

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirkung von HDM201 in Kombination mit MBG453 oder Venetoclax bei Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom mit hohem Risiko

Vielen Dank!

Wir möchten allen Studienteilnehmenden herzlich dafür danken, dass sie an der klinischen Studie zu **akuter myeloischer Leukämie (AML)** und **myelodysplastischem Syndrom mit hohem Risiko (Hochrisiko-MDS)** teilgenommen haben. Alle Teilnehmenden haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse über die Studienmedikamente **HDM201**, auch **Siremadlin** genannt, **MBG453**, auch **Sabatolimab** genannt, und **Venetoclax** gewonnen werden konnten.

Diese Studie wurde von Novartis in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist uns ein Anliegen, den Teilnehmenden und anderen Interessierten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen. Wir möchten den Teilnehmenden damit zeigen, welchen wichtigen Beitrag sie für die medizinische Forschung leisten.

Informationen zur Studie

Studiencode: CHDM201H12101C

Novartis-Studienmedikament: **HDM201** (**Siremadlin**), **MBG453** (**Sabatolimab**) und **Venetoclax**

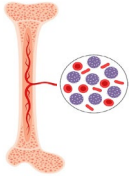
Auftraggeber (Sponsor): Novartis

- Wenn Sie an dieser Studie teilgenommen haben und Fragen zu den Ergebnissen der Studie haben, wenden Sie sich bitte an das Studienpersonal.

- Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen.

Was war der Hauptzweck dieser Studie?

Im Rahmen dieser Studie sollten neue Erkenntnisse über die Wirkung von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** oder **Venetoclax** bei Patient*innen mit **akuter myeloischer Leukämie (AML)** oder **myelodysplastischem Syndrom mit hohem Risiko (Hochrisiko-MDS)** gewonnen werden.



AML ist eine schnell wachsende Krebsart, die im Knochenmark entsteht. Das Knochenmark ist das schwammartige Gewebe in den Knochen, in dem die Blutzellen gebildet werden. Die Krankheit betrifft die Zellen, die normalerweise zu Blutkörperchen werden würden, insbesondere sind die weißen Blutkörperchen betroffen. Die Krebszellen vermehren sich und verlangsamen die Bildung gesunder Blutzellen. Häufige Symptome einer **AML** sind Müdigkeit, Schwächegefühl, häufige Infektionen, Fieber, leichte Blutergüsse und Blutungen. **MDS** umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die im Knochenmark gebildeten Blutzellen nicht ausreifen und nicht richtig funktionieren. Die Symptome des **MDS** umfassen Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, blasse Haut, Blutungen, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und rote oder lilafarbene punktförmige Flecken auf der Haut. In einigen Fällen kann das **MDS** zu einer **AML** fortschreiten.



Das Studienmedikament **HDM201**, auch **Siremadlin** genannt, soll ein Protein namens MDM2 blockieren, welches am Wachstum von Krebszellen beteiligt ist. Es wird angenommen, dass durch die Blockierung dieses Proteins bestimmte Krebsarten, einschließlich **AML**, behandelt werden können.



MBG453, auch **Sabatolimab** genannt, wird derzeit für die Behandlung von **Hochrisiko-MDS** untersucht. Es blockiert einen Eiweißstoff (Protein) namens TIM-3, der sich auf der Oberfläche bestimmter weißer Blutzellen und Krebszellen befindet. Durch diesen Prozess wird das Immunsystem aktiviert und das Wachstum von Krebszellen verringert.



Venetoclax ist ein Medikament, das in einigen Ländern für die Behandlung von **AML** zugelassen ist. Es blockiert einen Eiweißstoff (Protein) namens BCL-2, der Krebszellen vor der Zerstörung schützt.



Studienmedikamente
HDM201, auch
Siremadlin genannt

Ausgesprochen
Si-re-mad-lin

MBG453, auch
Sabatolimab genannt
Ausgesprochen
Saba-To-li-mab



Im Rahmen dieser Studie sollten die folgenden wesentlichen Fragen beantwortet werden:

- Welche Dosen von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** oder **Venetoclax** waren für die Teilnehmenden am besten geeignet?
- Welche medizinischen Probleme, auch unerwünschte Ereignisse genannt, traten während der Studie auf?

↳ Ein **unerwünschtes Ereignis** ist ein ungewolltes Anzeichen oder Symptom, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt. Unerwünschte Ereignisse **können** durch das Studienmedikament verursacht sein oder **auch nicht**.

Wie lange dauerte diese Studie?



Die Studie begann im Juni 2019. Ursprünglich war geplant, dass die Teilnehmenden die Studienbehandlung fortsetzen könnten, solange sie bei ihnen wirksam war. Die Studie wurde jedoch im August 2024 früher als geplant beendet.

Der Auftraggeber der Studie beschloss, die Studie aus geschäftlichen Gründen vorzeitig zu beenden. Diese Entscheidung wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Studie getroffen.

Diese Studie umfasste 2 Gruppen:

- In **Gruppe 1** wurde die Sicherheit steigender Dosen von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** untersucht, um die beste Dosis von **HDM201** für diese Kombination zu ermitteln, die den Teilnehmenden verabreicht werden sollte.
- In **Gruppe 2** wurde die Sicherheit steigender Dosen von **HDM201** in Kombination mit **Venetoclax** untersucht, um die beste Dosis von **HDM201** für diese Kombination zu ermitteln, die den Teilnehmenden verabreicht werden sollte.

Wer nahm an dieser Studie teil?

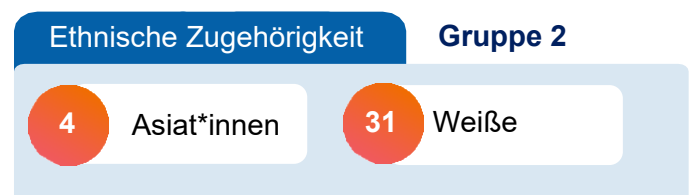
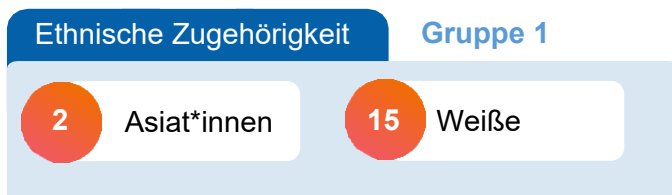


In dieser Studie erhielten 52 Teilnehmende mit **AML** oder **Hochrisiko-MDS** eine Behandlung. Die Teilnehmenden wurden in 2 Behandlungsgruppen unterteilt: **Gruppe 1** und **Gruppe 2**.

In **Gruppe 1** nahmen insgesamt 17 Personen teil – 12 Männer und 5 Frauen. Die Teilnehmenden waren zwischen 57 und 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 68 Jahren.

In **Gruppe 2** nahmen insgesamt 35 Personen teil – 16 Männer und 19 Frauen. Die Teilnehmenden waren zwischen 21 und 84 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren.

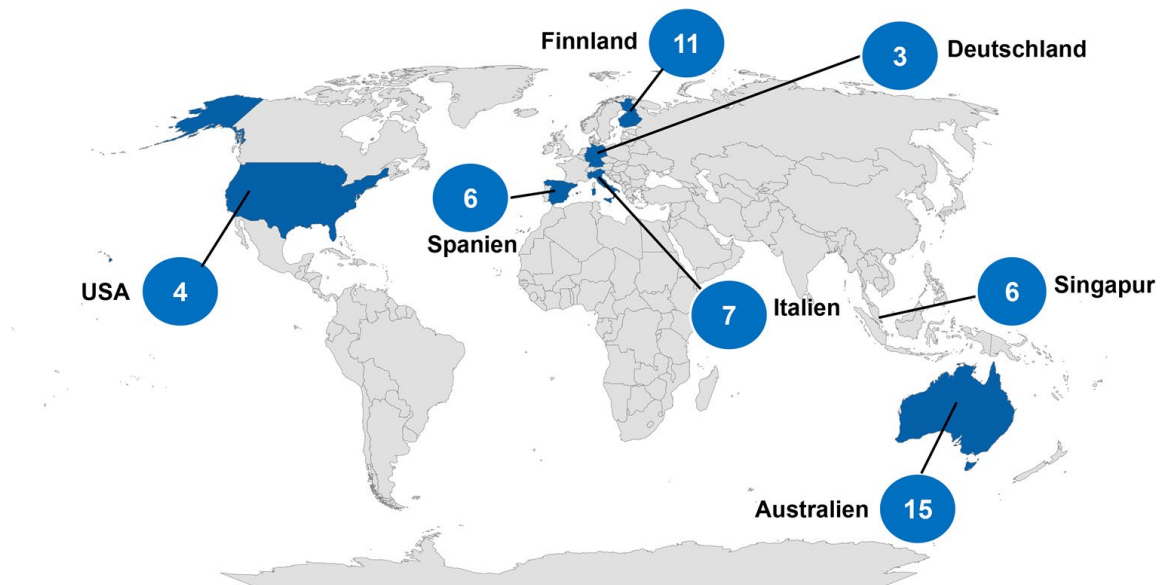
Die Anzahl der Teilnehmenden nach ethnischer Zugehörigkeit in **Gruppe 1** und **Gruppe 2** ist unten aufgeführt.



Die Teilnehmenden konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Alter: mindestens 18 Jahre
- **AML**-Rezidiv oder kein Ansprechen der AML auf frühere Behandlungen und Standardtherapie nach ärztlicher Einschätzung
- neue **AML**-Diagnose und Standardtherapie ungeeignet oder Wohnsitz in einem Land, in dem es keine zugelassenen Therapien für **AML** gibt
- **Hochrisiko-MDS**, das nicht mit hypomethylierenden Substanzen (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten) behandelt werden konnte
- uneingeschränkt aktiv und in der Lage, zu gehen und leichte Tätigkeiten zu verrichten

In der Studie erhielten 52 Teilnehmende aus 7 Ländern eine Behandlung. Die folgende Landkarte zeigt, wie viele Personen im jeweiligen Land teilnahmen.



Welche Behandlung erhielten die Teilnehmenden?

Die Behandlungen im Rahmen dieser Studie wurden in **Zyklen** verabreicht.

Die Teilnehmenden erhielten die folgenden Behandlungen:



HDM201: Die Teilnehmenden nahmen **HDM201** an den ersten 5 Tagen jedes 28-tägigen Behandlungszyklus einmal täglich als Kapseln auf leeren Magen ein.

In dieser Studie wurden 4 Dosierungen von **HDM201** untersucht:

- 20 Milligramm (mg)
- 30 mg
- 40 mg
- 60 mg



MBG453: Den Teilnehmenden wurde **MBG453** an Tag 1 und Tag 15 des 28-tägigen Behandlungszyklus als Infusion in eine Vene verabreicht.

In dieser Studie wurden 2 Dosierungen von **MBG453** untersucht:

- 400 mg
- 800 mg



Venetoclax: Die Dosis von **Venetoclax** wurde über 4 Tage schrittweise auf maximal 400 mg erhöht. Die Teilnehmenden nahmen während des 28-tägigen Behandlungszyklus täglich 400 mg **Venetoclax** als Tablette ein.

Was ist ein Zyklus?

Ein Zyklus ist ein Behandlungszeitraum, der sich wiederholt, bis die Behandlung beendet ist.

In dieser Studie dauerte jeder **Zyklus** 28 Tage.

In dieser Studie wussten sowohl die Teilnehmenden als auch die Studienärzt*innen und das Studienpersonal, welche Behandlungen die Teilnehmenden erhielten.

Die Teilnehmenden konnten die Studienbehandlung fortsetzen, solange sie bei ihnen wirksam war oder bis sie aus einem beliebigen Grund aus der Studie ausschieden.

Wie war der Ablauf der Studie?

Vor der Behandlung

Bis zu 21 Tage

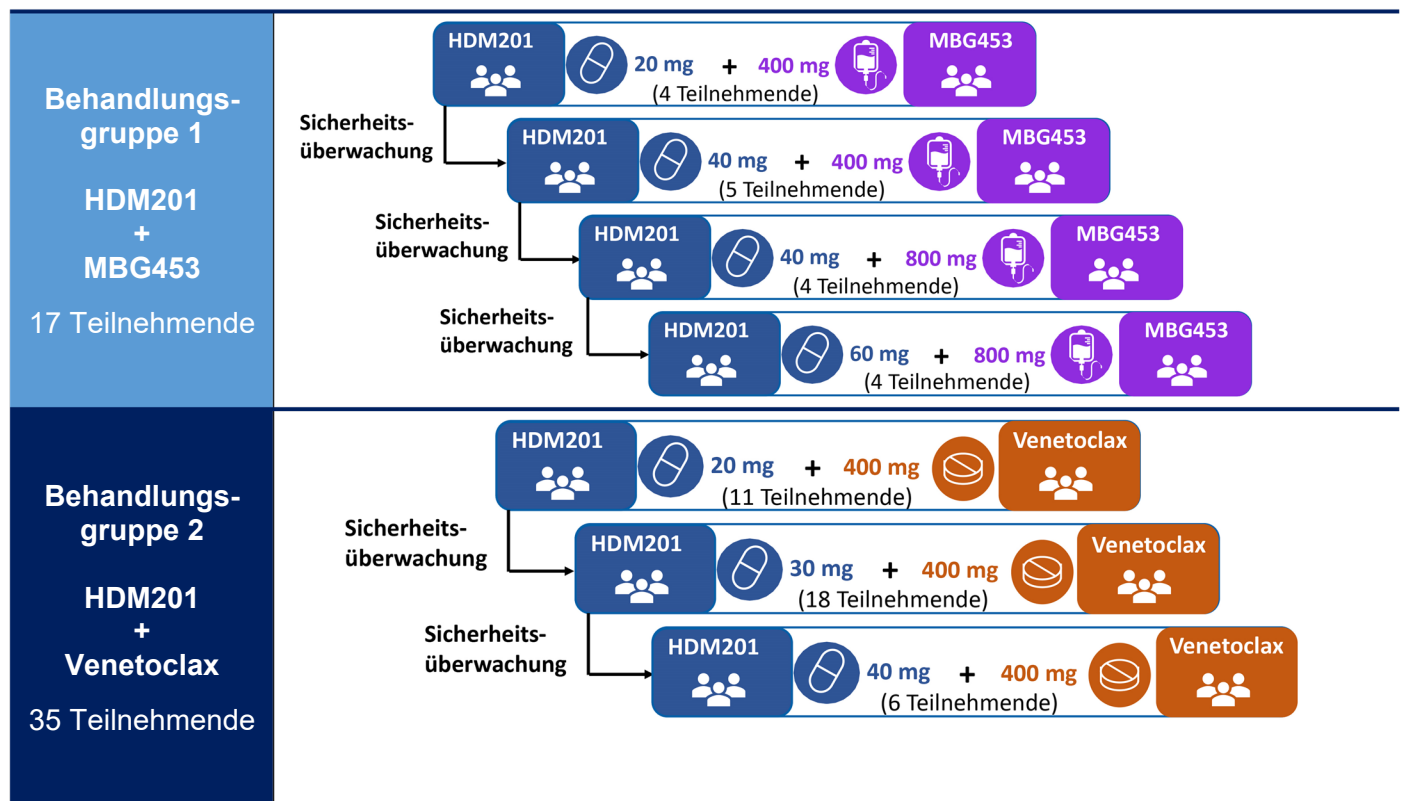


Das Studienpersonal vergewisserte sich, dass die Teilnehmenden an der Studie teilnehmen konnten.

Während der Behandlung

Solange die Teilnehmenden einen Nutzen von der Behandlung hatten

Die Teilnehmenden wurden einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt:



Zunächst erhielten einige Teilnehmende geringere Dosen **HDM201** sowie 2 Dosen **MBG453** (**Gruppe 1**) bzw. eine Einzeldosis **Venetoclax** (**Gruppe 2**). Die Sicherheit der niedrigeren Dosis **HDM201** wurde überprüft, bevor der nächsten Gruppe von Teilnehmenden eine höhere Dosis verabreicht wurde. Dies wurde so lange fortgesetzt, bis die Sicherheit jeder Dosis überprüft worden war.

Nach der Behandlung

Bis zu 5 Monate



Nach der letzten Dosis der Studienbehandlung wurden die Teilnehmenden hinsichtlich ihres allgemeinen Gesundheitszustands und eventueller medizinischer Probleme nachbeobachtet, und zwar:

- ca. 5 Monate lang für Teilnehmende aus **Gruppe 1**
- ca. 1 Monat lang für Teilnehmende aus **Gruppe 2**

Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?

Welche Dosen von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** oder **Venetoclax** waren für die Teilnehmenden am besten geeignet?



- In **Gruppe 1** konnte die beste Dosis von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** nicht ermittelt werden, da die Studie früher als geplant beendet wurde.
- In **Gruppe 2** wurden **30 mg HDM201** (verabreicht an den ersten 5 Tagen jedes Behandlungszyklus) als beste Dosis in Kombination mit 400 mg **Venetoclax** für die Teilnehmenden mit **AML** ermittelt.

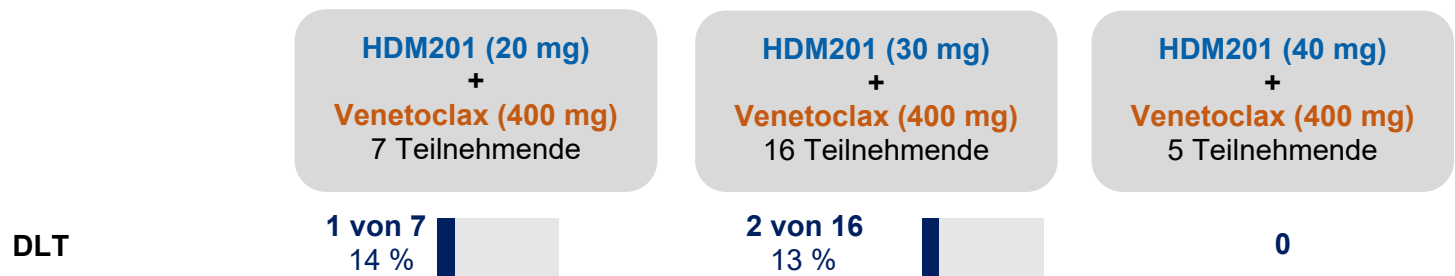
Um die besten Dosen zu ermitteln, wurde der Gesundheitszustand der Teilnehmenden engmaschig überwacht und die Anzahl der Teilnehmenden mit **dosislimitierenden Toxizitäten (DLT)** für die einzelnen getesteten Dosen wurde erfasst.

Damit ein Ereignis als **DLT** erfasst wurde, mussten die Teilnehmenden den ersten Behandlungszyklus abgeschlossen haben, eine geeignete Dosis der Studienbehandlungen erhalten haben und es mussten Ergebnisse vorliegen.

Bei keinem der Teilnehmer in **Gruppe 1** traten **DLT** auf.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, bei wie vielen Teilnehmenden in **Gruppe 2** **DLT** auftraten.

Gruppe 2

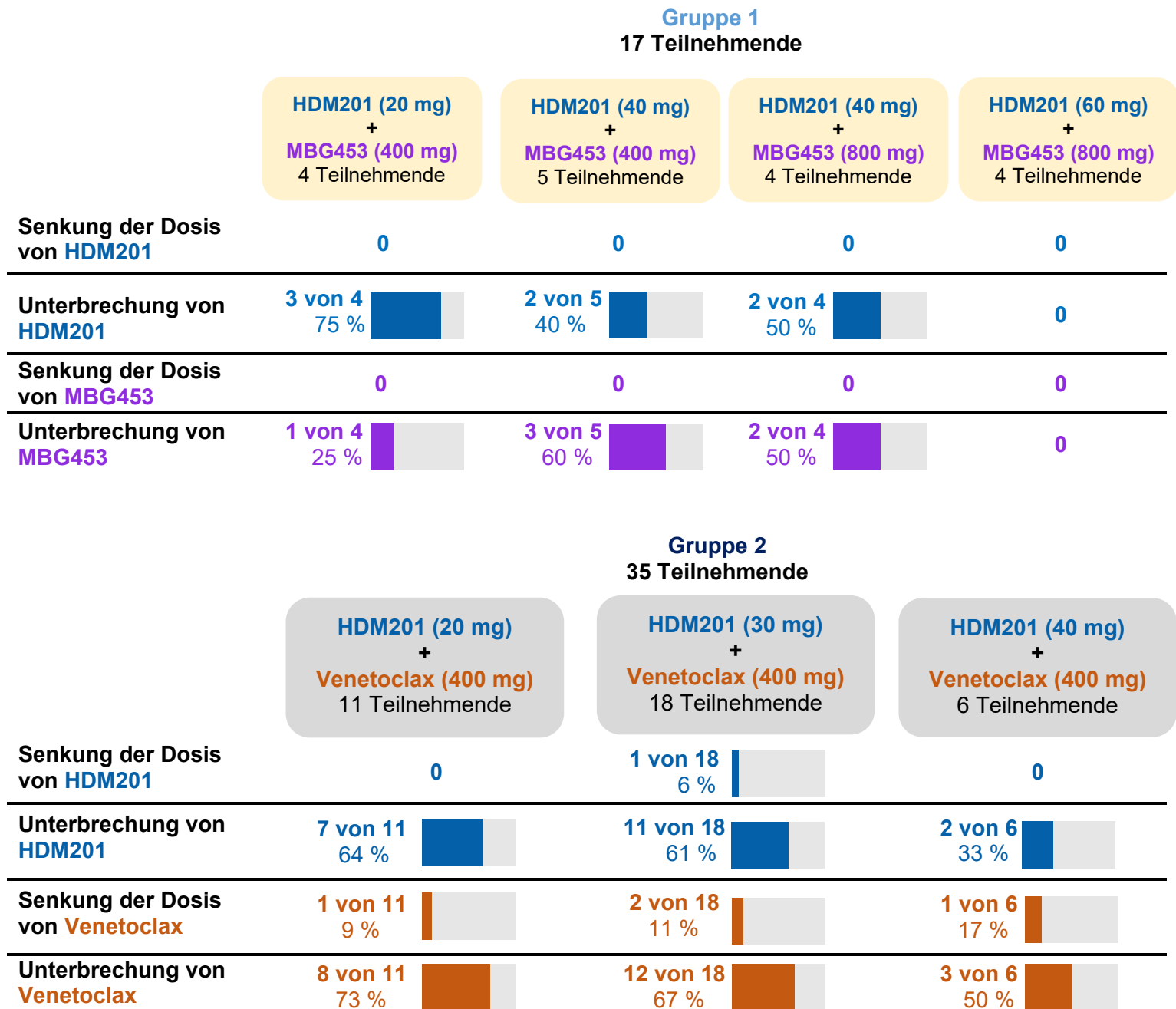


In **Gruppe 2** wurden die folgenden **DLT** beobachtet:

- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen
- Knochenmark kann keine gesunden Blutzellen bilden
- Fieber in Verbindung mit einer niedrigen Anzahl von Neutrophilen (eine Art der weißen Blutzellen)
- niedrige Anzahl Blutplättchen (Blutzellen, die bei der Blutgerinnung helfen)

Pro Teilnehmendem*r in **Gruppe 2** konnte mehr als eine **DLT** auftreten.

In der nachstehenden Tabelle ist dargestellt, wie viele Teilnehmende während der Behandlung eine niedrigere Dosis erhalten haben oder die Behandlung mit dem Studienmedikament unterbrechen mussten.



Welche medizinischen Probleme, auch unerwünschte Ereignisse genannt, traten während der Studie auf?

Alle medizinischen Probleme, auch als **unerwünschte Ereignisse** bezeichnet, die in Studien auftreten, werden dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse werden unabhängig davon dokumentiert, ob sie durch das untersuchte Medikament hervorgerufen wurden oder nicht. Es bedarf vieler Studien, um herauszufinden, ob ein unerwünschtes Ereignis durch ein Medikament oder eine Behandlung verursacht wird.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die von Behandlungsbeginn bis zu folgenden Zeitpunkten auftraten:

- 5 Monate nach der letzten Behandlung für Teilnehmende der **Gruppe 1**
- 1 Monat nach der letzten Behandlung für Teilnehmende der **Gruppe 2**

Ein **unerwünschtes Ereignis**:

- ist jedes ungewollte **Anzeichen oder Symptom**, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt
- gilt als **schwerwiegend**, wenn es lebensbedrohlich ist, anhaltende Probleme verursacht, eine Versorgung des*der Teilnehmenden im Krankenhaus erforderlich macht oder zum Tod führt.

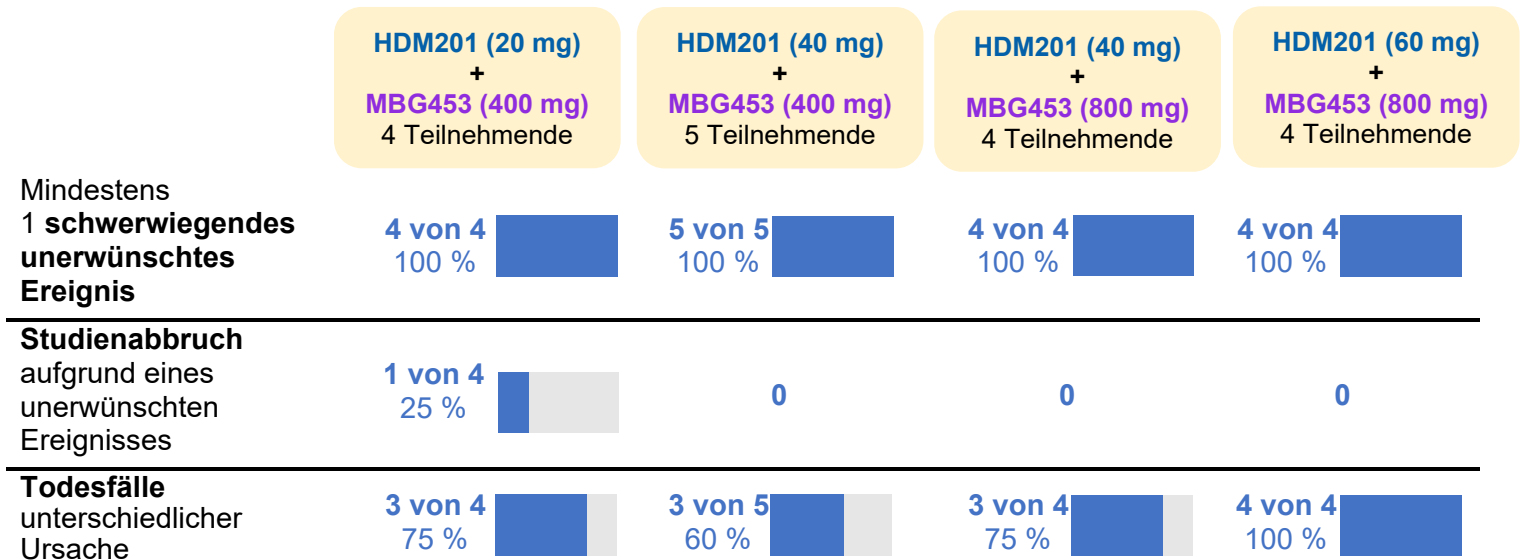
Unerwünschte Ereignisse **können** durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder **auch nicht**.



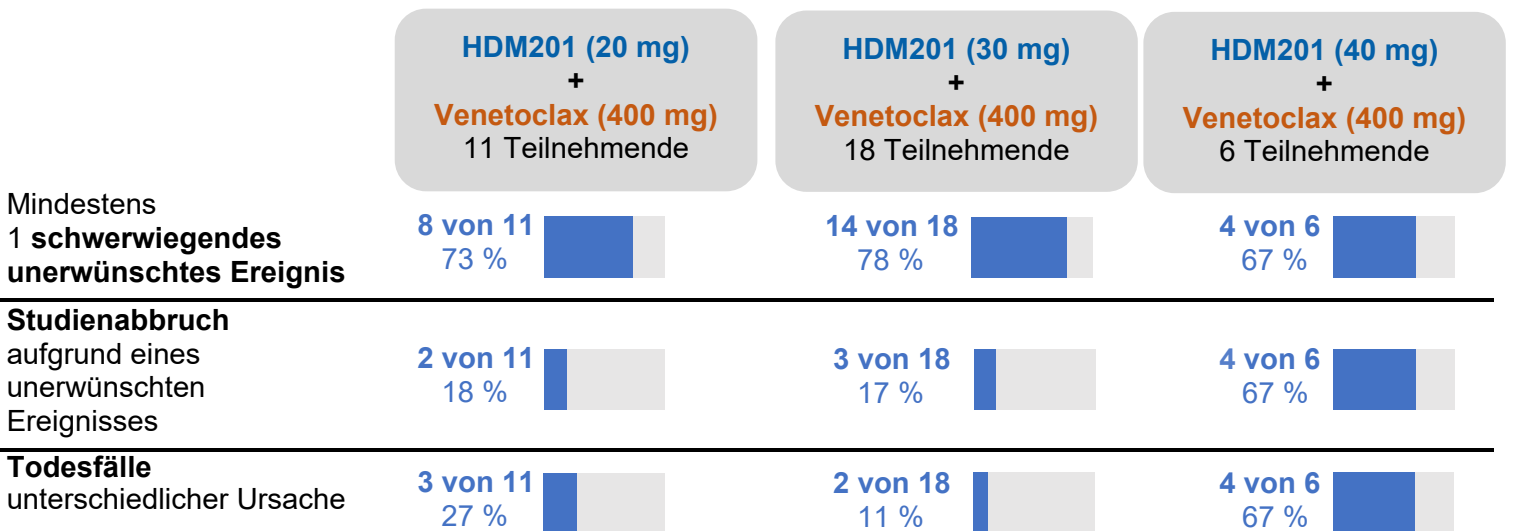
- Bei allen Teilnehmenden in **Gruppe 1** (17 von 17) und **Gruppe 2** (35 von 35) traten unerwünschte Ereignisse auf.
- Bei 17 Teilnehmenden in **Gruppe 1** und 26 Teilnehmenden in **Gruppe 2** traten unerwünschte Ereignisse auf, die schwerwiegend waren.
- 13 Teilnehmende in **Gruppe 1** und 9 Teilnehmende in **Gruppe 2** verstarben, u. a. auch an **AML** oder **Hochrisiko-MDS**.
- 1 Person in **Gruppe 1** und 9 Teilnehmende in **Gruppe 2** brachen die Studienteilnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.
- Im Rahmen dieser Studie ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken in Bezug auf **HDM201**, **MBG453** oder **Venetoclax**.

Bei wie vielen Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf?

Gruppe 1 17 Teilnehmende



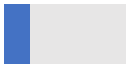
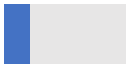
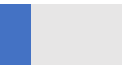
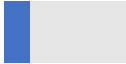
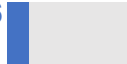
Gruppe 2 35 Teilnehmende



Welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

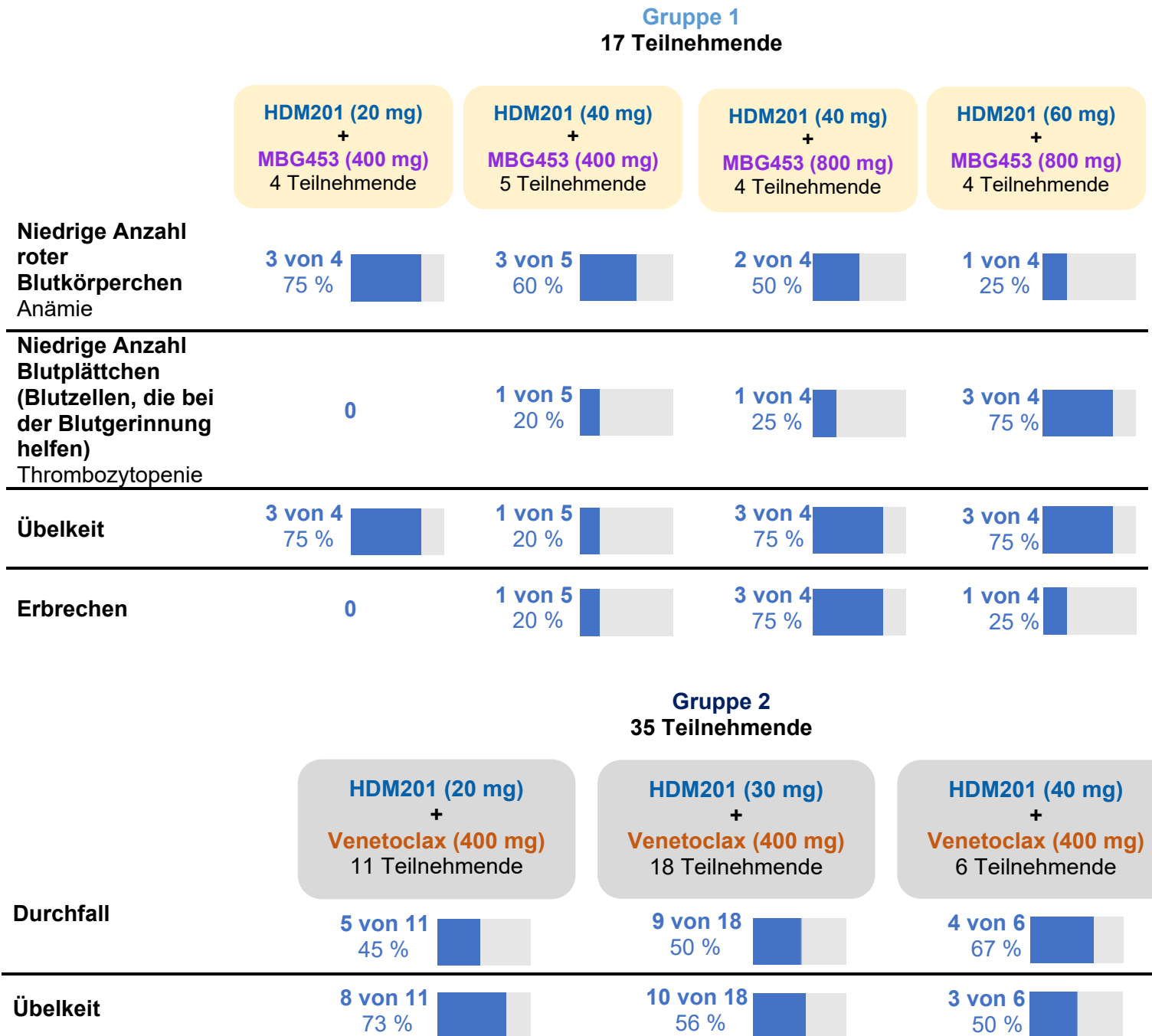
Bei 17 Teilnehmenden in **Gruppe 1** und 26 Teilnehmenden in **Gruppe 2** traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Die nachstehende Tabelle zeigt die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in **Gruppe 1** und **Gruppe 2** auftraten.

Gruppe 1 17 Teilnehmende				
	HDM201 (20 mg) + MBG453 (400 mg) 4 Teilnehmende	HDM201 (40 mg) + MBG453 (400 mg) 5 Teilnehmende	HDM201 (40 mg) + MBG453 (800 mg) 4 Teilnehmende	HDM201 (60 mg) + MBG453 (800 mg) 4 Teilnehmende
Fieber in Verbindung mit einer niedrigen Anzahl von Neutrophilen (eine Art weißer Blutzellen) Febrile Neutropenie	1 von 4 25 % 	1 von 5 20 % 	1 von 4 25 % 	2 von 4 50 % 
Erhöhte Anzahl weißer Blutzellen Leukozytose	0	0	2 von 4 50 % 	0
Fieber Pyrexie	0	1 von 5 20 % 	3 von 4 75 % 	0
Lungenentzündung Pneumonie	0	2 von 5 40 % 	1 von 4 25 % 	1 von 4 25 % 
Schwerwiegende Komplikation einer Infektion Sepsis (Blutvergiftung)	2 von 4 50 % 	1 von 5 20 % 	1 von 4 25 % 	0
Gruppe 2 35 Teilnehmende				
	HDM201 (20 mg) + Venetoclax (400 mg) 11 Teilnehmende	HDM201 (30 mg) + Venetoclax (400 mg) 18 Teilnehmende	HDM201 (40 mg) + Venetoclax (400 mg) 6 Teilnehmende	
Fieber in Verbindung mit einer niedrigen Anzahl von Neutrophilen (eine Art weißer Blutzellen) Febrile Neutropenie	5 von 11 45 % 	8 von 18 44 % 	1 von 6 17 % 	
Schwerwiegende Komplikation einer Infektion Sepsis (Blutvergiftung)	0	0	2 von 6 33 % 	

Welche anderen (nicht schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

Die nachstehende Tabelle zeigt die häufigsten übrigen unerwünschten Ereignisse, die in **Gruppe 1** und **Gruppe 2** auftraten.



Was wurde aus dieser Studie gelernt?

Es wurden neue Erkenntnisse über die Wirkung von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** oder **Venetoclax** bei Patient*innen mit **akuter myeloischer Leukämie (AML)** oder **myelodysplastischem Syndrom mit hohem Risiko (Hochrisiko-MDS)** gewonnen.



- Die Studie wurde aus geschäftlichen Gründen früher als geplant beendet. Diese Entscheidung wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Studie getroffen.
- Die beste Dosis von **HDM201** in Kombination mit **MBG453** konnte nicht ermittelt werden. **30 mg HDM201** wurde als beste Dosis in Kombination mit **Venetoclax** für Teilnehmende mit **AML** ermittelt.
- Im Rahmen dieser Studie ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken in Bezug auf **HDM201**, **MBG453** oder **Venetoclax**.

Zum Zeitpunkt dieser Zusammenfassung plante der Auftraggeber keine weiteren Studien zu **HDM201**, **MBG453** oder **Venetoclax** für Menschen mit **akuter myeloischer Leukämie** und **myelodysplastischem Syndrom mit hohem Risiko**.

Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Webseite „Novartis Clinical Trial Results“ www.novctrd.com.

Sie können die wissenschaftliche Zusammenfassung wie folgt



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Internetseiten:

- clinicaltrials.gov – suchen Sie nach der Nummer **NCT03940352**
- clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search – suchen Sie nach dem Code **2018-004001-62**

Weitere Studien zu **HDM201**, **MBG453** und **Venetoclax** werden gegebenenfalls auf den oben genannten öffentlichen Internetseiten aufgeführt. Suchen Sie nach dem Aufrufen der Internetseite nach **HDM201** bzw. **Siremadlin**, **MBG453** bzw. **Sabatolimab** oder **Venetoclax**.

Vollständiger Studientitel: Eine mehrarmige, unverblindete Phase-Ib-Studie zu HDM201 in Kombination mit MBG453 oder Venetoclax bei erwachsenen Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom mit hohem Risiko (Hochrisiko-MDS)



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patient*innen auf der ganzen Welt anbietet.

+1-888-669-6682 (USA) | +41-61-324 1111 (EU)

www.novartis.com/clinicaltrials