

Resumo dos resultados de estudos clínicos

Um estudo para descobrir se um novo medicamento (astegolimabe ou efmardococina alfa) foi seguro e eficaz em participantes com pneumonia grave por COVID-19

Consulte o final do resumo para o título completo do estudo.

Sobre este resumo

Este é um resumo dos resultados de um estudo clínico (denominado “estudo” neste documento).

Este resumo é escrito para:

- membros do público; e
- pessoas que participaram do estudo.

Este resumo se baseia nas informações disponíveis até o momento de sua elaboração.

O estudo começou em junho de 2020 e terminou em fevereiro de 2021. Este resumo foi escrito após o término do estudo.

Nenhum estudo único pode informar tudo sobre os riscos e benefícios de um medicamento. São necessárias muitas pessoas em muitos estudos para descobrirmos tudo o que precisamos saber. Os resultados deste estudo podem ser diferentes de outros estudos com o mesmo medicamento.

- **Isso significa que você não deve tomar decisões com base somente neste resumo.**
- **Fale sempre com o médico do estudo antes de tomar qualquer decisão sobre seu tratamento.**

Conteúdo do resumo

1. Informações gerais sobre este estudo
2. Quem participou deste estudo?
3. O que aconteceu durante o estudo?
4. Quais foram os resultados do estudo?
5. Quais foram os efeitos adversos?
6. Como este estudo ajudou a pesquisa?
7. Há planos para outros estudos?
8. Onde posso encontrar mais informações?

Obrigado às pessoas que participaram deste estudo

As pessoas que participaram ajudaram os pesquisadores a responder perguntas importantes sobre o astegolimabe e a efmardococina alfa no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19.

Informações-chave sobre este estudo

- Este estudo foi realizado para descobrir se houve uma diferença no tempo que levou para os participantes se recuperarem da pneumonia por COVID-19 quando tratados com um novo medicamento além do tratamento habitual – em comparação com o tratamento habitual isolado.
- Neste estudo, os participantes foram divididos em 3 grupos de tratamento: placebo (pílula de farinha – sem medicamento), astegolimabe ou efmardococina alfa.
- O placebo e os medicamentos do estudo foram administrados além do tratamento regular para pneumonia por COVID-19.
- Este estudo incluiu 396 participantes em 4 países.
- O principal achado foi que não houve diferença no tempo necessário para que os participantes se recuperassem (não precisassem mais de oxigênio ou voltassem para casa do hospital), se eles recebiam astegolimabe, efmardococina alfa ou placebo – além do tratamento padrão (standard of care, SOC) para COVID-19.
- Dois dos 130 participantes que receberam astegolimabe e 3 dos 132 participantes que receberam efmardococina alfa tiveram eventos adversos sérios considerados como causados pelo medicamento do estudo.
- Nenhum dos 134 participantes que receberam placebo apresentou quaisquer eventos adversos sérios considerados como causados pelo tratamento do estudo.

1. Informações gerais sobre este estudo

Por que este estudo foi feito?

Nos últimos 20 anos, houve 3 surtos de coronavírus causados por um tipo diferente de coronavírus a cada vez. Todos os 3 surtos causaram dificuldades respiratórias em muitos pacientes e morte em alguns. O surto mais recente foi o mais grave, disseminado e mortal. Ele tem sido chamado de pandemia global e está atualmente em andamento.

No surto atual, a maioria dos pacientes não apresenta nenhum sintoma ou sintomas leves, como febre, tosse e falta de ar. No entanto, até 20% dos pacientes podem progredir para doença grave que requer hospitalização, e metade desses pacientes requer tratamento com terapia intensiva.

Em pacientes em estado crítico, a doença mais comum é a “pneumonia intersticial”. Isso faz com que os sacos de ar nos pulmões fiquem inflamados. Com o passar do tempo, a doença se desenvolve no que é chamado de “síndrome da angústia respiratória aguda” ou **SARA**, uma lesão pulmonar com risco à vida que permite que o líquido vaze para os pulmões, dificultando a respiração. Pacientes com pneumonia intersticial e SARA precisam de oxigênio suplementar para manter níveis saudáveis de oxigênio no sangue e, muitas vezes, necessitam de hospitalização prolongada.

Muitos pacientes com COVID-19 grave desenvolvem SARA. A SARA pode progredir para “insuficiência respiratória hipoxêmica”, o que significa que os níveis de oxigênio no sangue caem para um nível muito baixo. As complicações da SARA incluem lesão nos rins, fígado e músculo cardíaco, falência múltipla de órgãos e até mesmo morte.

Pacientes com pneumonia por COVID-19 e SARA apresentam “respostas hiperinflamatórias”. Esta é uma condição que aumenta algumas proteínas no sangue, inclusive “**citocinas**”, que são proteínas sinalizadoras. Essas respostas hiperinflamatórias e o próprio vírus causam danos ao revestimento dos pulmões, dificultando a respiração dos pacientes.

Uma citocina chamada “IL-33” causa inflamação no corpo. Outra citocina chamada “IL-22” ajuda as células pulmonares a reparar. Os pesquisadores queriam testar se o bloqueio da citocina IL-33 com um medicamento (**astegolimabe**) poderia ajudar os participantes. Eles também queriam saber se o aumento dos níveis de IL-22 com outro medicamento (**efmarodococina alfa**) poderia ajudar os participantes. Ajudar pacientes com COVID-19 grave significa melhorar sua saúde para que não precisem mais de oxigênio e possam deixar o hospital mais cedo.

Quais foram os medicamentos do estudo?

Este estudo analisou 2 medicamentos: astegolimabe e efmardococina alfa.

Astegolimabe, também conhecido como **MSTT1041A**, é um medicamento que foi administrado a pessoas em outros estudos e que demonstrou ser seguro para humanos. Aqui está a forma como o medicamento funciona:

- A **IL-33** é uma proteína (uma citocina) liberada pelo corpo durante a resposta hiperinflamatória em pacientes com pneumonia grave por COVID-19.
- A IL-33 se liga aos **receptores ST2** presentes no corpo. Os receptores são estruturas nas células onde outra proteína pode se acoplar – como uma fechadura em uma casa onde uma chave pode entrar.
- O astegolimabe é um tipo de medicamento conhecido como um “**anticorpo**” que também se liga aos receptores ST2, atuando como (imitando a atividade de) IL-33.
- O astegolimabe impede que a IL-33 se ligue ao mesmo receptor. A interferência com a biologia da IL-33 dessa maneira pode diminuir a inflamação e resultar em melhoras na pneumonia por COVID-19 e SARA.

O astegolimabe foi comparado a um “**placebo**”.

- Neste estudo, alguns participantes receberam astegolimabe enquanto outros receberam placebo.
- O placebo parecia igual ao astegolimabe, mas não continha nenhum medicamento real. Ter o placebo permitiu que os pesquisadores descobrissem se o efeito do tratamento era realmente devido ao medicamento.

Efmardococina alfa, também conhecida como “**UTTR1147A**”, também foi investigada neste estudo. Este medicamento foi administrado a pessoas em outros estudos e demonstrou ser seguro para humanos. Aqui está a forma como o medicamento funciona:

- A efmardococina alfa é um medicamento feito pela conexão (fusão) de duas proteínas diferentes – uma das quais é **IL-22** – e a outra é a região da cauda de um anticorpo que ajuda a fornecer IL-22 aos pacientes.
- Existem receptores para a IL-22 presentes em diferentes células do corpo. Os receptores são estruturas nas células onde outra proteína pode se acoplar – como uma fechadura em uma casa onde uma chave pode entrar.
- A IL-22 pode interagir com os **receptores da IL-22** em muitas células do corpo, para repará-las e recuperá-las – inclusive células pulmonares.
- É possível que a efmardococina alfa seja capaz de fazer com que as células pulmonares se reparem e cicatrizem. Portanto, a efmardococina alfa pode ser benéfica para pacientes com pneumonia por COVID-19 e SARA.

A efmarodococina alfa foi comparada a um “**placebo**”.

- Neste estudo, algumas pessoas receberam efmarodococina alfa, enquanto outras receberam placebo.
- O placebo parecia igual à efmarodococina alfa, mas não continha nenhum medicamento real. Ter o placebo permitiu que os pesquisadores descobrissem se o efeito do tratamento era realmente devido ao medicamento.

O que os pesquisadores querem descobrir?

- Os pesquisadores realizaram este estudo para comparar a resposta em participantes com pneumonia grave por COVID-19 tratados com astegolimabe versus efmarodococina alfa versus placebo.

A principal pergunta que os pesquisadores queriam responder era:

1. O astegolimabe foi eficaz no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com os tratamentos com placebo?
2. A efmarodococina alfa foi eficaz no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com tratamentos com placebo?

Outra pergunta que os pesquisadores queriam responder era:

1. Quão seguro foi o astegolimabe no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com os tratamentos com placebo?
2. Quão seguro foi a efmarodococina alfa no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com os tratamentos com placebo?

Que tipo de estudo foi este?

Há várias maneiras de descrever este estudo.

- **Estudo de fase 2**
Estudos de fase 2 são realizados para descobrir se o medicamento do estudo é eficaz nos participantes. Isso também significa que o astegolimabe e a efmarodococina alfa foram testados e considerados seguros para uso em pessoas – em estudos de fase 1.
- **Estudo randomizado**
Um computador decidiu aleatoriamente qual participante entraria no grupo de medicamento e qual participante entraria no grupo de placebo. Pesquisadores e participantes não tiveram controle sobre isso.
- **Estudo duplo-cego**
Os pesquisadores e participantes não sabiam qual participante estava recebendo o medicamento do estudo e qual participante estava recebendo o placebo. Por isso, este é um estudo duplo-cego.

- **Estudo controlado por placebo**

Alguns participantes receberam o medicamento real enquanto outros receberam placebo. Isso foi feito para que todos os participantes recebessem um tratamento e o efeito real do medicamento pudesse ser comparado com o placebo.

Quando e onde o estudo ocorreu?

O estudo começou em junho de 2020 e terminou em fevereiro de 2021. Este resumo foi escrito após o término do estudo.

O estudo foi realizado em 54 centros de estudo de 4 países:

- Estados Unidos (32 centros)
- Espanha (10 centros)
- Brasil (7 centros)
- México (5 centros)

2. Quem participou deste estudo?

Houve 396 participantes com pneumonia grave por COVID-19 que participaram deste estudo. Eles tinham entre 26 e 94 anos de idade. O estudo incluiu 243 (61%) participantes do sexo masculino e 153 do sexo feminino (37%). Aqui está uma discriminação dos participantes nos 3 grupos de tratamento:

	Placebo	Astegolimabe	Efmarodococina alfa
Número de participantes neste grupo de tratamento	134	130	132
Metade dos participantes nesse grupo estava abaixo dessa idade (idade mediana)	57 anos	57,5 anos	57 anos
O participante mais jovem e o participante mais velho deste grupo (faixa etária)	26 anos e 89 anos	29 anos e 94 anos	27 anos e 86 anos
Homens e mulheres	89 homens (66%) 45 mulheres (34%)	74 homens (57%) 56 mulheres (43%)	80 homens (61%) 52 mulheres (39%)

As pessoas poderiam participar do estudo se:

- Eles tivessem 18 anos de idade ou mais.
- Eles estavam no hospital com pneumonia por COVID-19.
- Seus níveis de oxigênio eram baixos e necessitavam de oxigênio para ter níveis normais de oxigênio.

As pessoas não poderiam participar do estudo se:

- Parecesse que o participante morreria dentro de 24 horas.
- O participante havia recebido outros medicamentos não permitidos neste estudo.
- O participante apresentava outros quadros clínicos além da pneumonia por COVID-19 que não eram permitidos neste estudo. Não fosse seguro administrar medicamentos experimentais a esses participantes por causa desses quadros clínicos.

3. O que aconteceu durante o estudo?

Durante o estudo, os participantes foram selecionados ao acaso para receber um dos 3 tratamentos.

Os grupos de tratamento foram:

- Placebo
- Astegolimabe a 700 mg
- Efmardococina alfa a 90 µg/kg

O fato de os participantes necessitarem ou não de ventilador para respirar foi levado em consideração durante a randomização. Isso significa que os 3 grupos de tratamento tiveram, cada um, um número semelhante de participantes em uso de ventiladores mecânicos na randomização.

Além de receber o placebo e os medicamentos deste estudo, os participantes continuaram a receber todos os tratamentos regulares recomendados por seus médicos para pneumonia por COVID-19.

Os participantes receberam o tratamento do estudo por infusão intravenosa (IV) no dia 1. Se eles ainda estivessem no hospital e precisassem de oxigênio no dia 15, então uma segunda dose do tratamento do estudo foi administrada no dia 15.

Os participantes foram acompanhados até o dia 60.

4. Quais foram os resultados do estudo?

	Placebo	Astegolimabe	Efmarodococina alfa
Número de participantes que receberam uma dose	103 (77%)	103 (79%)	107 (81%)
Número de participantes que receberam duas doses	31 (23%)	31 (21%)	25 (19%)

A maioria dos participantes recebeu uma dose do placebo ou do medicamento do estudo. Os pesquisadores observaram o número de dias que levou para se recuperar, ter uma melhora, sair do oxigênio e sair do ventilador. Eles também compararam as taxas de morte para cada grupo de tratamento.

Pergunta 1: O astegolimabe foi eficaz no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com os tratamentos com placebo?

O medicamento do estudo seria eficaz se ajudasse os participantes a melhorarem para que não precisassem mais de oxigênio e pudessem ir para casa mais cedo.

A quantidade de tempo que os participantes levaram para chegar ao ponto quando não precisaram de oxigênio e poderiam ir para casa do hospital – foi semelhante independente se os participantes receberam astegolimabe ou placebo. Portanto, o astegolimabe não proporcionou um benefício além dos cuidados regulares para COVID-19 quando usado da maneira indicada neste estudo – para o tipo de doença e participantes neste estudo.

Pergunta 2: A efmarodococina alfa foi eficaz no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com tratamentos com placebo?

A quantidade de tempo que os participantes levaram para chegar ao ponto quando não precisaram de oxigênio e poderiam ir para casa do hospital – foi semelhante independente se os participantes receberam efmarodococina alfa ou placebo. Portanto, a efmarodococina alfa não foi eficaz quando usada da maneira indicada neste estudo – para o tipo de doença e participantes neste estudo.

Pergunta 3: Quão seguro foi o astegolimabe no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com os tratamentos com placebo?

O astegolimabe foi tão seguro quanto o tratamento com placebo. Os participantes em ambos os grupos de tratamento apresentaram números e tipos semelhantes de efeitos adversos e taxas de morte.

Pergunta 4: Quão seguro foi a eymarodococina alfa no tratamento de participantes com pneumonia grave por COVID-19 em comparação com os tratamentos com placebo?

A eymarodococina alfa foi tão segura quanto o tratamento com placebo. Os participantes em ambos os grupos de tratamento apresentaram números e tipos semelhantes de efeitos adversos e taxas de morte.

Esta seção mostra apenas os principais resultados deste estudo. Você pode encontrar informações sobre todos os outros resultados nos sites no final deste resumo (consulte a Seção 8).

5. Quais foram os efeitos adversos?

- Efeitos adversos são problemas médicos (como tontura) que aconteceram durante o estudo.
- Eles estão descritos neste resumo porque o médico do estudo acredita que os efeitos adversos foram relacionados aos tratamentos no estudo.
- Nem todos as pessoas neste estudo apresentaram todos os efeitos adversos.
- Os efeitos adversos podem ser leves a muito sérios e podem ser diferentes de uma pessoa para outra.
- É importante estar ciente de que os efeitos adversos relatados aqui são provenientes deste estudo único. Portanto, os efeitos adversos mostrados aqui podem ser diferentes dos observados em outros estudos ou daqueles que aparecem nas bulas de medicamentos.
- Os efeitos adversos sérios e os efeitos adversos comuns estão listados nas seções a seguir.

Efeitos adversos sérios

Um efeito adverso é considerado “sério” se for de risco à vida, precisar de cuidados hospitalares ou causar problemas duradouros.

Houve alguns participantes com efeitos adversos sérios considerados como causados pelo medicamento do estudo. Houve várias mortes no estudo, principalmente devido à pneumonia por COVID-19.

	Placebo	Astegolimab e	Eymarodococin a alfa
Número de participantes com um evento adverso sério considerado como causado pelo medicamento do estudo	0	2 (1,5%)	3 (2,3%)
Número de mortes durante o estudo	23 (17%)	23 (18%)	21 (16%)

Durante o estudo, 1 (0,8%) participante no grupo de tratamento com efmarodococina alfa interrompeu o tratamento devido a um efeito adverso considerado relacionado ao medicamento do estudo.

Nenhum dos participantes nos grupos de tratamento com astegolimabe e placebo interrompeu o tratamento devido a um efeito adverso considerado relacionado ao medicamento do estudo.

Efeitos adversos mais comuns

Os efeitos adversos mais comuns considerados como causados pelo tratamento do estudo – observados em mais de 2 participantes no estudo – são relatados aqui.

	Placebo	Astegolimabe	Efmarodococina alfa
Número total de participantes com pelo menos 1 efeito adverso considerado como causado pelo tratamento do estudo	15 (11%)	12 (9%)	25 (19%)
Efeitos adversos mais comuns:			
Pele seca	5 (3,7%)	3 (2,3%)	7 (5,3%)
Erupção cutânea	2 (1,5%)	2 (1,5%)	5 (3,8%)
Descamação da pele (esfoliação)	2 (1,5%)	0	3 (2,3)
Dor de cabeça	1 (0,7%)	3 (2,3%)	0
Proteína hepática (alanina aminotransferase aumentada)	1 (0,7%)	0	3 (2,3%)
Proteína hepática (aspartato aminotransferase aumentada)	0	0	3 (2,3%)

Outros efeitos adversos

Você pode encontrar informações sobre outros efeitos adversos (não mostrados nas seções acima) nos sites listados no final deste resumo – consulte a Seção 8.

6. Como este estudo ajudou a pesquisa e os participantes?

As informações apresentadas aqui são provenientes de um único estudo com 396 pessoas com pneumonia grave por COVID-19. Esses resultados ajudaram os pesquisadores a aprender mais sobre astegolimabe e efmarodococina alfa. Esses medicamentos não foram eficazes quando usados da maneira indicada neste estudo – para o tipo de doença e participantes neste estudo.

Nenhum estudo único pode informar tudo sobre os riscos e benefícios de um medicamento. São necessárias muitas pessoas em muitos estudos para descobrirmos tudo o que precisamos saber. Os resultados deste estudo podem ser diferentes de outros estudos com o mesmo medicamento.

- **Isso significa que você não deve tomar decisões com base somente neste resumo.**
- **Fale sempre com o médico do estudo antes de tomar qualquer decisão sobre seu tratamento.**

7. Há planos para outros estudos?

Estudos com astegolimabe e efmardococina alfa estão em andamento para outras doenças e outros participantes, e outros estudos estão planejados.

8. Onde posso encontrar mais informações?

Você pode encontrar mais informações sobre este estudo nos sites listados abaixo:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04386616>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002713-17/results>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/infectious-diseases/covid-19-pneumonia/a-study-to-evaluate-the-safety-and-efficacy-of-mstt1041-69681.html>

Com quem posso entrar em contato se tiver dúvidas sobre este estudo?

Se você tiver quaisquer outras dúvidas depois de ler este resumo:

- Visite a plataforma ForPatients e preencha o formulário de contato <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Entre em contato com um representante do escritório local da Roche.

Se você participou deste estudo e tiver alguma dúvida sobre os resultados:

- Converse com o médico ou a equipe do estudo no hospital ou na clínica do estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seu próprio tratamento:

- Converse com o médico responsável pelo seu tratamento.

Quem organizou e pagou este estudo?

Este estudo foi financiado, no todo ou em parte, com fundos federais do Departamento de Saúde e Serviços Humanos; Escritório do Secretário Assistente de Preparação e Resposta; Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Avançado Biomédico, sob o número OT: HHSO100201800036C.

Este estudo também foi pago pela Genentech, Inc., South San Francisco, CA, EUA. Genentech é parte da F. Hoffmann-La Roche Ltd., com sede na Basileia, Suíça.

Título completo do estudo e qualquer outra informação de identificação

O título completo deste estudo é:

Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia do MSTT1041A ou UTTR1147A em participantes com pneumonia grave por COVID-19.

- O número de protocolo deste estudo é GA42469.
- O identificador no ClinicalTrials.gov deste estudo é NCT04386616.
- O número EudraCT deste estudo é 2020-002713-17.