dei soggetti (25 soggetti su 62) trattati con RO7283420 hanno manifestato effetti indesiderati gravi.
- La sperimentazione è stata interrotta anticipatamente perché il farmaco oggetto di studio non è stato efficace nel ridurre i livelli delle cellule di LMA. Non è stato possibile somministrare dosi più elevate a causa degli effetti indesiderati.

1. Informazioni generali sullo studio

Perché è stato condotto questo studio?

La leucemia mieloide acuta (LMA) è un tumore del sangue che colpisce il midollo osseo e le cellule del sangue. Nella LMA, il midollo osseo produce una quantità eccessiva di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine immaturi e anomali, che possono sopraffare le cellule del sangue sane, causando sintomi come affaticamento, infezioni e problemi di sanguinamento.

Il trattamento standard per la LMA include la chemioterapia e il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali. Tuttavia, oltre al fatto che la chemioterapia può smettere di funzionare, alcuni soggetti non possono essere sottoposti al trattamento standard, soprattutto gli anziani o chi soffre di altre patologie. Si rendono pertanto necessarie nuove terapie per trattare i soggetti con LMA.

L'immunoterapia è un tipo di trattamento che aiuta il sistema immunitario umano ad attaccare le cellule tumorali. Il sistema immunitario è il nostro meccanismo naturale di difesa, che protegge l'organismo da sostanze estranee o pericolose, come virus e batteri. In questo studio, i ricercatori hanno valutato un'immunoterapia diretta contro un gene delle cellule di LMA, chiamato gene del tumore di Wilms (WT1).

Il gene WT1 è un bersaglio promettente perché è spesso presente sulle cellule di LMA, mentre non è presente, o è presente solo in livelli molto bassi, sulle cellule sane del midollo osseo o su altre cellule del corpo. È quindi possibile che le cellule sane non vengano influenzate dal trattamento.

Le cellule del sistema immunitario ricercano segni di malattia all'interno dell'organismo controllando la superficie delle cellule, in modo da identificare quelle cancerose, infette o malate. Solitamente, le cellule immunitarie non riconoscono il gene WT1 come bersaglio sulle cellule tumorali.

Quale farmaco è stato studiato?

Lo studio era incentrato su un farmaco chiamato "RO7283420".

- RO7283420 è diretto contro il gene WT1 sulle cellule tumorali e lo mette in collegamento con le cellule del sistema immunitario in grado di distruggere le cellule cancerose.
- RO7283420 potrebbe essere quindi un trattamento efficace per la LMA.
- RO7283420 è stato testato a diverse dosi.

Qual era l'obiettivo dei ricercatori?

- I ricercatori hanno condotto questo studio per determinare la sicurezza di RO7283420 verificando quanti soggetti manifestassero effetti indesiderati e valutando la gravità di questi effetti (vedere paragrafo 4 “Quali sono stati i risultati dello studio?” e paragrafo 5 “Quali sono stati gli effetti indesiderati?”).
- I ricercatori intendevano inoltre stabilire quanto potesse essere efficace RO7283420 valutandone gli effetti sull'organismo (vedere paragrafo 4 “Quali sono stati i risultati dello studio?”).

I principali interrogativi a cui i ricercatori desideravano dare una risposta erano i seguenti:

1. Quali sono stati il numero e la gravità degli effetti indesiderati?
2. Qual è stata la dose massima di RO7283420 che è stato possibile somministrare in sicurezza?

Un altro interrogativo a cui i ricercatori desideravano dare una risposta era il seguente:

3. Quanto è stato efficace RO7283420 come trattamento per la LMA?

Di che genere di studio si è trattato?

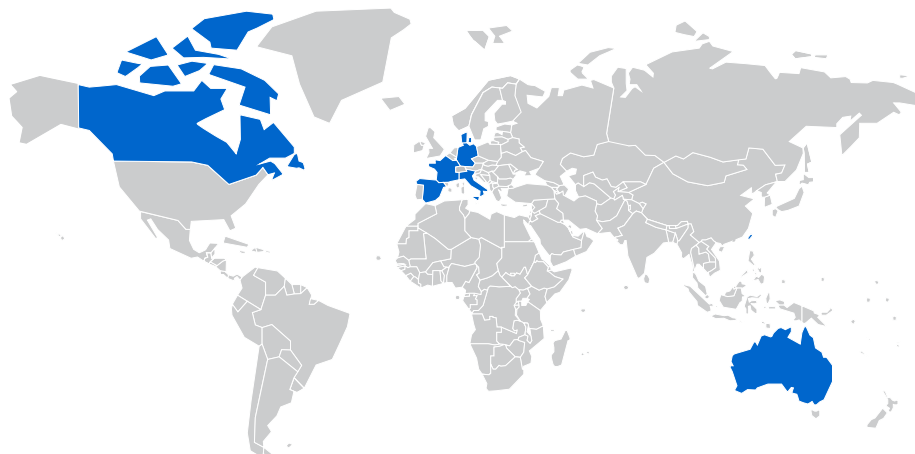
Lo studio era “di fase I”, ossia prevedeva per la prima volta la somministrazione di RO7283420 agli esseri umani. Un numero ridotto di soggetti con LMA ha ricevuto RO7283420 e i ricercatori hanno sottoposto i partecipanti a esami medici per raccogliere maggiori informazioni su RO7283420.

Lo studio è stato condotto “in aperto”, ossia tutte le persone coinvolte, compresi il partecipante e il medico dello studio, erano a conoscenza del trattamento in studio somministrato.

Quando e dove è stato condotto lo studio?

Lo studio è iniziato a novembre 2020 ed è stato interrotto anticipatamente perché RO7283420 non è stato tanto efficace quanto previsto nel ridurre i livelli delle cellule di LMA. Non è stato possibile somministrare dosi più elevate a causa degli effetti indesiderati. Questo riassunto presenta i risultati dello studio fino alla sua interruzione ad agosto 2023.

Lo studio è stato condotto presso 17 centri sperimentali in 8 Paesi in Asia, Australia, Europa e Nord America. La mappa che segue mostra i Paesi in cui si è svolto lo studio.



- Australia
- Canada
- Danimarca
- Francia
- Germania
- Italia
- Spagna
- Taiwan

2. Chi ha partecipato allo studio?

Hanno partecipato allo studio 62 soggetti con LMA.

I soggetti che hanno partecipato allo studio avevano un'età compresa tra 35 e 84 anni. Trentaquattro soggetti su 62 (55%) erano di sesso maschile, mentre 28 su 62 (45%) erano di sesso femminile.

Hanno potuto partecipare allo studio i soggetti che:

- avevano precedentemente ricevuto il trattamento standard, ma non disponevano di altre opzioni terapeutiche standard;
- hanno acconsentito al prelievo di campioni di midollo osseo durante lo studio.

Non hanno potuto partecipare allo studio i soggetti che:

- presentavano alcune patologie, come un'infezione non controllata, un altro tipo di tumore o una malattia in corso o pregressa del fegato, del cervello o del midollo spinale;
- erano in gravidanza o allattamento.

3. Cos'è accaduto durante lo studio?

Lo studio era suddiviso in 3 parti (A, B e C).

I ricercatori hanno inizialmente valutato la sicurezza di RO7283420 nella Parte A. Sono state somministrate quantità, o dosi, molto basse, con le quali non ci si aspettavano effetti sul tumore.

- A 2 soggetti è stato somministrato RO7283420 tramite flebo in vena, ogni 3 settimane per un massimo di 7 mesi:
 - 1 soggetto ha ricevuto la dose più bassa (0,15 mg) e successivamente
 - l'altro soggetto ha ricevuto una dose molto bassa (0,5 mg).

Dopo che queste dosi sono state ritenute sicure, è iniziata la Parte B.

La Parte B ha testato dosi più elevate di RO7283420. I partecipanti hanno ricevuto ogni volta la dose completa (bersaglio) – ossia “dosi fisse” – oppure dosi “crescenti”. Le dosi crescenti iniziavano con una dose più bassa che veniva aumentata ogni settimana fino al raggiungimento della dose bersaglio. L'utilizzo di dosi crescenti può rappresentare un modo più sicuro per somministrare le prime dosi di un farmaco rispetto alle dosi fisse.

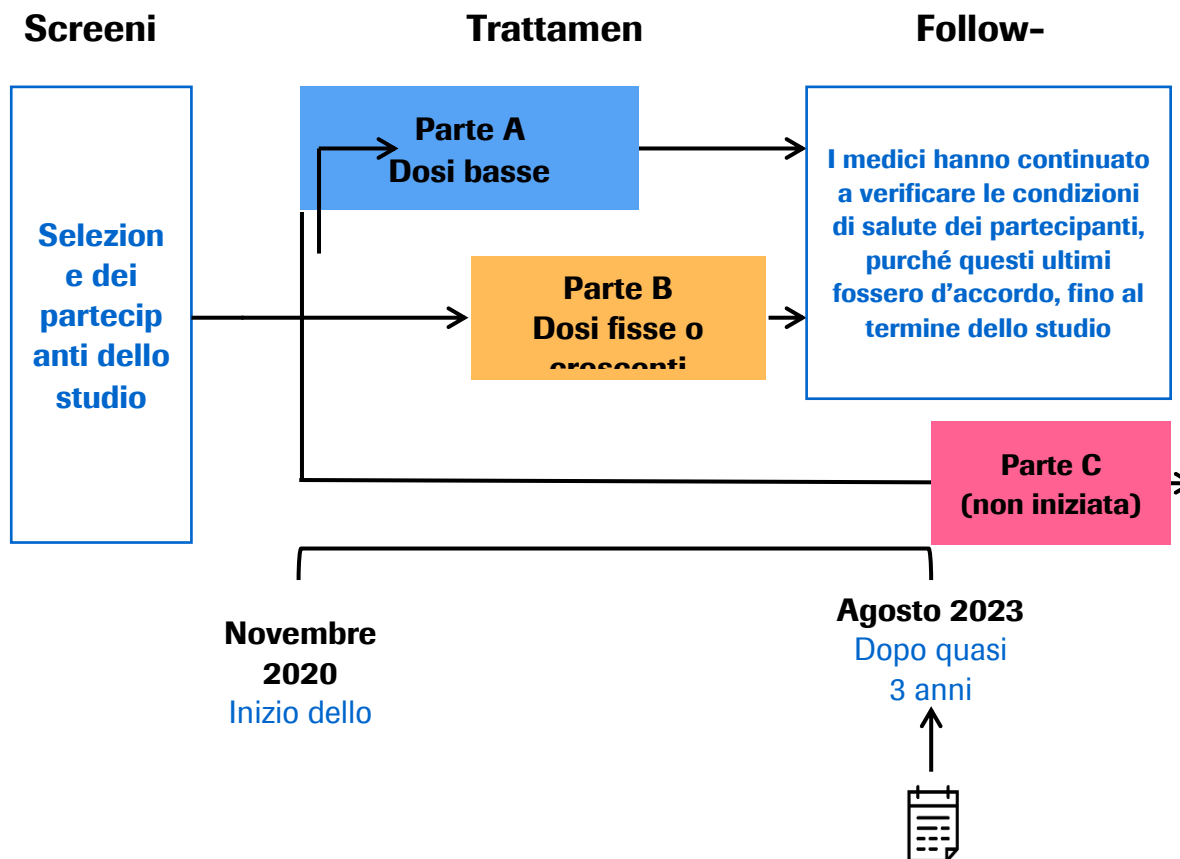
Le dosi bersaglio erano comprese tra 1 e 18 mg. I ricercatori hanno studiato gli effetti di diversi livelli di dose sull'organismo per determinare la dose più efficace per il trattamento della LMA.

- 60 soggetti hanno ricevuto RO7283420 per un massimo di 7 mesi. La somministrazione è avvenuta tramite flebo in vena, tranne in 6 soggetti che hanno ricevuto RO7283420 mediante iniezione sotto la pelle. Il farmaco è stato somministrato come segue:
 - dosi fisse ogni 3 settimane;
 - 1 dose crescente e successivamente la dose bersaglio ogni 3 settimane;
 - 2 dosi crescenti e successivamente la dose bersaglio ogni settimana;
 - 2 dosi crescenti e successivamente la dose bersaglio ogni 3 settimane.

Lo studio è stato interrotto anticipatamente perché RO7283420 non è stato tanto efficace quanto previsto nel ridurre i livelli delle cellule di LMA. Non è stato possibile somministrare dosi più elevate a causa degli effetti indesiderati.

La Parte C avrebbe dovuto valutare la sicurezza della dose migliore di RO7283420 e la sua efficacia su un maggior numero di soggetti con LMA. Lo studio è stato interrotto prima dell'inizio della Parte C.

Una volta terminato il trattamento con il farmaco in studio, ai soggetti è stato chiesto di tornare presso il centro sperimentale per sottoporsi ad altre visite, al fine di verificare le loro condizioni generali di salute. Il diagramma di flusso dello studio mostra tutte le fasi previste della sperimentazione. Il simbolo (📅) indica il punto in cui lo studio è stato interrotto.



4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Domanda 1. Quali sono stati il numero e la gravità degli effetti indesiderati?

Gli effetti indesiderati sono problemi medici (per es. capogiri) che si verificano durante lo studio.

- Vengono illustrati nel riassunto in quanto il medico dello studio ritiene che siano correlati ai trattamenti della sperimentazione.
- Non tutti i partecipanti dello studio hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati.
- Gli effetti indesiderati possono essere da lievi a molto gravi e variare da persona a persona.

Nei seguenti paragrafi vengono riportati gli effetti indesiderati gravi e comuni.

Un effetto indesiderato è considerato “grave” se è potenzialmente letale, se necessita di cure ospedaliere o se causa problemi persistenti.

Durante questo studio, 4 soggetti su 10 (40%) hanno manifestato almeno 1 effetto indesiderato grave.

Circa 8 soggetti su 10 (82%) hanno manifestato un effetto indesiderato che non è stato considerato grave.

La sicurezza di RO7283420 è risultata simile a quella di altre immunoterapie nei soggetti con LMA.

Quanti soggetti hanno manifestato effetti indesiderati e qual è stata la gravità di questi effetti?



Nel paragrafo 5 “Quali sono stati gli effetti indesiderati?” sono riportate maggiori informazioni sul tipo di effetti indesiderati manifestati dai soggetti.

Domanda 2. Qual è stata la dose massima di RO7283420 che è stato possibile somministrare in sicurezza?

La dose massima di RO7283420 che è stato possibile somministrare in sicurezza è stata 12 mg. Questa è stata somministrata dopo 2 dosi crescenti (1 mg e poi 3 mg), a cui è seguita la dose bersaglio di 12 mg.

L'effetto indesiderato più comune che ha impedito di somministrare dosi più elevate di RO7283420 ai soggetti è stata la "sindrome da rilascio di citochine". La sindrome da rilascio di citochine si verifica quando il sistema immunitario reagisce in modo insolito a un'infezione o a un'immunoterapia antitumorale. Durante questa reazione vengono rilasciate nell'organismo sostanze chiamate "citochine", che possono causare vari sintomi, come febbre, nausea, mal di testa ed eruzione cutanea. È anche possibile che si manifestino battito cardiaco accelerato, bassa pressione sanguigna e difficoltà respiratorie.

Domanda 3. Quanto è stato efficace RO7283420 come trattamento per la LMA?

Le informazioni sull'efficacia di RO7283420 erano disponibili in 47 partecipanti dello studio.

I ricercatori hanno valutato quanti soggetti hanno ottenuto una risposta positiva al trattamento.

- 3 soggetti su 47 (6%) non presentavano tracce del tumore negli esami o nelle indagini di diagnostica per immagini dopo il trattamento.
 - 1 soggetto ha ricevuto 1 dose crescente (2 mg) e successivamente dosi bersaglio da 12 mg.
 - 1 soggetto ha ricevuto 2 dosi crescenti (1 mg e poi 3 mg) e successivamente dosi bersaglio da 6 mg.
 - 1 soggetto ha ricevuto 2 dosi crescenti (1 mg e poi 6 mg) e successivamente dosi bersaglio da 12 mg.

I ricercatori hanno anche valutato quanto si è ridotto il numero di cellule di LMA nel sangue o nel midollo osseo dopo il trattamento nei soggetti che hanno ottenuto la risposta migliore.

- In 8 soggetti su 47 (17%), le cellule di LMA nel sangue o nel midollo osseo si sono ridotte di oltre il 50% dopo il trattamento rispetto all'inizio dello studio.

In questo paragrafo vengono riportati solo i risultati principali dello studio. Per informazioni su tutti gli altri risultati, è possibile consultare i siti web indicati alla fine del riassunto (vedere paragrafo 8 "Dove posso trovare maggiori informazioni?").

5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?

Effetti indesiderati gravi

Nella seguente tabella vengono riportati gli effetti indesiderati gravi più comuni correlati al farmaco in studio, che si sono verificati in 2 o più partecipanti dello studio. Alcuni soggetti hanno manifestato più di 1 effetto indesiderato e pertanto sono inclusi in più righe della tabella.

Effetti indesiderati gravi segnalati nello studio	Soggetti trattati con R07283420 (62 soggetti in totale)
Sindrome da rilascio di citochine	29% (18 soggetti su 62)
Reazione cutanea nel punto in cui è stato inserito l'ago per somministrare il trattamento*	3% (2 soggetti su 62)
Reazione alla flebo in vena**	3% (2 soggetti su 62)

*I sintomi includono arrossamento, gonfiore o eruzione cutanea.

**I sintomi includono vomito, conati, sensazione di freddo che causa tremori, pressione sanguigna bassa o elevata, febbre, dolore o fastidio alla testa, frequenti feci acquose, fiato corto e tosse.

Un soggetto è deceduto a causa di un effetto indesiderato potenzialmente correlato al farmaco in studio, una reazione eccessiva estrema del sistema immunitario (nota come linfocitopenia emofagocitica o HLH). La HLH è simile alla sindrome da rilascio di citochine, ma molto più grave.

Durante lo studio, alcuni soggetti hanno deciso di interrompere il trattamento a causa di effetti indesiderati:

- 9 soggetti su 62 (15%) hanno interrotto il trattamento.

Effetti indesiderati più comuni

Nella seguente tabella vengono riportati gli effetti indesiderati più comuni, che si sono verificati in 3 o più partecipanti dello studio. Alcuni soggetti hanno manifestato più di 1 effetto indesiderato e pertanto sono inclusi in più righe della tabella.

Effetti indesiderati più comuni segnalati nello studio	Soggetti trattati con RO7283420 (62 soggetti in totale)
Sindrome da rilascio di citochine	61% (38 soggetti su 62)
Livelli di alanina aminotransferasi ("ALT") nel sangue più elevati del solito, che possono indicare un potenziale danno al fegato	11% (7 soggetti su 62)
Livelli di aspartato aminotransferasi ("AST") nel sangue più elevati del solito, che possono indicare un potenziale danno al fegato, al cuore o ai reni	10% (6 soggetti su 62)
Eruzione cutanea	8% (5 soggetti su 62)
Livelli di gamma-glutamyl transferasi ("GGT") nel sangue più elevati del solito, che possono indicare un potenziale danno al fegato o alle vie biliari	5% (3 soggetti su 62)
Mancanza di energia o di forza	5% (3 soggetti su 62)
Febbre	5% (3 soggetti su 62)
Vomito	5% (3 soggetti su 62)
Livelli di proteine nelle urine più elevati del solito, che possono indicare un potenziale danno ai reni	5% (3 soggetti su 62)

Altri effetti indesiderati

Per informazioni su altri effetti indesiderati (non riportati nei precedenti paragrafi), è possibile consultare i siti web indicati alla fine del riassunto (vedere paragrafo 8 "Dove posso trovare maggiori informazioni?").

6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni presentate in questo documento sono tratte da un unico studio condotto su 62 soggetti con LMA. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a conoscere meglio la LMA e RO7283420.

- RO7283420 non ha ridotto i livelli delle cellule di LMA tanto quanto necessario per essere un trattamento efficace per la LMA.
- Nel complesso, dosi di RO7283420 più elevate non hanno permesso di ridurre maggiormente il livello delle cellule di LMA rispetto a dosi inferiori.
- Non è stato possibile somministrare dosi di RO7283420 ancora più elevate a causa degli effetti indesiderati.

7. Sono previsti altri studi?

Al momento della stesura del presente riassunto, non sono previsti altri studi volti a valutare RO7283420.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni sullo studio, è possibile consultare i siti web indicati di seguito:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04580121>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000216-30/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-dose-escalation-and-expansion-study-evaluating-the-sa-65126.html>

Se vuole saperne di più sui risultati dello studio, il titolo completo del relativo articolo scientifico è: “<>”. Gli autori dell’articolo scientifico sono: <> *et al.* L’articolo è stato pubblicato sulla rivista “<>”, numero del volume <>, alle pagine <>.

Chi posso contattare in caso di domande sullo studio?

In caso di altre domande dopo la lettura del riassunto:

- visiti la piattaforma “Roche per i pazienti” e compili il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-dose-escalation-and-expansion-study-evaluating-the-sa-65126.html>;
- contatti un rappresentante della sede locale di Roche.

Se ha partecipato allo studio e ha delle domande sui risultati:

- si rivolga al medico o al personale dello studio presso l’ospedale o la clinica in cui è stata condotta la sperimentazione.

In caso di domande sul suo trattamento:

- si rivolga al suo medico curante.

Chi ha organizzato e finanziato lo studio?

Lo studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede a Basilea, in Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è: “Studio di fase I, multicentrico, in aperto per la valutazione della sicurezza, della tollerabilità, della farmacocinetica e della farmacodinamica di RO7283420 in monoterapia per la leucemia mieloide acuta in recidiva ematologica e molecolare/refrattaria”.

- Il numero di protocollo dello studio è: WP42004.
- Il codice identificativo ClinicalTrials.gov dello studio è: NCT04580121.
- Il numero EudraCT dello studio è: 2020-000216-30.