

Risultati dello studio clinico

Il presente documento riassuntivo illustra i risultati di un solo studio. I ricercatori devono prendere in esame i risultati di diversi tipi di studi per capire se un farmaco sperimentale è efficace, qual è il suo meccanismo d'azione e se prescriverlo ai pazienti è sicuro. I risultati di questo studio potrebbero differire da quelli di altri studi esaminati dai ricercatori.

Sponsor: Pfizer Inc.

Farmaco/i studiato/i: DAURISMO® (glasdegib)

Numero di protocollo: B1371019

Periodo dello studio: Gruppo di trattamento intensivo: Dal 20 aprile 2018 al 01 febbraio 2021, con dati raccolti fino all'11 novembre 2021;
Gruppo di trattamento non intensivo: Dal 18 giugno 2018 al 05 giugno 2020, con raccolta dati fino al 17 gennaio 2022.

Titolo dello studio: Studio di Glasdegib con chemioterapia intensiva o standard in pazienti con leucemia mieloide acuta non trattata
[Uno studio randomizzato (1:1), in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo per valutare la chemioterapia intensiva con o senza glasdegib (PF-04449913) o azacitidina (AZA) con o senza glasdegib in pazienti con leucemia mieloide acuta precedentemente non trattata]

Data del presente

documento: 13 settembre 2022

— Grazie —

Se ha partecipato a questo studio, Pfizer, lo Sponsor, desidera ringraziarLa.

La presente sintesi descrive i risultati dello studio. Per eventuali domande relative allo studio o ai risultati, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del centro presso il quale ha partecipato.

Perché è stato condotto questo studio?

Che cos'è la leucemia mieloide acuta?

La leucemia mieloide acuta, conosciuta anche come AML, è un tumore comune del sangue che si origina dalle cellule mieloidi del midollo osseo che proliferano in maniera incontrollata. Il midollo osseo è il tessuto molle situato all'interno di alcune ossa e svolge un ruolo cruciale nella produzione delle nuove cellule del sangue. Le cellule mieloidi sono responsabili della produzione di globuli rossi, alcuni tipi di globuli bianchi e piastrine. I globuli rossi trasportano l'ossigeno dai polmoni alle parti del corpo che lo richiedono e riportano anche l'anidride carbonica ai polmoni in modo che possa essere espulsa. I globuli bianchi combattono le infezioni e le piastrine aiutano a fermare le emorragie quando i vasi sanguigni sono danneggiati. Sebbene l'AML abbia origine nel midollo osseo, può diffondersi in altre parti del corpo.

Che cos'è glasdegib?

Questa ricerca ha studiato Glasdegib. Glasdegib rientra in una nuova classe di farmaci noti come inibitori di Hedgehog o Smoothed (SMO) ed è stato concepito per ridurre o arrestare la crescita delle cellule leucemiche. Al momento dell'inizio di questo studio, glasdegib era un farmaco sperimentale. Un farmaco sperimentale è un farmaco che non ha ancora ricevuto l'approvazione nel paese in cui viene utilizzato. Nel corso dello studio, la FDA (Food and Drug Administration) statunitense ha approvato glasdegib in combinazione con citarabina a basso dosaggio per il trattamento della AML di nuova diagnosi. Era il novembre del 2018. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha dato la sua approvazione nel giugno 2020. Glasdegib è venduto in questi Paesi con il nome di DAURISMO®.

Gli altri trattamenti utilizzati in questo studio sono citarabina, daunorubicina e azacitidina. Sono tutti trattamenti antitumorali autorizzati per la AML e spesso vengono descritti come chemioterapia.

Qual era l'obiettivo di questo studio?

Lo scopo di questa ricerca clinica è confrontare gli effetti del farmaco dello studio, glasdegib, con un placebo al fine di accertare l'efficacia di glasdegib in combinazione con la chemioterapia per aiutare i partecipanti a vivere più a lungo. In questo studio sono stati esaminati due diversi regimi chemioterapici:

- Chemioterapia intensiva con citarabina e daunorubicina. Questo trattamento è comunemente impiegato per pazienti affetti da AML negli Stati Uniti e in Europa, ma è noto per la sua natura aggressiva. Tali farmaci sono potenti e altamente tossici, rendendo questo approccio non adatto a tutti i pazienti affetti da AML.
- Chemioterapia standard con azacitidina. Questo farmaco è parte delle opzioni terapeutiche per pazienti con AML negli Stati Uniti e in Europa, nel caso in cui tali pazienti non siano idonei alla chemioterapia intensiva.

I ricercatori desideravano rispondere al seguente interrogativo:

I partecipanti che hanno assunto glasdegib con la chemioterapia hanno vissuto più a lungo rispetto ai partecipanti che non hanno assunto glasdegib?

Come era strutturato lo studio?

Come è stato condotto lo studio?

Questo studio ha incluso partecipanti con AML che non erano stati precedentemente trattati per il loro cancro. I partecipanti sono stati suddivisi in 2 gruppi:

- Un gruppo di trattamento intensivo, che includeva i partecipanti idonei alla chemioterapia intensiva con citarabina e daunorubicina.

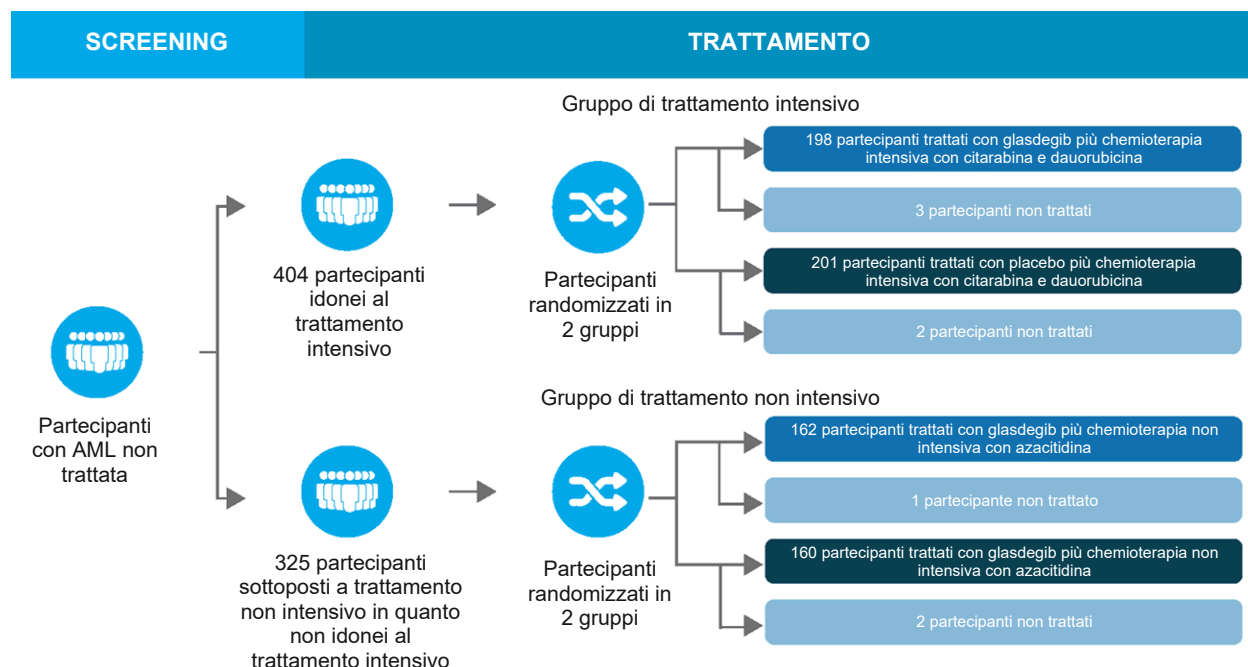
- Un gruppo di trattamento non intensivo, formato dai partecipanti non idonei alla chemioterapia intensiva e trattati con la chemioterapia standard con azacitidina.

Successivamente, i ricercatori hanno testato glasdegib su entrambi i gruppi di partecipanti per determinare se coloro che assumevano glasdegib insieme alla chemioterapia sopravvivevano più a lungo rispetto a coloro che assumevano il placebo in aggiunta alla chemioterapia. Un placebo non contiene alcun principio attivo, ma è identico nell'aspetto al farmaco oggetto dello studio. I partecipanti hanno assunto glasdegib o placebo una volta al giorno, con la possibilità di continuare questo trattamento per un massimo di 2 anni. La chemioterapia, sia intensiva che non intensiva, è stata somministrata ai partecipanti secondo le raccomandazioni del fabbricante. Coloro che hanno interrotto il trattamento durante lo studio sono stati monitorati per valutarne lo stato di salute.

I ricercatori hanno confrontato i risultati dei partecipanti allo studio che assumevano glasdegib più chemioterapia con i risultati dei partecipanti allo studio che assumevano placebo più chemioterapia. I partecipanti allo studio e i ricercatori non sapevano chi stesse assumendo glasdegib e chi il placebo. Questo tipo di studio è noto come studio "in cieco". Questo studio era in doppio cieco, il che significa che nessuno sapeva chi stesse assumendo quale trattamento durante lo studio. I partecipanti allo studio sono stati assegnati a ciascun gruppo solo per caso.

Il piano dello studio è illustrato nella Figura 1.

Figura 1. Piano dello studio



Dove si è svolto lo studio?

Per il Gruppo di trattamento intensivo, il Promotore ha condotto questo studio in 94 località in 20 stati in Nord America, America Centrale, Europa, Asia e Australia. Per il Gruppo di trattamento non intensivo, il Promotore ha condotto questo studio in 83 località in 21 stati in Nord America, America Centrale, Europa, Asia e Australia.

Quando si è svolto lo studio?

Per il Gruppo di trattamento intensivo, lo studio è iniziato il 20 aprile 2018 ed è terminato il 01 febbraio 2021, con dati raccolti fino all'11 novembre 2021. Per il Gruppo di trattamento non intensivo, lo studio è iniziato il 18 giugno 2018 ed è terminato il 05 giugno 2020, con raccolta dati fino al 17 gennaio 2022.

Chi ha partecipato allo studio?

Lo studio ha incluso partecipanti affetti da AML ma che non erano stati precedentemente trattati per il loro cancro.

Nel gruppo di trattamento intensivo,

- hanno partecipato in totale 236 uomini
- e 168 donne
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra i 19 e gli 86 anni.

Nel gruppo di trattamento non intensivo,

- hanno partecipato in totale 186 uomini
- e 139 donne
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra i 47 e i 94 anni.

I partecipanti dovevano essere trattati fino a quando il loro cancro non fosse peggiorato, non avessero subito una tossicità inaccettabile, non avessero abbandonato lo studio o non fossero morti.

Nel Gruppo di trattamento intensivo, dei 399 partecipanti che hanno iniziato lo studio e hanno ricevuto il trattamento, 390 partecipanti hanno interrotto l'assunzione del trattamento sperimentale. Tutti i 399 partecipanti hanno abbandonato prematuramente lo studio per loro scelta o perché un medico ha deciso che sarebbe stato meglio per quel paziente interrompere lo studio, perché sono deceduti o perché il Promotore ha chiuso lo studio. La maggior parte dei partecipanti ha lasciato lo studio perché sono morti.

Nel gruppo di trattamento non intensivo, dei 322 partecipanti che hanno iniziato lo studio e hanno ricevuto il trattamento, 306 partecipanti hanno smesso di assumere il trattamento dello studio. Ci sono stati 305 partecipanti che hanno lasciato lo studio prima che questo fosse terminato, per loro scelta oppure perché un medico ha deciso che sarebbe stato meglio per quel partecipante interrompere la sua partecipazione allo studio, perché sono deceduti o perché il Promotore ha chiuso lo studio. La maggior parte dei partecipanti ha lasciato lo studio perché sono morti o perché il Promotore ha chiuso lo studio. Ci sono 7 partecipanti che continuano a partecipare a questo studio dal gruppo di trattamento non intensivo.

Quanto è durato lo studio?

Nel Gruppo di trattamento intensivo, i partecipanti sono rimasti nello studio fino a 2 anni e 9 mesi e i dati sono stati raccolti per circa 3 anni e 7 mesi. Nel Gruppo di trattamento non intensivo, i partecipanti hanno partecipato allo studio per un massimo di 1 anno e 11 mesi, con dati raccolti per circa 3 anni e 7 mesi.

I ricercatori hanno interrotto il proseguimento dello studio da parte dei partecipanti al Gruppo di trattamento intensivo dopo una prima analisi dei dati nel 2020. Lo hanno fatto perché hanno riscontrato che non c'era alcuna differenza tra i partecipanti trattati con glasdegib più chemioterapia intensiva e quelli trattati con placebo più chemioterapia intensiva.

Per il Gruppo di trattamento intensivo, il Promotore ha iniziato a rivedere le informazioni raccolte fino a novembre 2021 e ha chiuso anticipatamente questa parte dello studio e ha poi stilato una relazione dei risultati. Per il Gruppo di trattamento non intensivo, il Promotore ha iniziato a rivedere le informazioni raccolte fino a gennaio 2022 e ha poi stilato una relazione dei risultati. Questo è un riepilogo delle relazioni del Gruppo di trattamento intensivo e del Gruppo di trattamento non intensivo. Al momento della stesura di questo documento, 7 partecipanti del Gruppo di trattamento non intensivo continuano a partecipare a questo studio.

Quali sono stati i risultati dello studio?

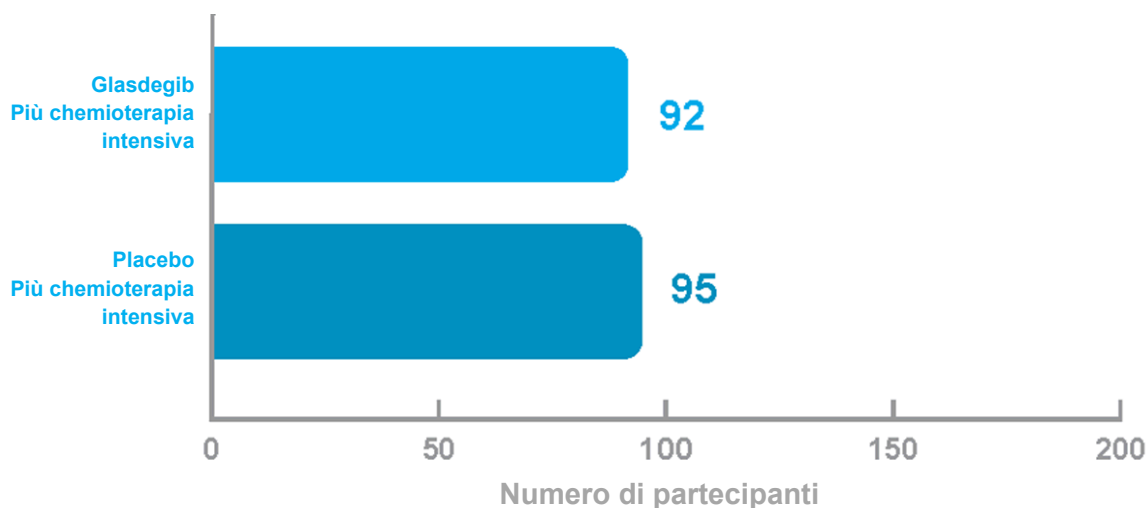
I partecipanti che hanno assunto glasdegib con la chemioterapia hanno vissuto più a lungo rispetto ai partecipanti che non hanno assunto glasdegib?

Per rispondere a questa domanda, i ricercatori hanno esaminato la sopravvivenza globale dei partecipanti allo studio. La sopravvivenza globale è il numero di partecipanti di un gruppo di trattamento che sono ancora in vita al termine di uno studio. I ricercatori hanno calcolato questo dato confrontando il numero di partecipanti vivi nel gruppo glasdegib più chemioterapia con il numero di partecipanti vivi nel gruppo placebo più chemioterapia.

Qual è stata la sopravvivenza globale dei partecipanti che hanno assunto glasdegib rispetto ai partecipanti che hanno assunto placebo nel Gruppo di trattamento intensivo?

Al termine dello studio, 92 dei 201 (46%) partecipanti a cui era stato inizialmente assegnato il trattamento con glasdegib più chemioterapia intensiva erano vivi. 95 partecipanti dei 203 (47%) a cui era stato inizialmente assegnato il trattamento con placebo più chemioterapia intensiva erano vivi. I ricercatori hanno concluso che i risultati erano simili tra i gruppi glasdegib e placebo, come illustrato nella Figura 2.

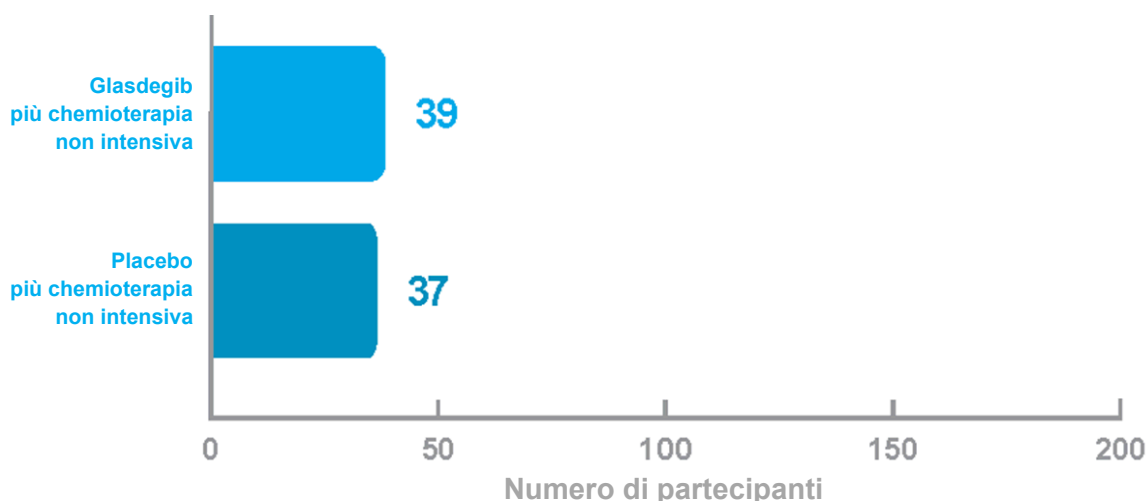
**Figura 2. Gruppo di trattamento intensivo:
Partecipanti che erano vivi alla fine dello studio**



Qual è stata la sopravvivenza globale dei partecipanti che hanno assunto glasdegib rispetto ai partecipanti che hanno assunto placebo nel Gruppo di trattamento non intensivo?

Al termine dello studio, 39 dei 163 (24%) partecipanti a cui era stato inizialmente assegnato il trattamento con glasdegib più chemioterapia standard erano vivi, mentre erano vivi 37 dei 162 (23%) partecipanti a cui era stato inizialmente assegnato il trattamento con placebo più chemioterapia standard. I ricercatori hanno concluso che i risultati erano simili tra i gruppi glasdegib e placebo, come illustrato nella Figura 3.

**Figura 3. Gruppo di trattamento non intensivo:
Partecipanti che erano vivi alla fine dello studio**



Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno deciso che i risultati dello studio sono probabilmente dovuti al caso. Questo significa che lo studio non ha mostrato che un trattamento era migliore di un altro nell'aiutare i partecipanti con AML non trattata a vivere più a lungo. I partecipanti a entrambi i gruppi glasdegib e placebo hanno mostrato una sopravvivenza simile.

Ciò non significa che tutti i pazienti in questo studio abbiano ottenuto questi risultati. Questo è un riepilogo soltanto di alcuni dei principali risultati di questo studio. Altri studi con glasdegib potrebbero presentare risultati diversi.

Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?

I ricercatori hanno registrato tutti i problemi medici che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. I partecipanti potrebbero aver avuto problemi medici per motivi non legati allo studio (ad esempio, causati da una patologia di base o manifestatisi per caso). Oppure, i problemi medici potrebbero essere stati causati dal trattamento in studio o da un altro medicinale che il partecipante stava assumendo. A volte la causa di un problema medico è ignota. Grazie al confronto dei problemi

medici di vari gruppi di trattamento in diversi studi, i medici cercano di capire quali sono gli effetti che un farmaco in studio potrebbe avere su un partecipante.

Nel Gruppo di trattamento intensivo, 394 partecipanti di questo studio su 399 (99%) hanno riscontrato almeno 1 problema medico. Complessivamente 41 (10%) partecipanti hanno lasciato lo studio a causa di problemi medici. Nel Gruppo di trattamento non intensivo, 319 partecipanti di questo studio su 322 (99%) hanno riscontrato almeno 1 problema medico. Complessivamente 108 (34%) partecipanti hanno lasciato lo studio a causa di problemi medici.

I problemi medici più comuni - quelli riportati da almeno il 30% dei partecipanti - sono descritti di seguito.

Sotto sono riportate le istruzioni su come leggere le Tabelle 1 e 2. Queste istruzioni possono essere utilizzate anche per le Tabelle 3 e 4, che elencano i problemi medici gravi.

Istruzioni per la comprensione delle Tabelle 1 e 2.

- La **prima** colonna delle Tabelle 1 e 2 elenca i problemi medici che sono stati comunemente riferiti durante lo studio. Sono elencati tutti i problemi medici riportati da almeno il 30% dei partecipanti.
- La **seconda** colonna indica quanti partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia standard o intensiva hanno riportato ogni problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia standard o intensiva che hanno riportato il problema medico.
- La **terza** colonna indica quanti dei partecipanti che hanno assunto placebo più chemioterapia standard o intensiva hanno riportato ciascun problema medico. Accanto a questo numero c'è la percentuale dei partecipanti che hanno assunto placebo più chemioterapia standard o intensiva che hanno riportato il problema medico.
- Utilizzando queste istruzioni, si può vedere che:

- Nel gruppo di trattamento intensivo, 110 dei 198 (56%) partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia intensiva hanno riferito nausea. Complessivamente 108 partecipanti su 201 (54%) che hanno assunto placebo più chemioterapia intensiva hanno riferito nausea.
- Nel gruppo di trattamento non intensivo, 75 dei 162 (46%) partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia standard hanno riferito un basso numero di globuli rossi nel sangue. Un totale di 73 partecipanti dei 160 (46%) che hanno assunto placebo più chemioterapia standard hanno riferito un basso numero di globuli rossi nel sangue.

Tabella 1. Gruppo di trattamento intensivo: Problemi medici comunemente riferiti dai partecipanti allo studio

Problema medico	Glasdegib più chemioterapia intensiva (198 partecipanti)	Placebo più chemioterapia intensiva (201 partecipanti)
Nausea	110 partecipanti su 198 (56%)	108 partecipanti su 201 (54%)
Basso numero di neutrofili, un tipo di globuli bianchi, nel sangue e febbre.	106 partecipanti su 198 (54%)	107 partecipanti su 201 (53%)
Basso numero di globuli rossi nel sangue	106 partecipanti su 198 (54%)	101 partecipanti su 201 (50%)
Diarrea	98 partecipanti su 198 (49%)	88 partecipanti su 201 (44%)
Febbre	83 partecipanti su 198 (42%)	87 partecipanti su 201 (43%)
Basso livello di potassio nel sangue	76 partecipanti su 198 (38%)	84 partecipanti su 201 (42%)
Basso numero di piastrine nel sangue	80 partecipanti su 198 (40%)	76 partecipanti su 201 (38%)

Stitichezza	71 partecipanti su 198 (36%)	61 partecipanti su 201 (30%)
Basso numero di globuli bianchi nel sangue	65 partecipanti su 198 (33%)	54 partecipanti su 201 (27%)

Tabella 2. Gruppo di trattamento non intensivo: Problemi medici comunemente riferiti dai partecipanti allo studio

Problema medico	Glasdegib più chemioterapia standard (162 partecipanti)	Placebo più chemioterapia standard (160 partecipanti)
Basso numero di globuli rossi nel sangue	75 partecipanti su 162 (46%)	73 partecipanti su 160 (46%)
Stitichezza	59 partecipanti su 162 (36%)	52 partecipanti su 160 (33%)
Nausea	58 partecipanti su 162 (36%)	44 partecipanti su 160 (28%)
Polmonite	43 partecipanti su 162 (27%)	48 partecipanti su 160 (30%)
Febbre	48 partecipanti su 162 (30%)	42 partecipanti su 160 (26%)

I partecipanti allo studio hanno manifestato problemi medici gravi?

Un problema medico è considerato “grave” quando è pericoloso per la vita, necessita di cure ospedaliere o lascia problemi permanenti.

Nel gruppo di trattamento intensivo, 135 partecipanti (34%, o 135 su 399 partecipanti) hanno avuto problemi medici gravi.

- I partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia intensiva e hanno avuto problemi medici gravi sono stati 86 su 198 (43%).

- Di questi, 41 su 198 (21%) hanno avuto problemi medici gravi considerati correlati al trattamento.
- I partecipanti che hanno assunto placebo più chemioterapia intensiva che hanno avuto problemi medici gravi sono stati 92 su 201 (46%).
 - Di questi, 43 su 201 (21%) hanno avuto problemi medici gravi considerati correlati al trattamento.

La Tabella 3 elenca tutti i problemi medici gravi segnalati da almeno il 5% dei partecipanti al Gruppo di trattamento intensivo.

Tabella 3. Gruppo di trattamento intensivo: Problemi medici gravi comunemente riportati		
Problemi medici gravi	Glasdegib più chemioterapia intensiva (198 partecipanti)	Placebo più chemioterapia intensiva (201 partecipanti)
Basso numero di neutrofili, un tipo di globuli bianchi, nel sangue e febbre.	18 partecipanti su 198 (9%)	17 partecipanti su 201 (8%)
Avvelenamento del sangue (sepsi)	15 partecipanti su 198 (8%)	13 partecipanti su 201 (6%)
Polmonite	15 partecipanti su 198 (8%)	11 partecipanti su 201 (5%)
Test di funzionalità cardiaca anormale	13 partecipanti su 198 (7%)	8 partecipanti su 201 (4%)

Nel gruppo di trattamento non intensivo, 241 partecipanti (75%, o 241 su 322 partecipanti) hanno manifestato problemi medici gravi.

- I partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia standard che hanno manifestato problemi medici gravi sono stati 117 su 162 (72%).
 - Di questi, 45 su 162 (28%) hanno avuto problemi medici gravi considerati correlati al trattamento.

- 124 partecipanti su 160 (78%) che assumevano placebo più chemioterapia standard hanno manifestato problemi medici gravi.
 - Di questi, 37 su 160 (23%) hanno avuto problemi medici gravi considerati correlati al trattamento.

La Tabella 4 elenca tutti i problemi medici gravi riferiti da almeno il 5% dei partecipanti al Gruppo di trattamento non intensivo.

Tabella 4. Gruppo di trattamento non intensivo: Problemi medici gravi comunemente riportati dai partecipanti allo studio		
Problemi medici gravi	Glasdegib più chemioterapia standard (162 partecipanti)	Placebo più chemioterapia standard (160 partecipanti)
Polmonite	29 partecipanti su 162 (18%)	36 partecipanti su 160 (23%)
Basso numero di neutrofili, un tipo di globuli bianchi, nel sangue e febbre.	24 partecipanti su 162 (15%)	20 partecipanti su 160 (13%)
La leucemia mieloide acuta (AML) è peggiorata	14 partecipanti su 162 (9%)	22 partecipanti su 160 (14%)
Avvelenamento del sangue (sepsi)	14 partecipanti su 162 (9%)	10 partecipanti su 160 (6%)
Infezione delle urine	9 partecipanti su 162 (6%)	4 partecipanti su 160 (3%)
Febbre	11 partecipanti su 162 (7%)	11 partecipanti su 160 (7%)

Nel gruppo di trattamento intensivo, 90 (45%) partecipanti che assumevano glasdegib più chemioterapia intensiva sono morti durante lo studio. 88 (43%) partecipanti che assumevano placebo più chemioterapia intensiva sono morti. La causa di morte più comune è stata il peggioramento della AML. Ciò è stato riferito da 52 (26%) partecipanti che hanno assunto glasdegib più chemioterapia intensiva e da 49 (24%) partecipanti che hanno assunto placebo più chemioterapia intensiva.

Nel gruppo di trattamento non intensivo, 117 (72%) partecipanti che assumevano glasdegib più chemioterapia standard sono morti durante lo studio. I partecipanti che assumevano placebo più chemioterapia standard deceduti sono stati 113 (70%). La causa più comune di morte è stata il peggioramento della AML. Questo è stato segnalato da 69 (42%) partecipanti che assumevano glasdegib più chemioterapia standard e da 68 (42%) partecipanti che assumevano placebo più chemioterapia standard.

Dove è possibile reperire ulteriori informazioni su questo studio?

In caso di domande sui risultati del Suo studio, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del Suo centro di riferimento.

Per maggiori dettagli sul protocollo di studio, visiti:

Il report scientifico completo di questo studio è disponibile online all'indirizzo:

www.clinicaltrials.gov

Utilizzi il codice identificativo dello studio
NCT03416179

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilizzi il codice identificativo dello studio
2017-002822-19

[www.pfizer.com/research/
research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Utilizzi il numero di protocollo
B1371019

Ricordi che i ricercatori esaminano i risultati di molti studi per scoprire quali farmaci potrebbero essere efficaci e sicuri per i pazienti.

Ancora una volta, se ha partecipato a questo studio, grazie per essersi offerto/a volontario/a. Conduciamo ricerche per individuare i modi migliori per aiutare i



pazienti e Lei ha contribuito a raggiungere
questo obiettivo!