

Sintesi dei risultati di una sperimentazione

Studio per valutare l'efficacia di idasanutlin più citarabina vs. citarabina in soggetti con leucemia mieloide acuta recidivata o refrattaria (studio MIRROS)

Per il titolo completo dello studio si veda la fine della presente sintesi.

Informazioni sulla presente sintesi

Questa è la sintesi dei risultati di una sperimentazione clinica (in questo documento chiamata "studio"), redatta per:

- Il pubblico generale e
- Le persone che hanno partecipato allo studio.

La sintesi si basa sulle informazioni note al momento della stesura.

Lo studio è stato iniziato a dicembre 2015 ed è terminato ad aprile 2020. La presente sintesi include i risultati completi che sono stati raccolti e analizzati nel mese di novembre 2020.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere sono necessarie molte persone e molti studi. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

- **Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; la invitiamo a parlare sempre con il suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul Strattamento.**

Contenuto della sintesi

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è successo durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?
6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove si possono ottenere informazioni supplementari?

Glossario

- LMA = leucemia mieloide acuta, un tipo di tumore del sangue

Ringraziamento alle persone che hanno partecipato a questo studio

Le persone che hanno partecipato a questo studio hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sulla leucemia mieloide acuta (LMA) e sui medicinali valutati: idasanutlin e citarabina.

Informazioni fondamentali su questo studio

- Questo studio è stato condotto per individuare un nuovo modo per trattare le persone colpite da LMA.
- In questo studio, ai partecipanti è stata somministrata l'associazione sperimentale di medicinali in studio (idasanutlin più citarabina) oppure citarabina associata a placebo; il trattamento ricevuto da ciascun partecipante è stato stabilito in modo casuale.
- Lo studio ha incluso 447 persone in 19 Paesi.
- La conclusione principale cui è giunto lo studio è stata che l'associazione idasanutlin più citarabina non ha dato risultati migliori nel trattamento di persone con LMA rispetto a citarabina più placebo.
- Un numero lievemente superiore di partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina rispetto a quelli trattati con citarabina più placebo ha sviluppato effetti indesiderati.

1. Informazioni generali su questo studio

Perché è stato condotto questo studio?

Lo studio è stato condotto in partecipanti con leucemia mieloide acuta (LMA).

La leucemia è un tipo di tumore del sangue e l'aggettivo "mieloide" indica che la leucemia interessa un particolare tipo di globuli bianchi chiamati "cellule mieloidi". Queste cellule rivestono un ruolo importante nel contrastare le infezioni, ma contribuiscono anche allo sviluppo e alla riparazione dei tessuti. La leucemia mieloide acuta è un tumore aggressivo delle cellule mieloidi.

Molte persone colpite dalla LMA vengono inizialmente trattate con chemioterapia intensiva (un approccio che è chiamato anche "induzione"). Questo trattamento si rivela efficace nel trattare la maggior parte delle persone nel breve termine, ma la LMA spesso si ripresenta (in questo caso si parla di LMA "recidivata"). Le persone in cui non si osservano miglioramenti con la chemioterapia di induzione vengono definite "refrattarie".

Non esiste un trattamento standard per chi è affetto da LMA recidivata o refrattaria. La citarabina è un medicinale che viene utilizzato molto di frequente nella chemioterapia intensiva e molti studi clinici lo hanno valutato in associazione ad altri medicinali. Questo studio ha valutato un altro medicinale chiamato idasanutlin in associazione alla citarabina per stabilire se potesse migliorare gli esiti dei pazienti con LMA recidivata o refrattaria.

Quali sono stati i medicinali oggetto dello studio?

Lo studio ha valutato 2 medicinali:

- **Citarabina** – un medicinale esistente

- **Idasanutlin** – il medicinale in fase di valutazione.

La citarabina è un medicinale esistente per il trattamento di persone con LMA.

- La citarabina agisce interrompendo la replicazione del materiale genetico nelle cellule. Impedendo la duplicazione del materiale genetico, blocca la duplicazione delle cellule tumorali impedendo al tumore di crescere ulteriormente e aiuta a impedire la diffusione delle cellule tumorali nel corpo.

Idasanutlin è il medicinale valutato in questo studio; il suo modo d'azione è diverso rispetto a quello della citarabina.

- Idasanutlin agisce attivando dei segnali che dicono alle cellule tumorali di morire.
- Ciò significa che potrebbe aiutare a trattare le persone con LMA.

L'associazione idasanutlin più citarabina è stata confrontata con citarabina più placebo.

- Il placebo aveva lo stesso aspetto di idasanutlin, ma non conteneva un medicinale vero e proprio. Ciò significa che non ha esercitato sul corpo alcun effetto correlato al medicinale.
- I ricercatori hanno confrontato l'associazione idasanutlin più citarabina con citarabina più placebo in modo da poter dimostrare quali vantaggi o effetti indesiderati fossero effettivamente provocati da idasanutlin.

Cosa si proponevano di scoprire i ricercatori?

- I ricercatori hanno condotto questo studio per confrontare l'associazione idasanutlin più citarabina con l'associazione idasanutlin più placebo per stabilire il grado di azione di idasanutlin più citarabina (vedere paragrafo 4 "Quali sono stati i risultati dello studio?").
- Volevano inoltre stabilire il grado di sicurezza del medicinale determinando il numero di persone che hanno manifestato effetti indesiderati e la loro gravità durante l'assunzione dei medicinali nel corso di questo studio (vedere paragrafo 5 "Quali sono stati gli effetti indesiderati?").

La domanda principale cui i ricercatori volevano dare una risposta era:

1. I partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina vivono più a lungo rispetto a quelli trattati con citarabina più placebo?

Le altre domande cui i ricercatori volevano dare una risposta erano:

2. Quanti partecipanti hanno risposto ai trattamenti?
3. Quali sono stati gli effetti indesiderati dei trattamenti?

Che tipo di studio è stato?

Questo studio è stato uno studio "di fase III". In questo studio, un grande numero di persone con LMA ha assunto idasanutlin più citarabina o citarabina più placebo allo scopo di individuare gli effetti indesiderati di idasanutlin più citarabina e stabilire se

Data della sintesi per non addetti ai lavori: gennaio 2021

questa associazione potesse aiutare le persone con LMA a vivere più a lungo. In questo modo si intendeva stabilire se questo trattamento avrebbe potuto essere approvato per la somministrazione ai pazienti da parte di professionisti sanitari.

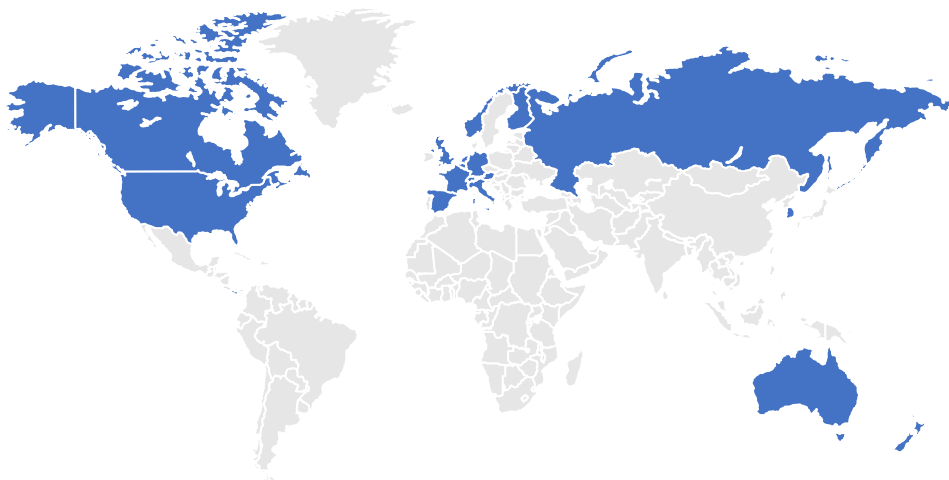
Questo è stato uno studio “randomizzato”. Ciò significa che è stato stabilito in modo casuale quale associazione di medicinali somministrare ai partecipanti allo studio. Scegliere in modo casuale quale medicinale assumeranno i partecipanti aumenta le probabilità di ottenere gruppi di persone con un mix di caratteristiche simili (ad esempio per età e sesso). Eccetto gli specifici medicinali analizzati in ciascun gruppo, tutti gli altri aspetti del trattamento sono stati gli stessi tra i due gruppi.

Lo studio è stato condotto “in doppio cieco”. Uno studio si conduce “in cieco” in modo che eventuali effetti osservati in seguito alla somministrazione del medicinale non siano dovuti a ciò che le persone si aspetterebbero di osservare se sapessero quale medicinale stanno assumendo. Ciò significa che nessuna delle persone coinvolte nello studio (medici e partecipanti) sapeva quali trattamenti stesse ricevendo ciascun partecipante. I medici avevano comunque la possibilità di scoprire il trattamento assegnato a ciascuno in caso di effetti indesiderati preoccupanti.

Quando e dove è stato condotto lo studio?

Lo studio è stato iniziato a dicembre 2015 ed è terminato ad aprile 2020. La presente sintesi include i risultati completi che sono stati analizzati nel mese di novembre 2020.

Lo studio è stato condotto presso 79 centri in 19 Paesi diversi. Nella cartina che segue sono mostrati i Paesi in cui si è svolto lo studio.



Australia
Austria
Belgio
Canada
Finlandia

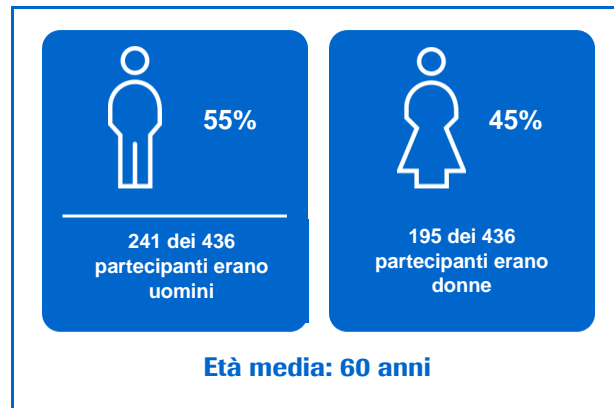
Francia
Germania
Israele
Italia
Corea (Repubblica

Paesi Bassi
Norvegia
Nuova Zelanda
Panama
Russia

Spagna
Svizzera
Regno Unito
Stati Uniti d'America

2. Chi ha preso parte a questo studio?

A questo studio hanno partecipato 447 persone con LMA e questa sintesi contiene i risultati relativi a 436 partecipanti. L'età media dei partecipanti era 60 anni. 241 dei 436 partecipanti (55,3%) erano di sesso maschile e 195 dei 436 partecipanti (44,7%) erano di sesso femminile.



Hanno potuto partecipare allo studio le persone che:

- Avevano ricevuto una diagnosi di LMA
- Avevano ricevuto al massimo 2 trattamenti precedenti che non erano risultati efficaci (soggetti refrattari) o erano stati efficaci per un po', ma poi il tumore si era ripresentato (soggetti recidivati).

Non hanno potuto partecipare allo studio i soggetti nei quali:

- La LMA si era sviluppata a partire da una malattia del sangue diagnosticata in precedenza, che è poi peggiorata in LMA
- La LMA si era sviluppata dopo aver ricevuto il trattamento con una chemioterapia per trattare un altro tumore.

Sono state eseguite anche delle analisi genetiche per analizzare eventuali cambiamenti del materiale genetico (le cosiddette "mutazioni"). I medici che hanno partecipato a questo studio hanno ricercato una mutazione in un gene chiamato *TP53*. Questo gene fornisce le istruzioni per produrre una proteina chiamata "proteina tumorale 53", che contribuisce a regolare la crescita cellulare ed è importante per impedire la crescita incontrollata delle cellule. Sebbene lo studio non abbia escluso le persone che presentavano questa mutazione, alcuni delle analisi riportate in questa sintesi hanno valutato solamente le persone che non presentavano questa mutazione (in questo caso il gene è definito *wild type*).

3. Cosa è successo durante lo studio?

Durante lo studio i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere uno dei due trattamenti. I trattamenti sono stati scelti casualmente da un computer.

I trattamenti dello studio sono stati somministrati in cicli e ciascun ciclo ha avuto una durata di 28 giorni. I gruppi di trattamento erano i seguenti:

- **Idasanutlin più citarabina** – idasanutlin somministrato sotto forma di compressa da assumere per bocca due volte al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo e citarabina somministrata mediante infusione in vena una volta al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo
- **Citarabina più placebo** – placebo somministrato sotto forma di compressa da assumere per bocca due volte al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo e citarabina somministrata mediante infusione in vena una volta al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo.

Dopo che i partecipanti hanno completato il primo ciclo di trattamento, sono stati sottoposti a un controllo per rilevare eventuali cambiamenti della loro LMA. Quelli che hanno dimostrato una risposta al trattamento hanno ricevuto fino a 2 cicli di trattamento ulteriori.

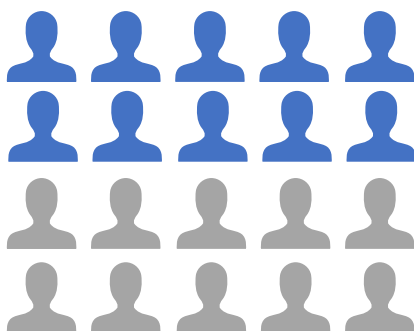
4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Domanda 1: i partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina sono sopravvissuti più a lungo rispetto a quelli trattati con citarabina più placebo?

I ricercatori hanno valutato il tempo in cui sono sopravvissuti i partecipanti *TP53-wild type* trattati con idasanutlin più citarabina rispetto all'associazione citarabina più placebo. Dall'analisi è emerso che l'associazione idasanutlin più citarabina non ha dato risultati migliori nel trattamento dei partecipanti con LMA rispetto a citarabina più placebo, e la durata della sopravvivenza è stata simile nei due gruppi. Metà dei partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina era ancora in vita dopo 8,3 mesi; nel gruppo trattato con citarabina più placebo, la metà era ancora in vita dopo 9,1 mesi.

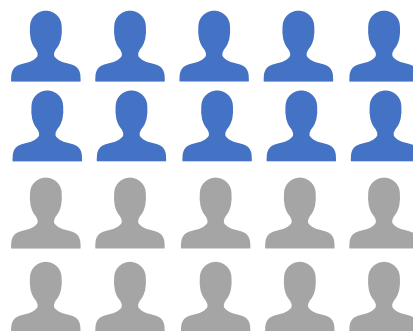
Metà dei partecipanti trattati con **idasanutlin più citarabina** era ancora in vita dopo

8,3
mesi



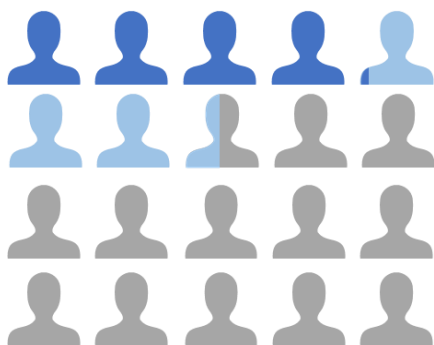
Metà dei partecipanti trattati con **citarabina più placebo** era ancora in vita dopo

9,1
mesi



Domanda 2: quanti partecipanti hanno risposto ai trattamenti?

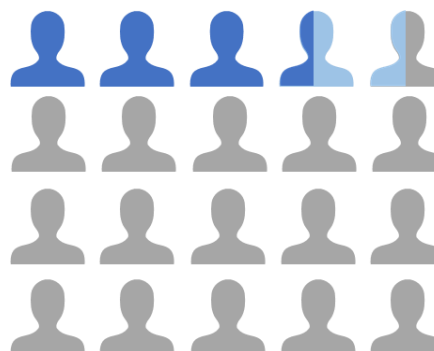
Un'altra informazione che i ricercatori hanno raccolto è stato il numero di partecipanti che hanno risposto al trattamento. Complessivamente, 47 dei 232 (20,3%) partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina hanno fatto registrare una "risposta completa" al termine del trattamento; ciò significa che non presentavano più segni della LMA nel sangue. Hanno invece fatto registrare una risposta completa 21 dei 123 (17,1%) partecipanti trattati con citarabina più placebo.



Il **20,3%** dei partecipanti trattati con **idasanutlin più citarabina** ha fatto registrare una "risposta completa"

Il tasso di risposta complessivo è stato del

38,8% nei partecipanti trattati con **idasanutlin più citarabina**



Il **17,1%** dei partecipanti trattati con **idasanutlin più placebo** ha fatto registrare una "risposta completa"

Il tasso di risposta complessivo è stato del

22,0% nei partecipanti trattati con **citarabina più placebo**

Il tasso di risposta complessivo, che include i partecipanti che hanno fatto osservare un certo miglioramento della loro LMA e quelli che hanno conseguito una risposta completa, è stato di 90 su 232 (38,8%) per i soggetti trattati con idasanutlin più citarabina e di 27 su 123 (22,0%) tra i soggetti trattati con citarabina più placebo.

In questa sezione sono mostrati soltanto i risultati principali dello studio. È possibile reperire informazioni su tutti gli altri risultati nei siti web riportati al termine della presente sintesi (vedere paragrafo 8).

5. Quali sono stati gli effetti indesiderati?

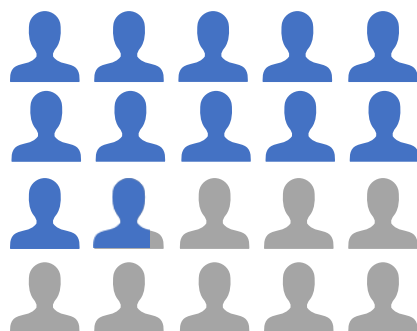
Gli effetti indesiderati sono problemi medici (come capogiri) che si manifestano durante lo studio.

- Non tutte le persone coinvolte nello studio hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati elencati.
- Gli effetti indesiderati possono avere un'intensità da lieve a molto grave e variare da persona a persona.
- È importante essere consapevoli che gli effetti indesiderati riferiti in questa sede sono quelli emersi solo da questo studio. Pertanto, gli effetti indesiderati illustrati qui potrebbero essere diversi da quelli osservati in altri studi.
- Nei paragrafi che seguono sono riportati gli effetti indesiderati gravi e comuni.

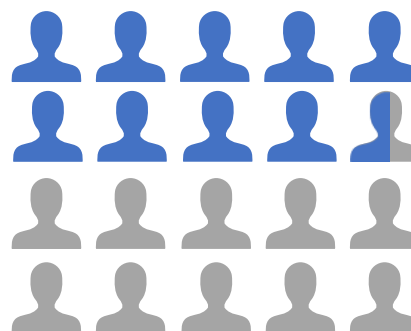
Effetti indesiderati gravi

Un effetto indesiderato è ritenuto grave se mette in pericolo la vita, richiede cure in ospedale, provoca problemi duraturi o è ritenuto di significato medico rilevante dal medico. L'analisi della sicurezza è stata condotta su tutti i partecipanti inclusi nello studio (sia quelli *TP53-wild type* sia quelli che presentavano la mutazione di *TP53*).

Nel corso dello studio, molti partecipanti hanno manifestato effetti indesiderati gravi:



Il **59,2%** dei partecipanti trattati con **idasanutlin più citarabina** ha manifestato almeno un effetto indesiderato grave



Il **48,3%** dei partecipanti trattati con **citarabina più placebo** ha manifestato almeno un effetto indesiderato grave

Nella tabella che segue sono riportati gli effetti indesiderati gravi più comuni che hanno interessato più del 5% dei partecipanti di ciascun gruppo.

Effetti indesiderati gravi riferiti in questo studio	Partecipanti che hanno assunto idasanutlin più citarabina (292 persone in totale)	Partecipanti che hanno assunto citarabina più placebo (149 persone in totale)
Sepsi (avvelenamento del sangue)	11,6% (34 su 292)	5,4% (8 su 149)
Febbre associata a riduzione del numero di neutrofili (un tipo di cellule del sangue che)	9,6% (28 su 292)	8,7% (13 su 149)

combattono le infezioni)		
Polmonite	7,2% (21 su 292)	8,7% (13 su 149)
Shock settico	3,8% (11 su 292)	5,4% (8 su 149)

Durante lo studio, alcuni partecipanti hanno deciso di smettere di prendere il medicinale che stavano assumendo a causa degli effetti indesiderati.

- Nel gruppo trattato con placebo più citarabina, 12 partecipanti su 292 (4,1%) hanno interrotto l'assunzione di uno o di entrambi i trattamenti.
- Nel gruppo trattato con citarabina più placebo, 2 partecipanti su 149 (1,3%) hanno interrotto l'assunzione di uno o di entrambi i trattamenti.

Effetti indesiderati più comuni

Nel corso dello studio, molti partecipanti hanno manifestato effetti indesiderati comuni:



Il **100%** dei partecipanti trattati con **idasanutlin più citarabina** ha manifestato almeno un effetto indesiderato



Il **100%** dei partecipanti trattati con **citarabina più placebo** ha manifestato almeno un effetto indesiderato

Gli effetti indesiderati più comuni sono stati le tossicità gastrointestinali, che hanno incluso per esempio nausea, vomito e dolore addominale.

- Il 96,2% dei partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina ha manifestato tossicità gastrointestinali.
- L'85,9% dei partecipanti trattati con citarabina più placebo ha manifestato tossicità gastrointestinali.

Gli effetti indesiderati possono essere classificati anche in base alla loro gravità, attribuendo agli effetti più gravi un grado più alto (5 è il grado massimo).

- Il 94,9% dei partecipanti trattati con idasanutlin più citarabina ha manifestato almeno un effetto indesiderato di grado 3-5.

- Il 96,0% dei partecipanti trattati con citarabina più placebo ha manifestato almeno un effetto indesiderato di grado 3-5.

Nella tabella che segue sono riportati i più comuni effetti indesiderati di grado 3-5:

Effetti indesiderati di grado 3-5 più comuni	Partecipanti che hanno assunto idasanutlin più citarabina (292 persone in totale)	Partecipanti che hanno assunto citarabina più placebo (149 persone in totale)
Febbre associata a riduzione del numero di neutrofili (un tipo di cellule del sangue che combattono le infezioni)	53,1% (155 su 292)	49,7% (74 su 149)
Riduzione delle piastrine	41,1% (120 su 292)	47,7% (71 su 149)
Riduzione del numero di globuli rossi	23,3% (68 su 292)	28,9% (43 su 149)

Altri effetti indesiderati

È possibile trovare informazioni su altri effetti indesiderati (non riferiti nelle sezioni precedenti) sui siti web elencati al termine della presente sintesi – vedere paragrafo 8.

6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?

Le informazioni presentate in questa sezione provengono da un singolo studio condotto su 447 pazienti con LMA recidivata o refrattaria. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori ad acquisire maggiori informazioni sull'uso di idasanutlin e citarabina nel trattamento della LMA recidivata o refrattaria.

Nessun singolo studio può dirci tutto dei rischi e dei benefici di un medicinale. Per scoprire tutto ciò che abbiamo bisogno di sapere sono necessarie molte persone e molti studi. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

- **Ciò significa che non deve prendere una decisione sulla base di questa singola sintesi; la invitiamo a parlare sempre con il suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul suo trattamento.**

7. Sono in programma altri studi?

Al momento della stesura della presente sintesi, non sono in programma ulteriori studi sull'uso di idasanutlin più citarabina negli adulti.

8. Dove si possono ottenere informazioni supplementari?

È possibile ottenere ulteriori informazioni su questo studio nei siti web elencati di seguito:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02545283>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003065-15/AT>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>

Chi posso contattare se ho domande su questo studio?

Se ha ulteriori domande dopo aver letto la presente sintesi:

- Visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>
- Contatti un rappresentante presso l'ufficio Roche locale.

Se ha partecipato allo studio e ha domande sui risultati:

- Si rivolga al medico o al personale dello studio presso l'ospedale o la clinica dello studio.

Se ha domande sul suo trattamento:

- Si rivolga al medico responsabile del suo trattamento.

Chi ha organizzato e sovvenzionato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e sovvenzionato da F. Hoffmann-La Roche, Ltd., con sede legale a Basilea, Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni per l'identificazione

Il titolo completo di questo studio è: "A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III STUDY OF IDASANUTLIN, AN MDM2 ANTAGONIST, WITH CYTARABINE VERSUS CYTARABINE PLUS PLACEBO IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)" (Studio di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'uso di idasanutlin, un antagonista di MDM2, e citarabina rispetto a citarabina più placebo in pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) recidivata o refrattaria).

Lo studio è chiamato anche "MIRROS".

- Il numero del protocollo di questo studio è WO29519.
- Il numero identificativo di questo studio su ClinicalTrials.gov è: NCT02545283
- Il numero EudraCT di questo studio è 2014-003065-15.