

Kliniska studier**resultat**

Denna sammanfattning rapporterar endast resultaten från en studie. Forskare måste titta på resultat från många typer av studier för att förstå om ett studieläkemedel fungerar, hur det fungerar och om det är säkert att ordinera till patienter. Resultaten av denna studie kan skilja sig från resultaten från andra studier som forskarna granskar.

Sponsor: Pfizer Inc.

Medicin(er) som

studerats: DAURISMO[®] (glasdegib)

Protokollnummer: B1371019

Studiedatum: Intensiv behandlingsgrupp: 20 april 2018 till 1 februari 2021, med data insamlade till 11 november 2021;
Icke-intensiv behandlingsgrupp: 18 juni 2018 till 5 juni 2020, med data insamlade till 17 januari 2022

Denna studies titel: Studie av glasdegib med intensiv kemoterapi eller standardkemoterapi hos patienter med obehandlad akut myeloisk leukemi

[En randomiserad (1:1), dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie som utvärderar intensiv kemoterapi med eller utan glasdegib (PF-04449913) eller azacitidin (AZA) med eller utan glasdegib hos patienter med tidigare obehandlad akut myeloisk leukemi]

Datum för denna

rapport: 13 september 2022

— Tack —

Om du deltog i denna studie vill Pfizer, sponsorn, tacka dig för ditt deltagande.

Denna sammanfattning beskriver studieresultaten. Om du har några frågor om studien eller resultaten kan du kontakta läkaren eller personalen på ditt studiecenter.

Varför genomfördes denna studie?

Vad är akut myeloisk leukemi?

Akut myeloisk leukemi är också känd med förkortningen AML och är en vanlig form av cancer i blodet. AML inträffar när myeloida celler i benmärgen börjar växa bortom kontroll. Benmärgen är den mjuka inre delen av vissa ben och det är där som nya blodkroppar bildas. Myeloida celler utvecklas normalt till röda blodkroppar, vissa typer av vita blodkroppar och blodplättar. Röda blodkroppar används för att transportera syre från lungorna runt i kroppen till de platser där syret behövs. Dessa röda blodkroppar tar också med sig koldioxid tillbaka till lungorna så att den kan lämna kroppen via utandningsluften. Vita blodkroppar används för att bekämpa infektioner. Blodplättarnas funktion är att stoppa blödningar då blodkärlen blir skadade. Även om AML inleds i benmärgen sprider sjukdomen sig ofta till andra delar av kroppen.

Vad är glasdegib?

Denna studie undersökte användningen av glasdegib, som är en ny typ av behandling som kallas hedgehog-hämmare eller smoothened-hämmare (SMO). Glasdegib är avsett att minska eller stoppa utvecklingen av cancerceller. Vid den tidpunkt då denna studie inleddes var glasdegib ett studieläkemedel (eller ett experimentellt läkemedel). Ett studieläkemedel är ett läkemedel som ännu inte är godkänt för försäljning i det land där det ska användas. Under denna studie gav US Food and Drug Administration (FDA) sitt godkännande för användning av glasdegib med en låg dos cytarabin för behandling av patienter med nyligen diagnostiserad AML. Det var i november 2018. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) gav sitt godkännande i juni 2020. Glasdegib säljs i dessa länder under namnet DAURISMO®.

De andra behandlingar som används i denna studie är cytarabin, daunorubicin och azacitidin. Dessa är alla godkända cancerbehandlingar för AML och beskrivs ofta som kemoterapi.

Vad var syftet med den här studien?

Syftet med denna forskningsstudie är att jämföra effekterna av studieläkemedlet glasdegib med placebo, för att ta reda på hur väl glasdegib fungerar i kombination med kemoterapi när det gäller att hjälpa deltagarna att leva längre. Två olika typer av kemoterapi testades under denna studie:

- Intensiv kemoterapi med cytarabin och daunorubicin. Dessa behandlingar används ofta för att behandla patienter med AML i USA och Europa, men denna typ av kemoterapi är ganska aggressiv. Det betyder att läkemedlen är kraftiga och ganska giftiga och att inte alla patienter som drabbats av AML är lämpliga för denna intensiva kemoterapi.
- Standardkemoterapi med azacitidin. Det är ett av de läkemedel som används för att behandla patienter med AML i USA och Europa för patienter som inte är lämpliga för en intensiv kemoterapi.

Forskarna ville veta:

**Levde de deltagare som tog glasdegib tillsammans med kemoterapi
längre jämfört med de deltagare som inte tog glasdegib?**

Vad hände under studien?

Hur genomfördes studien?

Denna studie inkluderade deltagare med AML som inte tidigare genomgått någon behandling för deras cancer. Deltagarna delades in i 2 grupper:

- En grupp med intensiv behandling – denna inkluderade de deltagare som var lämpliga för intensiv kemoterapi med cytarabin och daunorubicin
- En grupp med icke-intensiv behandling – denna inkluderade de deltagare som inte var lämpliga för intensiv kemoterapi och som gavs standardkemoterapi med azacitidin.

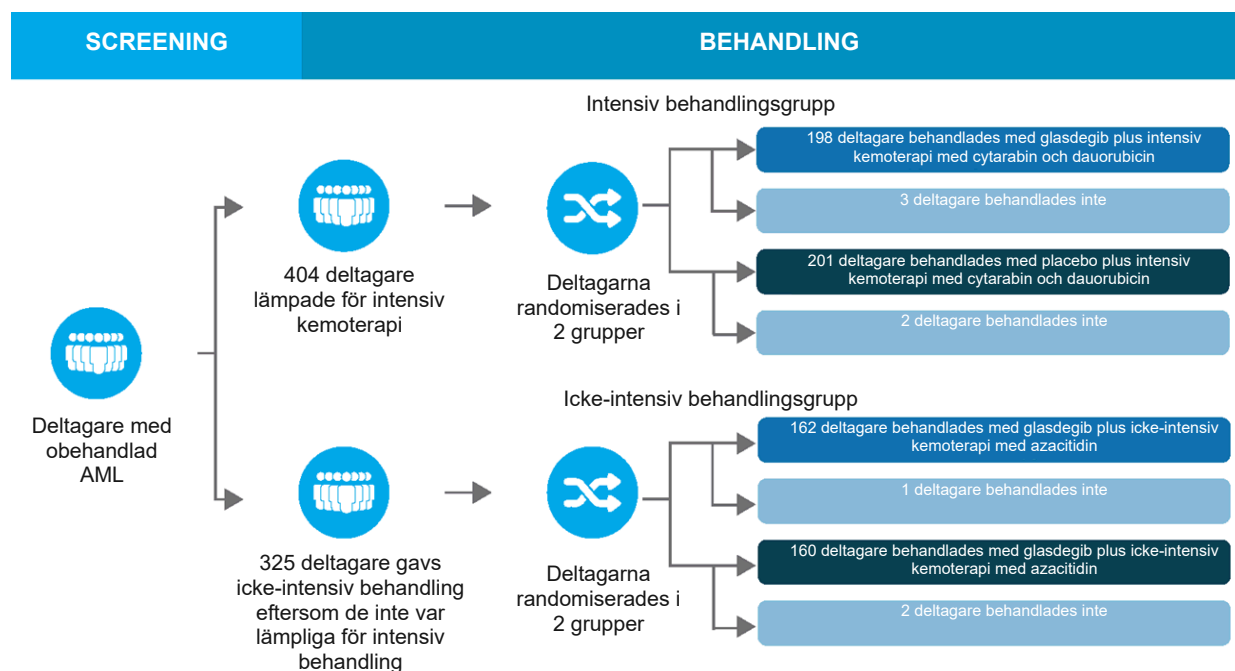
Forskarna testade sedan glasdegib på varje grupp av studiedeltagare för att ta reda på om de studiedeltagare som gavs glasdegib plus kemoterapi levde längre jämfört med de studiedeltagare som gavs placebo plus kemoterapi. Placebo innehåller inget aktivt läkemedel, men ser ut precis som studieläkemedlet. Deltagarna tog glasdegib- eller placebotabletter en gång om dagen och denna behandling kunde pågå under upp till

2 år. Deltagarna fick intensiv eller icke-intensiv kemoterapi och denna gavs enligt läkemedelstillverkarens rekommendationer. Deltagare som avbröt behandlingen under denna studie gavs uppföljning för att kontrollera deras hälsa.

Forskarna jämförde resultaten från de studiedeltagare som tog glasdegib plus kemoterapi med resultaten från de studiedeltagare som fick placebo plus kemoterapi. Studiedeltagarna och forskarna kände inte till vem som tog glasdegib och vem som tog placebo. Detta kallas för en ”blindad” studie. Denna studie var dubbelblind, vilket betyder att ingen kände till vem som gavs vilken behandling under studien. Studiedeltagarna hamnade slumpvis i en av de två grupperna.

Studieplanen visas i figur 1.

Bild 1: Studieplan



Var genomfördes denna studie?

För den intensiva behandlingsgruppen genomförde sponsorn denna studie på 94 platser i 20 länder i Nordamerika, Centralamerika, Europa, Asien och Australien. För den icke-intensiva behandlingsgruppen genomförde sponsorn denna studie på 83 platser i 21 länder i Nordamerika, Centralamerika, Europa, Asien och Australien.

När genomfördes denna studie?

För den intensiva behandlingsgruppen inleddes studien 20 april 2018 och avslutades 1 februari 2021, med data insamlade fram till 11 november 2021. För den icke-intensiva behandlingsgruppen inleddes studien 18 juni 2018 och avslutades 5 juni 2020, med data insamlade fram till 17 januari 2022.

Vem deltog i denna studie?

Studien inkluderade deltagare med AML men som inte tidigare genomgått någon behandling för deras cancer.

I den intensiva behandlingsgruppen:

- Totalt deltog 236 män
- Totalt deltog 168 kvinnor
- Alla deltagare var mellan 19 och 86 år

I den icke-intensiva behandlingsgruppen:

- Totalt deltog 186 män
- Totalt deltog 139 kvinnor
- Alla deltagare var mellan 47 och 94 år

Deltagarna skulle ges behandling tills deras cancer förvärrades, de upplevde oacceptabel toxicitet, de lämnade studien eller deltagaren avled.

I den intensiva behandlingsgruppen slutade 390 deltagare att ta studiebehandlingen av de totalt 399 deltagare som påbörjade studien och gavs behandling. Alla 399 deltagare lämnade studien innan studien var över, antingen efter eget val eller om en läkare bestämde att det var bäst för en deltagare att avsluta studien eller därför att deltagaren avled eller att sponsorn avslutade studien. De flesta deltagarna lämnade studien därför att de avled.

I den icke-intensiva behandlingsgruppen slutade 306 deltagare att ta studiebehandlingen av de totalt 322 deltagare som påbörjade studien och gavs behandling. Det var 305 deltagare som lämnade studien innan den var över efter eget val, eller efter att en läkare bestämt att det var bäst för en deltagare att avsluta sitt deltagande i studien eller därför att deltagaren avled eller att sponsorn avslutade studien. De flesta deltagarna lämnade studien därför att de avled eller därför att sponsorn valde att avsluta studien. Det finns 7 deltagare som fortsätter denna studie från den icke-intensiva behandlingsgruppen.

Hur länge varade studien?

I den intensiva behandlingsgruppen deltog studiedeltagarna i studien under upp till 2 år och 9 månader och data samlades in under omkring 3 år och 7 månader. I den icke-intensiva behandlingsgruppen deltog studiedeltagarna i studien under upp till 1 år och 11 månader och data samlades in under omkring 3 år och 7 månader.

Forskarna stoppade deltagarna i den intensiva behandlingsgruppen från att fortsätta i studien efter en tidig analys av insamlade data som gjordes 2020. De valde att göra det eftersom de såg att det inte fanns någon skillnad mellan de deltagare som behandlades med glasdegib plus intensiv kemoterapi och de deltagare som behandlades med placebo plus intensiv kemoterapi.

För den intensiva behandlingsgruppen började sponsorn att granska den information som samlats in fram till november 2021 och avslutade denna del av studien i förtid. Sponsorn skapade sedan en rapport om resultaten. För den icke-intensiva behandlingsgruppen började sponsorn att granska den information som samlats in fram till januari 2022. Sponsorn skapade sedan en rapport om resultaten. Detta är en sammanfattning av rapporterna för den intensiva behandlingsgruppen och den icke-intensiva behandlingsgruppen. I skrivande stund är det 7 deltagare från den icke-intensiva behandlingsgruppen som fortsätter inom denna studie.

Vilka var resultaten från studien?

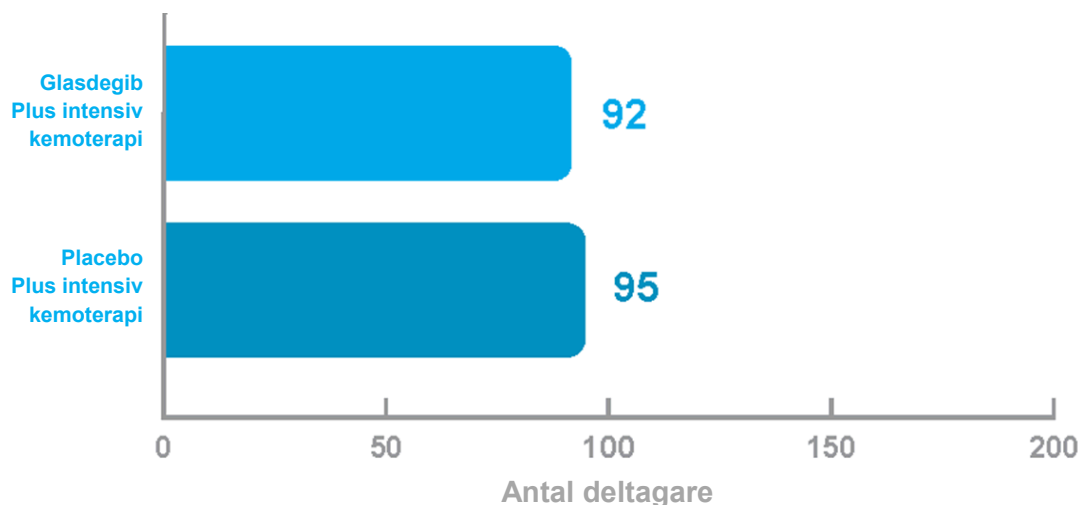
Levde de deltagare som tog glasdegib tillsammans med kemoterapin längre jämfört med de deltagare som inte tog glasdegib?

För att svara på denna fråga tittade forskarna på den totala överlevnaden för deltagarna i studien. Total överlevnad är antalet deltagare i en behandlingsgrupp som är vid liv i slutet av en studie. Forskarna beräknade det genom att jämföra antalet deltagare som var vid liv i gruppen med glasdegib plus kemoterapi med antalet deltagare som var vid liv i gruppen med placebo plus kemoterapi.

Vad var den totala överlevnaden för deltagare som tog glasdegib jämfört med deltagare som fick placebo i den intensiva behandlingsgruppen?

I slutet av studien var 92 av de 201 deltagare (46 %) som ursprungligen tilldelats behandling med glasdegib plus intensiv kemoterapi vid liv. 95 av de 203 deltagare (47 %) som ursprungligen tilldelats behandling med placebo plus intensiv kemoterapi var vid liv. Forskarna drog slutsatsen att resultaten var likartade mellan grupperna för glasdegib och placebo, vilket visas i figur 2.

**Bild 2. Intensiv behandlingsgrupp:
Deltagare som var vid liv i slutet av studien**

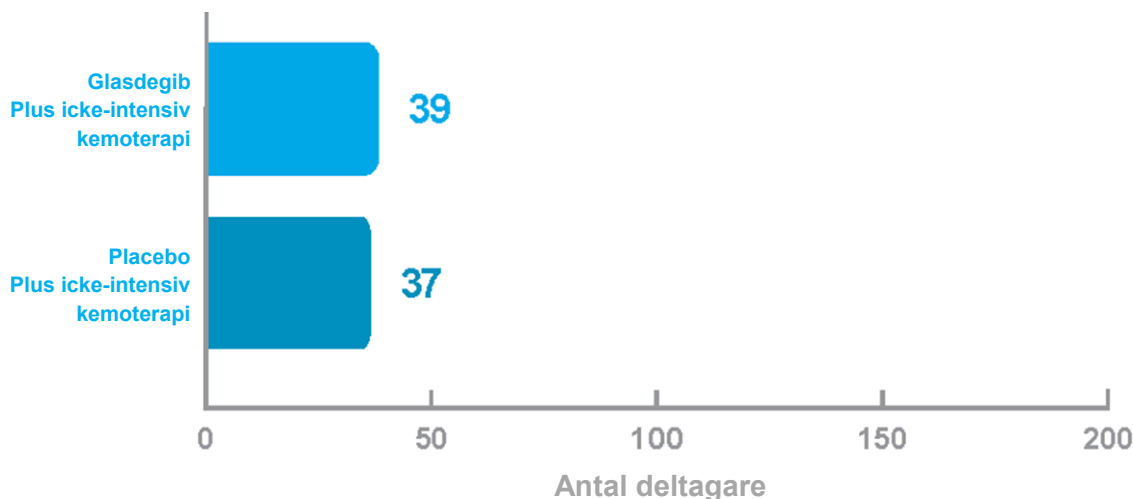


Vad var den totala överlevnaden för deltagare som tog glasdegib jämfört med deltagare som fick placebo i den icke-intensiva behandlingsgruppen?

I slutet av studien var 39 av de 163 deltagare (24 %) som ursprungligen tilldelats

behandling med glasdegib plus standardkemoterapi vid liv. 37 av de 162 deltagare (23 %) som ursprungligen tilldelats behandling med placebo plus standardkemoterapi var vid liv. Forskarna drog slutsatsen att resultaten var likartade mellan grupperna för glasdegib och placebo, vilket visas i figur 3.

**Bild 3. Icke-intensiv behandlingsgrupp:
Deltagare som var vid liv i slutet av studien**



Baserat på dessa resultat har forskarna fastställt att resultaten troligtvis är slumpmässiga. Det betyder att studien inte visade att den ena behandlingen var bättre än den andra när det gäller att hjälpa deltagare med obehandlad AML att leva längre. Deltagarna i både glasdegibgruppen och placebogruppen hade en liknande överlevnadsgrad.

Detta betyder inte att alla i denna studie hade dessa resultat. Detta är en sammanställning av bara några av huvudresultaten av den här studien. Andra studier med glasdegib kan uppvisa andra resultat.

Vilka medicinska problem hade deltagarna under studien?

Forskarna registrerade alla medicinska problem som deltagarna hade under studien. Deltagarna kunde ha haft medicinska problem av skäl som inte var relaterade till studien (till exempel orsakade av en underliggande sjukdom eller av en slump). Eller så kan medicinska problem även ha orsakats av en studiebehandling eller av ett annat läkemedel som deltagaren tog. Ibland är orsaken till ett medicinskt problem okänd. Genom att jämföra medicinska problem i många behandlingsgrupper i många studier försöker läkare förstå vilka effekter ett studieläkemedel kan ha på en deltagare.

I gruppen för intensiv behandling hade 394 av 399 (99 %) av deltagarna i denna studie minst ett medicinskt problem. Totalt 41 (10 %) av deltagarna lämnade studien på grund av medicinska problem. I gruppen för icke-intensiv behandling hade 319 av 322 (99 %) av deltagarna i denna studie minst ett medicinskt problem. Totalt 108 (34 %) av deltagarna lämnade studien på grund av medicinska problem.

De vanligaste medicinska problemen – de som rapporterats av minst 30 % av deltagarna – beskrivs nedan.

Nedan finns instruktioner om hur tabell 1 och 2 ska läsas. Dessa anvisningar kan även användas för tabell 3 och 4, som anger allvarliga medicinska problem.

Instruktioner för att förstå tabell 1 och 2.

- Den **första** kolumnen i tabell 1 och 2 listar medicinska problem som rapporterades in ofta under studien. Alla medicinska problem som rapporterats av minst 30 % deltagare listas.
- Den **andra** kolumnen berättar hur många av deltagarna som fick glasdegib plus intensiv kemoterapi eller standardkemoterapi som rapporterade respektive medicinskt problem. Bredvid denna siffra ges andelen av deltagarna som tog glasdegib plus intensiv kemoterapi eller standardkemoterapi som rapporterade det medicinska problemet.
- Den **tredje** kolumnen berättar hur många av deltagarna som fick placebo plus intensiv kemoterapi eller standardkemoterapi som rapporterade respektive medicinskt problem. Bredvid denna siffra ges andelen av deltagarna som tog placebo plus intensiv kemoterapi eller

standardkemoterapi som rapporterade det medicinska problemet.

- Med hjälp av dessa anvisningar kan du se att:
 - I den intensiva behandlingsgruppen rapporterade 110 av de 198 deltagarna (56 %) som tog glasdegib plus intensiv kemoterapi illamående. Totalt 108 av de 201 deltagarna (54 %) som gavs placebo plus intensiv kemoterapi rapporterade illamående.
 - I den icke-intensiva behandlingsgruppen rapporterade 75 av de 162 deltagarna (46 %) som tog glasdegib plus standardkemoterapi lågt antal röda blodkroppar i blodet. Totalt 73 av de 160 deltagarna (46 %) som gavs placebo plus standardkemoterapi rapporterade lågt antal röda blodkroppar i blodet

Tabell 1. Intensiv behandlingsgrupp: Vanligt rapporterade medicinska problem av studiedeltagare

Medicinskt problem	Glasdegib plus intensiv kemoterapi (198 deltagare)	Placebo plus intensiv kemoterapi (201 deltagare)
Illamående	110 av 198 deltagare (56 %)	108 av 201 deltagare (54 %)
Lågt antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar, i blodet plus feber	106 av 198 deltagare (54 %)	107 av 201 deltagare (53 %)
Lågt antal röda blodkroppar i blodet	106 av 198 deltagare (54 %)	101 av 201 deltagare (50 %)
Diarré	98 av 198 deltagare (49 %)	88 av 201 deltagare (44 %)
Feber	83 av 198 deltagare (42 %)	87 av 201 deltagare (43 %)
Låga nivåer av kalium i blodet	76 av 198 deltagare (38 %)	84 av 201 deltagare (42 %)

Låga nivåer av trombocyter i blodet	80 av 198 deltagare (40 %)	76 av 201 deltagare (38 %)
Förstoppning	71 av 198 deltagare (36 %)	61 av 201 deltagare (30 %)
Lågt antal vita blodkroppar i blodet	65 av 198 deltagare (33 %)	54 av 201 deltagare (27 %)

Tabell 2. Icke-intensiv behandlingsgrupp: Vanligt rapporterade medicinska problem av studiedeltagare

Medicinskt problem	Glasdegib plus standardkemoterapi (162 deltagare)	Placebo plus standardkemoterapi (160 deltagare)
Lågt antal röda blodkroppar i blodet	75 av 162 deltagare (46 %)	73 av 160 deltagare (46 %)
Förstoppning	59 av 162 deltagare (36 %)	52 av 160 deltagare (33 %)
Illamående	58 av 162 deltagare (36 %)	44 av 160 deltagare (28 %)
Lunginflammation	43 av 162 deltagare (27 %)	48 av 160 deltagare (30 %)
Feber	48 av 162 deltagare (30 %)	42 av 160 deltagare (26 %)

Hade deltagarna i studien några allvarliga medicinska problem?

Ett medicinskt problem anses vara ”allvarligt” när det är livshotande, kräver sjukhusvård eller orsakar bestående problem.

I gruppen för intensiv behandling drabbades 135 deltagare (34 % av 399 deltagare) av allvarliga medicinska problem.

- Det var 86 av 198 deltagare (43 %) som tog glasdegib plus intensiv kemoterapi som hade allvarliga medicinska problem.
 - Av dessa hade 41 av 198 deltagare (21 %) allvarliga medicinska problem som anses relaterade till behandlingen.
- Det var 92 av 201 deltagare (46 %) som tog placebo plus intensiv kemoterapi som hade allvarliga medicinska problem.
 - Av dessa hade 43 av 201 deltagare (21 %) allvarliga medicinska problem som anses relaterade till behandlingen.

Tabell 3 listar alla allvarliga medicinska problem som rapporterats av minst 5 % av deltagarna i den intensiva behandlingsgruppen.

Tabell 3. Intensiv behandlingsgrupp: Vanligt rapporterade allvarliga medicinska problem		
Allvarligt medicinskt problem	Glasdegib plus intensiv kemoterapi (198 deltagare)	Placebo plus intensiv kemoterapi (201 deltagare)
Lågt antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar, i blodet plus feber	18 av 198 deltagare (9 %)	17 av 201 deltagare (8 %)
Blodförgiftning (sepsis)	15 av 198 deltagare (8 %)	13 av 201 deltagare (6 %)
Lunginflammation	15 av 198 deltagare (8 %)	11 av 201 deltagare (5 %)
Onormalt hjärtfunktionstest	13 av 198 deltagare (7 %)	8 av 201 deltagare (4 %)

I gruppen för icke-intensiv behandling drabbades 241 deltagare (75 % av 322 deltagare) av allvarliga medicinska problem.

- Det var 117 av 162 deltagare (72 %) som tog glasdegib plus standardkemoterapi som hade allvarliga medicinska problem.

- Av dessa hade 45 av 162 deltagare (28 %) allvarliga medicinska problem som anses relaterade till behandlingen.
- Det var 124 av 160 deltagare (78 %) som tog placebo plus standardkemoterapi som hade allvarliga medicinska problem.
 - Av dessa hade 37 av 160 deltagare (23 %) allvarliga medicinska problem som anses relaterade till behandlingen.

Tabell 4 listar alla allvarliga medicinska problem som rapporterats av minst 5 % av deltagarna i den icke-intensiva behandlingsgruppen.

Tabell 4. Icke-intensiv behandlingsgrupp: Vanligt rapporterade allvarliga medicinska problem av studiedeltagare		
Allvarligt medicinskt problem	Glasdegib plus standardkemoterapi (162 deltagare)	Placebo plus standardkemoterapi (160 deltagare)
Lunginflammation	29 av 162 deltagare (18 %)	36 av 160 deltagare (23 %)
Lågt antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar, i blodet plus feber	24 av 162 deltagare (15 %)	20 av 160 deltagare (13 %)
Akut myeloisk leukemi (AML) förvärrades	14 av 162 deltagare (9 %)	22 av 160 deltagare (14 %)
Blodförgiftning (sepsis)	14 av 162 deltagare (9 %)	10 av 160 deltagare (6 %)
Urininfektion	9 av 162 deltagare (6 %)	4 av 160 deltagare (3 %)
Feber	11 av 162 deltagare (7 %)	11 av 160 deltagare (7 %)

I den intensiva behandlingsgruppen avled 90 deltagare (45 %) som tog glasdegib plus intensiv kemoterapi under studien. Det var 88 deltagare (43 %) som avled av dem som tog placebo plus intensiv kemoterapi. Den vanligaste dödsorsaken var försämring av AML. Det rapporterades hos 52 deltagare (26 %) som tog glasdegib plus intensiv kemoterapi och 49 deltagare (24 %) som fick placebo plus intensiv kemoterapi.

I den icke-intensiva behandlingsgruppen avled 117 deltagare (72 %) som tog glasdegib plus standardkemoterapi under studien. Det var 113 deltagare (70 %) som avled av dem som tog placebo plus standardkemoterapi. Den vanligaste dödsorsaken var försämring av AML. Det rapporterades hos 69 deltagare (42 %) som tog glasdegib plus standardkemoterapi och 68 deltagare (42 %) som fick placebo plus standardkemoterapi.

Var kan jag lära mig mer om den här studien?

Om du har frågor om resultaten av din studie ska du tala med läkaren eller personalen på ditt studiecenter.

För mer information om ditt studieprotokoll, besök:

Den fullständiga vetenskapliga rapporten om denna studie finns tillgänglig online på:

www.clinicaltrials.gov

Använd studieidentifieraren
NCT03416179

www.clinicaltrialsregister.eu

Använd studieidentifieraren
2017-002822-19

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

Använd protokollnumret
B1371019

Kom ihåg att forskare tittar på resultaten från många studier för att få reda på vilka läkemedel som kan fungera och är säkra för patienter.

Återigen, om du deltog i den här studien,
tack för att du ställde upp. Vi forskar för att
hitta de bästa sätten att hjälpa patienter, och
du hjälpte oss att göra det!