

Riassunto dei risultati dello studio clinico

Studio a lungo termine per valutare la sicurezza e l'efficacia di crovalimab nelle persone affette da una malattia del sangue chiamata "emoglobinuria parossistica notturna" (EPN)

Vedere la fine del riassunto per il titolo completo dello studio.

Informazioni su questo riassunto

Questo è un riassunto dei risultati di una sperimentazione clinica (chiamata "studio" in questo documento), scritto per:

- persone comuni; e
- persone che hanno preso parte allo studio.

Questo riassunto si basa sulle informazioni note al momento della stesura.

Lo studio è iniziato a maggio 2017 e questo riassunto include alcuni risultati raccolti e analizzati nel gennaio 2020 e alcuni risultati raccolti e analizzati nel novembre 2021. Questo riassunto presenta i risultati della parte iniziale dello studio (dopo che i partecipanti allo studio hanno assunto il trattamento per 20 settimane, chiamato "periodo di trattamento primario") e di una parte estesa dello studio (dopo che i partecipanti allo studio hanno assunto il trattamento per circa 3 anni, chiamato "periodo di estensione del trattamento"). Al momento della stesura di questo riassunto, lo studio è ancora in corso; i medici stanno ancora raccogliendo informazioni sui rischi e sui benefici a lungo termine del medicinale.

Nessun singolo studio può dirci tutto sui rischi e sui benefici di un medicinale. Sono necessarie molte persone in molti studi per scoprire tutto quello che c'è da sapere. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi sullo stesso medicinale. In questo studio il medicinale è stato somministrato per la prima volta.

Ciò significa che non deve prendere decisioni in base a questo riassunto: parli sempre con il Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul Suo trattamento.

Contenuto del riassunto

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi partecipa a questo studio?
3. Cos'è successo finora durante lo studio?
4. Quali sono i risultati dello studio ad oggi?
5. Quali sono gli effetti collaterali evidenziati ad oggi?
6. In che modo questo studio ha aiutato la ricerca?
7. Sono previsti altri studi?
8. Dove è possibile reperire ulteriori informazioni?

Glossario

- EPN = emoglobinuria parossistica notturna
- Eculizumab = medicinale inibitore di C5
- Emolisi = distruzione dei globuli rossi

Grazie alle persone che stanno prendendo parte a questo studio

I partecipanti hanno aiutato i ricercatori a rispondere a domande importanti sull'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) e sul medicinale studiato, il "crovalimab".

Informazioni chiave su questo studio

- Questo studio è stato condotto per valutare la sicurezza di crovalimab nelle persone affette da EPN.
 - Alcune persone non avevano mai assunto prima questo tipo di medicinale contro la EPN.
 - Altre persone avevano assunto un tipo di medicinale simile contro la EPN chiamato "eculizumab", prima di partecipare a questo studio.
- In questo studio, è stato somministrato a tutti crovalimab, ma i soggetti sono stati divisi in gruppi che hanno assunto quantità diverse del medicinale a intervalli diversi. I risultati sono stati raccolti e analizzati in due momenti diversi:
 - Dopo che i partecipanti allo studio avevano assunto il trattamento con crovalimab per 20 settimane, il cosiddetto "periodo di trattamento primario".
 - Dopo che i soggetti avevano assunto il trattamento con crovalimab per circa 3 anni, il cosiddetto "periodo di estensione del trattamento".
- Questo studio viene condotto su 44 soggetti affetti da EPN in 6 paesi.
- Dopo che i soggetti avevano assunto crovalimab per circa 3 anni, lo studio ha dimostrato che:
 - Il 32% dei soggetti (14 soggetti sui 44 coinvolti nello studio) ha avuto effetti collaterali che i medici hanno ritenuto causati da crovalimab.
 - Circa il 5% dei soggetti (2 soggetti sui 44 coinvolti nello studio) ha avuto un effetto collaterale grave che i medici hanno ritenuto fosse causato da crovalimab.
 - I livelli di lattato deidrogenasi (LDH, una proteina che aumenta nel sangue quando i globuli rossi scoppiano) sono rimasti costantemente al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio in una percentuale compresa tra l'80 e il 100% dei soggetti a ciascuna visita durante il periodo di estensione del trattamento. Livelli elevati di LDH possono significare che è in atto la rottura dei globuli rossi.
 - I livelli di emoglobina (una proteina presente nei globuli rossi che può essere misurata e il cui livello diminuisce quando viene distrutto un numero maggiore di globuli rossi) sono rimasti stabili in una percentuale compresa tra il 79% e l'88% dei soggetti, in tutti gli otto periodi di 24 settimane che hanno costituito il periodo di estensione del trattamento.
 - Tra l'83% e il 92% dei soggetti non ha avuto bisogno di trasfusioni di sangue in tutti gli otto periodi di 24 settimane che hanno costituito il periodo di estensione del trattamento.
- Dopo aver assunto crovalimab per un periodo compreso tra 10 e 20 settimane, i soggetti che non avevano mai assunto medicinali contro la EPN si sono sentiti meno stanchi, più capaci di svolgere le attività quotidiane e si sono sentiti

complessivamente meglio (hanno avuto una migliore "qualità della vita") rispetto a prima di iniziare ad assumere crovalimab.

- Nei soggetti che avevano assunto eculizumab prima di partecipare a questo studio, il livello di stanchezza, la capacità di svolgere attività quotidiane e la qualità della vita sono rimasti stabili durante l'assunzione di crovalimab.
- Al momento della stesura di questo riassunto, il follow-up a lungo termine è ancora in corso.

1. Informazioni generali su questo studio

Perché viene condotto questo studio?

La EPN è una malattia del sangue che porta alla rottura dei globuli rossi (“emolisi”).

La EPN è causata da un cambiamento genetico (mutazione) che avviene nelle cellule del sangue. Questa mutazione fa sì che alcune proteine del corpo distruggano i globuli rossi, causando anemia (bassi livelli di emoglobina, come spiegato di seguito) e altri problemi. Ciò può comportare sintomi come stanchezza, mal di testa, difficoltà respiratorie, riduzione dell'appetito, difficoltà nell'esercizio fisico o nella concentrazione e dolore allo stomaco o al torace. Se l'emolisi distrugge troppi globuli rossi, una persona potrebbe aver bisogno di ricevere sangue da un donatore (trasfusione di sangue). Le persone affette da EPN hanno anche un rischio maggiore di coaguli di sangue.

I medici possono misurare l'entità del danno a carico dei globuli rossi nelle persone affette da EPN eseguendo esami del sangue per valutare i livelli di:

- Lattato deidrogenasi (LDH, una proteina che aumenta nel sangue quando i globuli rossi scoppiano). Livelli elevati di LDH possono significare che è in atto la rottura dei globuli rossi.
- Emoglobina (la proteina presente nei globuli rossi che conferisce al sangue il colore rosso e trasporta l'ossigeno dai polmoni al resto del corpo). Se i livelli di emoglobina sono bassi, può significare che i globuli rossi vengono distrutti.

La EPN può essere trattata con un tipo di medicinale chiamato “inibitore di C5”. Questo tipo di medicinale blocca (inibisce) la C5, una delle proteine responsabili della distruzione dei globuli rossi. Gli inibitori di C5 già approvati come trattamento per la EPN riducono i sintomi e gli effetti della EPN in molte persone. Gli inibitori di C5 attualmente disponibili vengono somministrati principalmente tramite iniezione in vena (chiamata infusione endovenosa), il che significa che le persone si recano dal proprio medico o in ospedale per ricevere il trattamento. Inoltre, questi inibitori di C5 potrebbero non funzionare in alcune persone che hanno una particolare mutazione genetica. Alcune persone che assumono inibitori di C5 presentano comunque danni ai globuli rossi se il medicinale non blocca completamente le proteine C5; si parla in questo caso di “emolisi intercorrente”.

Pertanto, permane la necessità di trattamenti nuovi e migliorati per la EPN.

Crovalimab è un nuovo inibitore di C5 che, dopo le prime dosi somministrate dal medico o in ospedale, può essere assunto a casa tramite iniezione sotto la pelle (detta iniezione sottocutanea). Una persona affetta da EPN può ricevere l'iniezione a casa (autosomministrata o somministrata da un caregiver) oppure ricevere l'iniezione in una struttura sanitaria. Il processo di iniezione di crovalimab richiede solo pochi minuti.

In questo studio, i ricercatori vogliono verificare se crovalimab è sicuro ed efficace nei soggetti con EPN che:

- non hanno mai assunto prima un inibitore di C5; oppure
- avevano assunto un inibitore di C5 chiamato eculizumab prima di partecipare a questo studio.

I ricercatori hanno misurato la sicurezza esaminando gli effetti collaterali presentati dai soggetti partecipanti a questo studio e la loro gravità. Gli effetti collaterali sono problemi medici (come le vertigini) che si sono verificati nei soggetti durante l'assunzione di

crovalimab. I ricercatori hanno anche misurato l'efficacia di crovalimab esaminando i livelli di LDH e di emoglobina nel sangue dei soggetti e osservando quanti di loro avevano avuto un'emolisi intercorrente o avevano avuto bisogno di trasfusioni di sangue. Hanno anche utilizzato questionari per misurare come si sentivano i soggetti durante l'assunzione di crovalimab.

Qual è il medicinale in studio?

Crovalimab è il medicinale oggetto dello studio.

- Si pronuncia "croh-VA-lih-mab".
- Crovalimab è un tipo di medicinale chiamato inibitore di C5.
- Crovalimab agisce bloccando la C5, una delle proteine dell'organismo che consentono la degradazione dei globuli rossi.
- Crovalimab può ridurre l'emolisi e i problemi da essa causati, consentendo alle persone di sentirsi meglio e di essere più attive nella vita quotidiana.

Cosa vogliono scoprire i ricercatori?

I ricercatori stanno conducendo questo studio per scoprire quanto sia sicuro crovalimab, controllando quanti soggetti hanno effetti collaterali durante lo studio e verificandone la gravità (vedere la sezione 5 "Quali sono gli effetti collaterali evidenziati ad oggi?"). Vogliono inoltre verificare quanto è efficace crovalimab nel prevenire l'emolisi e i suoi effetti.

Le principali domande a cui i ricercatori vogliono rispondere sono:

1. Quanti soggetti hanno avuto effetti collaterali durante l'assunzione di crovalimab?
2. Quanti soggetti hanno avuto effetti collaterali gravi durante l'assunzione di crovalimab?

Altre domande a cui i ricercatori vogliono rispondere per verificare l'efficacia di crovalimab sono:

3. Cosa è successo ai livelli di LDH nel sangue dei soggetti che hanno assunto crovalimab?
4. Cosa è successo ai livelli di emoglobina nei soggetti che hanno assunto crovalimab?
5. Quanti soggetti che hanno assunto crovalimab non hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue?
6. Quanti soggetti hanno avuto un'emolisi intercorrente mentre assumevano crovalimab?
7. Com'era la "qualità della vita" dei soggetti mentre assumevano crovalimab (si sentivano meglio o peggio)?

Che tipo di studio è questo?

È uno studio di “**Fase 1/2**”, il che indica che questo è il primo studio su crovalimab.

Lo studio è suddiviso in 4 parti. I risultati della **Parte 2, della Parte 3 e della Parte 4** sono inclusi in questo riassunto perché sono le parti che coinvolgono i soggetti affetti da EPN.

- Nella **Parte 1**, un piccolo numero di soggetti sani ha assunto crovalimab e i ricercatori hanno effettuato test medici per saperne di più su crovalimab e sui suoi effetti.
 - L'obiettivo era scoprire se crovalimab fosse sicuro negli esseri umani e quale dose di crovalimab potesse essere utilizzata in sicurezza nelle parti successive dello studio.
 - **I risultati della Parte 1 non sono riportati in questo riassunto** perché tale parte è stata effettuata su soggetti sani e non su soggetti affetti da EPN.
- Nella **Parte 2**, un piccolo numero di soggetti affetti da EPN ha assunto crovalimab. Questi soggetti non avevano mai assunto prima un medicinale inibitore di C5 per la EPN.
 - L'obiettivo era quello di verificare se crovalimab fosse sicuro nei soggetti affetti da EPN che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5.
- Nella **Parte 3**, un piccolo numero di soggetti affetti da EPN ha assunto dosi diverse di crovalimab a intervalli di tempo diversi. Prima di partecipare a questo studio, questi soggetti assumevano un inibitore di C5 chiamato eculizumab.
 - L'obiettivo era quello di verificare se crovalimab fosse sicuro nei soggetti affetti da EPN che avevano assunto eculizumab in precedenza e di individuare la dose migliore per ulteriori test nella Parte 4.
- Alla **Parte 4** hanno partecipato due gruppi di soggetti affetti da EPN:
 1. Soggetti che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 (**Gruppo A**)
 2. Soggetti che avevano assunto eculizumab per trattare la EPN prima di partecipare allo studio (**Gruppo B**)
 - La **Parte 4 ha testato** la dose e la posologia di crovalimab che avevano funzionato meglio e si erano rivelate più sicure nella Parte 3 in un numero maggiore di soggetti affetti da EPN prima dell'uso negli studi successivi.
- I risultati di questo studio sono stati analizzati e raccolti in due momenti diversi:
 - Dopo 20 settimane di trattamento con crovalimab, il cosiddetto “periodo di trattamento primario”.
 - Dopo che i soggetti avevano assunto il trattamento con crovalimab per circa 3 anni, il cosiddetto “periodo di estensione del trattamento”. Ciò significa che i soggetti che avevano partecipato alla prima parte dello studio (il periodo di trattamento primario) hanno continuato ad assumere crovalimab dopo aver terminato le 20 settimane di trattamento. I ricercatori hanno voluto verificare la sicurezza di crovalimab a lungo termine. Hanno anche voluto vedere come l'organismo dei soggetti reagiva a crovalimab nel lungo termine.

La terza parte dello studio era “**randomizzata**”. Ciò significa che è stato deciso in modo casuale quale delle tre diverse dosi di crovalimab i soggetti avrebbero assunto. La scelta casuale della dose da assumere rende più probabile che le tipologie di soggetti in ciascun gruppo di dosi (ad esempio età, razza) siano simili. A parte le diverse dosi testate in ciascun

gruppo della Parte 3, tutte le altre caratteristiche del trattamento erano uguali nei diversi gruppi.

Tutte le parti dello studio sono “**in aperto**”. Ciò significa che tutti i medici e tutti i partecipanti allo studio sanno che stavano assumendo crovalimab e quale dose stavano assumendo.

Quando e dove si svolge lo studio?

Lo studio è iniziato a maggio 2017 e questo riassunto include i risultati fino a novembre 2021. Al momento della stesura di questo riassunto, sono in corso di raccolta ulteriori informazioni.



Questo studio è ancora in corso, per cui i simboli posti sulla sequenza temporale (📅) indicano quando sono state raccolte le informazioni contenute in questo riassunto (gennaio 2020 - circa 32 mesi o quasi 3 anni dopo l'inizio dello studio e novembre 2021 - circa 4 anni e 6 mesi dopo l'inizio dello studio).

Lo studio si svolge in 15 centri di studio in 6 paesi in Europa e Asia. Questa mappa mostra i paesi in cui si sta svolgendo lo studio.



2. Chi partecipa a questo studio?

Quarantaquattro soggetti affetti da EPN si sono uniti allo studio: 10 soggetti nella **Parte 2**, 19 soggetti nella **Parte 3** e 15 soggetti nella **Parte 4**. Quarantatré di questi 44 soggetti hanno continuato ad assumere crovalimab dopo aver completato 20 settimane di trattamento e sono stati inclusi nel periodo di estensione del trattamento in studio. Di seguito sono riportate ulteriori informazioni su questi soggetti.

I soggetti che hanno preso parte allo studio avevano un'età compresa tra 29 e 74 anni. Trentuno dei 44 soggetti (70%) erano uomini e 13 dei 44 soggetti (30%) erano donne.

Potevano prendere parte allo studio i soggetti che:

- Erano affetti da EPN.
- Avevano un'età compresa tra 18 e 75 anni.
- Non avevano mai assunto prima un tipo di medicinale chiamato "inibitore di C5" per la EPN (**Parte 2** e Gruppo A della **Parte 4**), oppure
- Avevano assunto un inibitore di C5 chiamato eculizumab per 3 mesi o più prima di partecipare a questo studio (**Parte 3** e Gruppo B della **Parte 4**).
- Erano stati vaccinati contro l'infezione causata da un batterio chiamato *Neisseria meningitidis*.

Non potevano prendere parte allo studio i soggetti che:

- Avevano manifestato una reazione allergica o pericolosa per la vita (anafilassi) ai medicinali anticorpali prima di entrare nello studio.
- Avevano subito un'operazione per rimuovere la milza meno di 1 anno prima di entrare nello studio.
- Avevano avuto un'infezione chiamata meningite meningococcica prima di entrare nello studio.

Potevano prendere parte all'estensione del trattamento i soggetti che avevano completato le Parti 2, 3 o 4 dello studio e che il medico riteneva avessero tratto beneficio dal trattamento con crovalimab.

3. Cos'è successo finora durante lo studio?

Durante lo studio, tutti i 44 soggetti hanno assunto crovalimab. Sono stati suddivisi in diversi gruppi che hanno assunto dosi diverse di crovalimab a intervalli diversi.

I gruppi di trattamento erano:

- **Parte 2** (10 soggetti che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 per la EPN)
 - Tutti i soggetti partecipanti alla Parte 2 hanno assunto le stesse dosi di crovalimab per 20 settimane.
- **Parte 3** (19 soggetti che avevano già assunto eculizumab in precedenza)
 - Questi soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi più piccoli, ciascuno dei quali ha assunto crovalimab a dosi e in tempi diversi per 20 settimane (chiamati Gruppi A, B e C).
- **Parte 4** (15 soggetti, inclusi 8 soggetti che non avevano mai assunto un inibitore di C5 per la EPN in precedenza [chiamato Gruppo A] e 7 soggetti che avevano assunto in precedenza eculizumab [chiamato Gruppo B])
 - Tutti questi soggetti hanno assunto crovalimab alla stessa dose e agli stessi tempi per 20 settimane. Le dosi e i tempi utilizzati nella Parte 4 sono stati selezionati in base ai risultati delle Parti 1, 2 e 3.

Durante il periodo di estensione del trattamento, tutti i soggetti partecipanti alle Parti 2, 3 e 4 hanno assunto crovalimab alle stesse dosi per circa 3 anni.

Questa tabella mostra il numero di soggetti in ciascun gruppo e come è stato assunto il medicinale.

Durante il periodo di trattamento primario, i soggetti inizialmente hanno assunto crovalimab tramite iniezione in vena (iniezione endovenosa). Queste prime dosi sono chiamate “dosi di carico”. La tabella mostra le dosi di carico per ciascun gruppo dello studio.

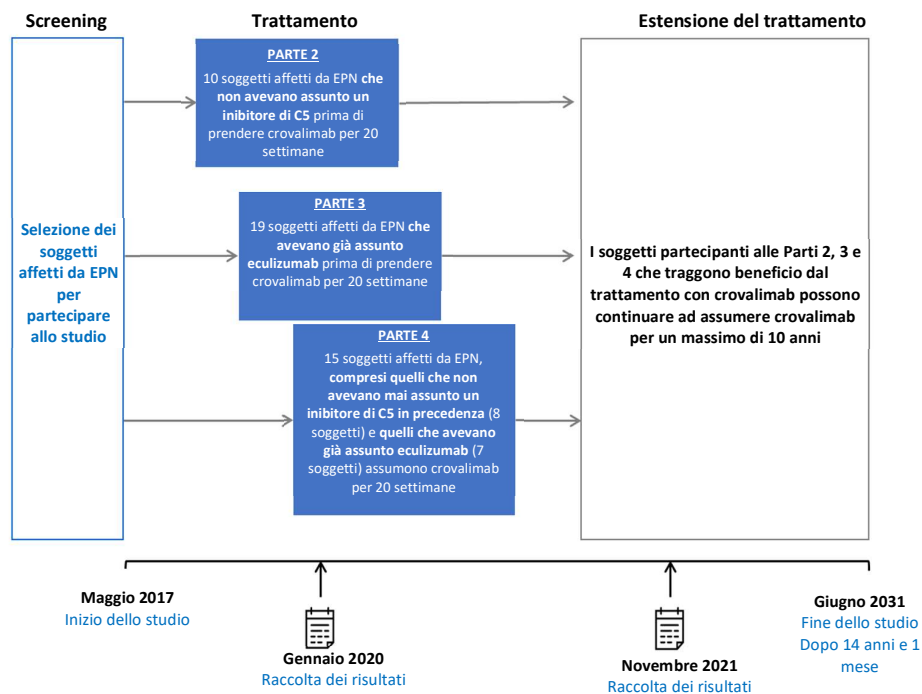
	Parte 2	Parte 3			Parte 4	
		Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C	Gruppo A	Gruppo B
Numero di soggetti che hanno assunto crovalimab	10	7	6	6	8	7
Con quale frequenza e in quali quantità sono state assunte le dosi di carico	375 mg il giorno 1 500 mg il giorno 8 1000 mg il giorno 22	1000 mg il giorno 1			1000 mg il giorno 1 iniettati in vena e poi 340 mg nei giorni 2, 8, 15 e 22 iniettati sotto la pelle	

Dopo aver assunto le dosi di carico, ai soggetti è stato somministrato crovalimab tramite iniezione sottocutanea. Queste dosi successive sono chiamate “dosi di mantenimento”. La tabella mostra le dosi di mantenimento per ciascun gruppo dello studio.

	Parte 2	Parte 3			Parte 4	
		Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C	Gruppo A	Gruppo B
Numero di soggetti che hanno assunto crovalimab	10	7	6	6	8	7
Con quale frequenza e in quali quantità sono state assunte le dosi di mantenimento	170 mg ogni settimana, a partire dal giorno 29	170 mg ogni settimana per 8 settimane a partire dal giorno 8, poi 680 mg ogni 4 settimane	340 mg ogni 2 settimane, a partire dal giorno 8	170 mg ogni settimana, a partire dal giorno 8	680 mg (se il soggetto pesava tra 40 e 100 kg) o 1020 mg (se il soggetto pesava più di 100 kg) ogni 4 settimane a partire dal giorno 29	

Durante il periodo di estensione del trattamento, tutti i soggetti hanno assunto crovalimab tramite iniezione sottocutanea alla dose di 680 mg (se il soggetto pesava tra 40 e 100 kg) o 1020 mg (se il soggetto pesava più di 100 kg) ogni 4 settimane.

Questa immagine mostra ulteriori informazioni su ciò che è successo durante lo studio e quali saranno i passaggi successivi.



I simboli posti sulla sequenza temporale (📅) indicano quando sono state raccolte le informazioni contenute in questo riassunto (gennaio 2020 - circa 32 mesi o quasi 3 anni dopo l'inizio dello studio e novembre 2021 - circa 4 anni e 6 mesi dopo l'inizio dello studio). Quando i soggetti coinvolti nello studio interrompono l'assunzione del medicinale, viene chiesto loro di rimanere in contatto con il centro di studio per 6 mesi, in modo che la loro salute possa essere controllata.

4. Quali sono i risultati dello studio ad oggi?

I ricercatori hanno valutato la sicurezza di crovalimab e la sua efficacia nei soggetti affetti da EPN che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 (**Parte 2** e Gruppo A della **Parte 4**) e in quelli che avevano assunto eculizumab prima di partecipare a questo studio (**Parte 3** e Gruppo B della **Parte 4**) sia nel breve termine (20 settimane nel periodo di trattamento primario) che nel lungo termine (oltre 3 anni nel periodo di estensione del trattamento).

Domanda 1: Quanti soggetti hanno avuto effetti collaterali durante l'assunzione di crovalimab?

- Lo studio ha dimostrato che il 32% dei soggetti (14 su 44 partecipanti allo studio) ha manifestato effetti collaterali nel lungo termine (circa 3 anni di trattamento) che i medici hanno ritenuto fossero causati da crovalimab.
- I tipi di effetti collaterali sono descritti nella sezione 5.

Domanda 2: Quanti soggetti hanno avuto effetti collaterali gravi durante l'assunzione di crovalimab?

Un effetto collaterale è considerato “grave” se mette in pericolo la vita, necessita di cure ospedaliere o se causa problemi duraturi.

- Nel lungo termine (circa 3 anni di trattamento), il 5% dei soggetti (2 su 44 partecipanti allo studio) ha avuto un effetto collaterale grave che i medici hanno ritenuto fosse causato da crovalimab.
- Gli effetti collaterali gravi che i medici hanno ritenuto fossero causati da crovalimab sono stati:
 - "Emolisi intercorrente" che si verifica quando il medicinale inibitore di C5 non blocca completamente la C5 e si verifica la distruzione dei globuli rossi.
 - Infezione delle vie respiratorie superiori.
- L'emolisi intercorrente e l'infezione delle vie respiratorie superiori si sono verificate ciascuna nel 2% dei soggetti (1 su 44 partecipanti allo studio).

Domanda 3: Cosa è successo ai livelli di LDH nel sangue dei soggetti che hanno assunto crovalimab?

Nel trattamento dei soggetti affetti da EPN, i medici mirano a mantenere i livelli di LDH al di sotto di un certo livello considerato "alto" in questo studio.

Durante il periodo di trattamento primario (prime 20 settimane di trattamento):

- In tutti e 10 i soggetti (100%) che hanno partecipato alla **Parte 2**, i livelli di LDH sono diminuiti subito dopo l'inizio dell'assunzione di crovalimab.
 - Quando i medici hanno misurato i livelli di LDH nel sangue circa 1 mese dopo l'inizio dell'assunzione di crovalimab, i livelli di LDH erano scesi al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio in 8 soggetti su 10 (80%). I medici hanno misurato i livelli di LDH ogni volta che un partecipante allo studio si è recato in ospedale durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane. Su un totale di 10 visite (con una visita ogni 1-2 settimane), i livelli di LDH sono rimasti stabili e al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio nel 70-90% dei soggetti a ciascuna visita.
- Nella **Parte 3**, 6 soggetti su 19 (32%) che avevano assunto eculizumab avevano livelli di LDH superiori al livello considerato "alto" in questo studio prima di iniziare a prendere crovalimab.
 - In tutti e 6 questi soggetti (100%), i livelli di LDH sono scesi al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio subito dopo aver iniziato a prendere crovalimab.
 - Tutti gli altri soggetti (13 su 19) che hanno partecipato alla Parte 3 (68%) hanno avuto livelli di LDH stabili o inferiori dopo aver iniziato crovalimab.
 - Questi miglioramenti dei livelli di LDH si sono verificati anche in 2 soggetti che presentavano mutazioni genetiche che impedivano a eculizumab di agire sulla EPN.
- In tutti e 8 i soggetti del **Gruppo A** della **Parte 4** che non avevano mai assunto in precedenza un inibitore di C5 per la EPN, i livelli di LDH erano superiori al livello considerato "alto" in questo studio prima di iniziare a prendere crovalimab.
 - In tutti e 8 questi soggetti (100%), i livelli di LDH sono scesi al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio subito dopo aver iniziato a prendere crovalimab (entro il giorno 22).
 - I livelli di LDH sono poi rimasti stabili e al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio in tutti e 8 questi soggetti fino alla settimana 20, ad eccezione di

un soggetto che ha avuto un aumento temporaneo di LDH a un livello superiore a quello considerato "alto" in questo studio il giorno 29 a causa di un'infezione che ha provocato un rigonfiamento dei tubi che portano l'aria ai polmoni (bronchite), con conseguente aumento dell'emolisi.

- In tutti e 7 i soggetti affetti da EPN nel **Gruppo B** della **Parte 4** che avevano assunto eculizumab, i livelli di LDH erano inferiori al livello considerato "alto" in questo studio prima di iniziare a prendere crovalimab e i livelli di LDH sono rimasti stabili fino a 20 settimane di trattamento.

Durante il periodo di estensione del trattamento (circa 3 anni di trattamento):

- I medici hanno misurato i livelli di LDH ogni volta che un partecipante allo studio si è recato in ospedale. In genere, i soggetti si recavano in ospedale ogni 8 settimane per un massimo di 26 visite. A ogni visita, i livelli di LDH sono rimasti generalmente stabili e al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio per i 43 soggetti partecipanti allo studio che sono stati analizzati.
 - L'80-100% dei soggetti coinvolti nello studio ha presentato un LDH inferiore al livello considerato "alto" in questo studio a ogni visita medica durante il periodo di estensione del trattamento.

Domanda 4: Cosa è successo ai livelli di emoglobina nei soggetti che hanno assunto crovalimab?

I soggetti affetti da EPN hanno spesso bassi livelli di emoglobina a causa dell'emolisi.

Durante il periodo di trattamento primario (prime 20 settimane di trattamento):

- Dopo che i soggetti partecipanti alla **Parte 2** hanno iniziato a prendere crovalimab, i loro livelli di emoglobina sono aumentati e poi sono rimasti stabili. In totale, 8 soggetti su 10 (80%) hanno avuto livelli di emoglobina stabili durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane.
- Dopo che i soggetti partecipanti alla **Parte 3** hanno iniziato a prendere crovalimab, i loro livelli di emoglobina sono rimasti stabili. In totale, 12 soggetti su 19 (63%) hanno avuto livelli di emoglobina stabili durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane.
- Nella **Parte 4**, 5 soggetti su 8 (63%) che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 per la EPN e 5 soggetti su 7 (71%) che avevano assunto eculizumab avevano livelli stabili di emoglobina durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane.

Durante il periodo di estensione del trattamento (circa 3 anni di trattamento):

I livelli di emoglobina sono stati misurati in più periodi di tempo: ciascun periodo consisteva in 24 settimane (o 6 mesi) con un massimo di otto periodi in totale. I livelli di emoglobina sono rimasti stabili nel 79-88% dei soggetti coinvolti nello studio durante il trattamento con crovalimab. Ciò significa che il numero più basso (percentuale di soggetti con emoglobina stabile) in tutti questi periodi è stato 79 e il numero più alto è stato 88.

Domanda 5: Quanti soggetti che hanno assunto crovalimab non hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue?

Durante il periodo di trattamento primario (prime 20 settimane di trattamento):

- Nella **Parte 2**, 8 soggetti su 10 (80%) non hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane.
- Nella **Parte 3**, 14 soggetti su 19 (74%) non hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane.

- Nella **Parte 4**, 5 soggetti su 8 (63%) che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 per la EPN e 6 soggetti su 7 (86%) che avevano assunto eculizumab non hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue durante il trattamento con crovalimab di 20 settimane. Durante il periodo di estensione del trattamento (circa 3 anni di trattamento):
- Il numero di soggetti che hanno necessitato di almeno una trasfusione di sangue è stato misurato in più periodi di tempo: ciascun periodo consisteva in 24 settimane (o 6 mesi) con un massimo di otto periodi in totale. L'83-92% di tutti i soggetti coinvolti nello studio non ha avuto bisogno di trasfusioni di sangue durante il trattamento con crovalimab di circa 3 anni. Ciò significa che il numero più basso (percentuale di soggetti che non hanno avuto bisogno di trasfusioni) in tutti questi periodi è stato di 83 e il più alto è stato di 92.

Domanda 6: Quanti soggetti hanno avuto un'emolisi intercorrente mentre assumevano crovalimab?

L'"emolisi intercorrente" si verifica quando il medicinale inibitore di C5 non blocca completamente la C5 e si verifica la distruzione dei globuli rossi.

Durante il periodo di trattamento primario (prime 20 settimane di trattamento):

- Nessuno dei 10 soggetti (0%) partecipanti alla **Parte 2** ha avuto un'emolisi intercorrente.
- Nella **Parte 3**, 2 dei 19 soggetti (11%) hanno avuto un'emolisi intercorrente.
- Nessuno dei 15 soggetti (0%) partecipanti alla **Parte 4** ha avuto un'emolisi intercorrente.

Durante il periodo di estensione del trattamento (circa 3 anni di trattamento):

- Cinque soggetti su 43 (12%) hanno avuto un'emolisi intercorrente.

Domanda 7: Com'era la "qualità della vita" dei soggetti mentre assumevano crovalimab (si sentivano meglio o peggio)?

I ricercatori possono verificare come si sentono i soggetti mentre assumono un medicinale in studio (misurare la loro "qualità della vita") chiedendo loro di compilare questionari ogni volta che si recano presso il centro dello studio per ricevere il medicinale o per un controllo. Questi questionari chiedono quanto sono stanchi e se si sentono in grado di svolgere le normali attività quotidiane, come lavarsi, fare lavori in casa, o lavorare e così via. Le risposte vengono valutate, in modo che i ricercatori possano vedere nel tempo se il soggetto si sente meglio o peggio.

- Dopo le prime 10 settimane di assunzione di crovalimab, i soggetti che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 (**Parte 2**) si sentivano meno stanchi, più capaci di svolgere le attività quotidiane e complessivamente meglio rispetto a prima di iniziare a prendere il medicinale.
- Nei soggetti che avevano assunto in precedenza un inibitore di C5 (**Parte 3**), i punteggi relativi alla stanchezza, alla capacità di svolgere le attività quotidiane e al modo in cui si sentivano in generale sono rimasti stabili durante le prime 20 settimane di assunzione di crovalimab.
- Dopo 20 settimane di assunzione di crovalimab, i soggetti che non avevano mai assunto prima un inibitore di C5 (**Gruppo A della Parte 4**) si sentivano meno stanchi e più capaci di svolgere le attività quotidiane rispetto a prima di prendere il medicinale. Nei soggetti che avevano assunto eculizumab in precedenza (**Gruppo B della Parte 4**), i punteggi relativi alla stanchezza, alla capacità di svolgere le attività quotidiane e al modo in cui si

sentivano in generale sono rimasti generalmente stabili durante le prime 20 settimane di assunzione di crovalimab.

Questa sezione mostra solo i risultati principali di questo studio. Informazioni su tutti gli altri risultati sono riportate nei siti web indicati alla fine di questo riassunto (vedere la sezione 8).

5. Quali sono gli effetti collaterali evidenziati ad oggi?

Gli effetti collaterali sono problemi medici (come le vertigini) che si verificano durante lo studio in soggetti che assumono crovalimab.

- I medici dello studio hanno ritenuto che gli effetti collaterali descritti in questo riassunto fossero correlati al trattamento in studio.
- Non tutti i soggetti coinvolti in questo studio hanno avuto gli stessi effetti collaterali.
- Gli effetti collaterali possono essere da lievi a molto gravi e possono variare da persona a persona.
- È importante essere consapevoli che gli effetti collaterali qui riportati si riferiscono a questo unico studio. Potrebbero essere diversi dagli effetti collaterali osservati in altri studi o da quelli elencati nel foglio illustrativo del medicinale.

Gli effetti collaterali gravi e comuni sono elencati nelle sezioni seguenti.

Effetti collaterali gravi

Un effetto collaterale è considerato "grave" se mette in pericolo la vita, necessita di cure ospedaliere o se causa problemi duraturi.

Durante questo studio:

- Nel lungo termine (durante l'assunzione del trattamento per circa 3 anni), il 5% dei soggetti (2 su 44 partecipanti allo studio) ha avuto un effetto collaterale grave che i medici hanno ritenuto fosse causato da crovalimab.
- Questi effetti collaterali gravi che i medici hanno ritenuto causati da crovalimab sono stati:
 - "Emolisi intercorrente" che si verifica quando il medicinale inibitore di C5 non blocca completamente la C5 e si verifica la distruzione dei globuli rossi. L'emolisi intercorrente si è verificata nel 2% dei soggetti (1 su 44 partecipanti a questo studio).
 - Infezione delle vie respiratorie superiori, verificatasi anch'essa nel 2% dei soggetti (1 su 44 partecipanti a questo studio).

Effetti collaterali comuni

Nel lungo termine (nel corso di 3 anni di trattamento), 14 dei 44 soggetti coinvolti in questo studio (circa il 32%) hanno avuto un effetto collaterale che i medici hanno ritenuto fosse causato da crovalimab.

Durante lo studio, nessuno dei soggetti ha dovuto interrompere l'assunzione di crovalimab a causa degli effetti collaterali causati da crovalimab.

Questi effetti collaterali sono mostrati nella tabella seguente. Alcuni soggetti hanno avuto più di un effetto collaterale; ciò significa che sono inclusi in più di una riga nella tabella.

Nel lungo termine (nel corso di 3 anni di trattamento):

Effetti collaterali riportati in questo studio ^a	44 soggetti in totale
Mal di testa	7% (3 su 44)
Infezione virale	5% (2 su 44)
Protuberanze rosse pruriginose sulla pelle (orticaria)	5% (2 su 44)
Distruzione dei globuli rossi (emolisi)	5% (2 su 44)

^a In questa tabella sono inclusi solo gli effetti collaterali che si sono verificati in 2 o più soggetti.

I soggetti che stavano assumendo un altro inibitore di C5 (come eculizumab) per il trattamento della EPN prima di passare a crovalimab possono manifestare come effetto collaterale eruzioni cutanee lievi o moderate che compaiono sulle braccia o sulle gambe insieme a dolore articolare. In questo studio, 2 soggetti su 26 (8%) che assumevano eculizumab prima di crovalimab hanno manifestato questi effetti collaterali, che sono comparsi 6-9 giorni dopo l'assunzione del trattamento con crovalimab e sono durati alcune settimane. Questi 2 soggetti sono stati trattati con steroidi, antistaminici e antibiotici. Le eruzioni cutanee e il dolore articolare sono scomparsi senza alcun cambiamento nel trattamento con crovalimab.

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

Le informazioni qui presentate provengono da 44 soggetti coinvolti in un unico studio sulla EPN. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a saperne di più sulla EPN e su crovalimab.

Questo studio ha dimostrato che circa il 32% dei soggetti affetti da EPN che hanno assunto crovalimab ha avuto effetti collaterali correlati a questo medicinale, ma nessuno degli effetti collaterali è stato grave. Lo studio ha inoltre evidenziato quanto segue:

- In tutti i soggetti che hanno assunto crovalimab in questo studio, l'80-100% ha presentato livelli di LDH stabili, inferiori al livello considerato "alto" in questo studio in un qualsiasi momento del periodo di trattamento di circa 3 anni.
- Nei soggetti che non avevano mai assunto un inibitore di C5 in precedenza, i livelli di LDH sono diminuiti subito dopo aver iniziato a prendere crovalimab.
 - Nei soggetti che avevano assunto eculizumab prima di questo studio, i livelli di LDH sono scesi fino o al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio e/o sono rimasti stabili al di sotto del livello considerato "alto" in questo studio.
 - Questi miglioramenti nei livelli di LDH si sono verificati anche in 2 soggetti che presentavano mutazioni genetiche, il che significa che eculizumab non aveva funzionato nel loro caso.
- I livelli di emoglobina sono aumentati nei soggetti che non avevano mai assunto un inibitore di C5 in precedenza, e sono rimasti stabili in coloro che avevano assunto eculizumab prima di partecipare allo studio.
- In un qualsiasi momento nel periodo di circa 3 anni, l'83-92% dei soggetti non ha avuto bisogno di trasfusioni di sangue mentre assumeva crovalimab.
- In totale, 5 soggetti su 43 coinvolti nello studio (12%) hanno avuto un'emolisi intercorrente durante l'assunzione di crovalimab.
- I soggetti che non avevano mai assunto un inibitore di C5 in precedenza (Parte 2 e Gruppo A della Parte 4) hanno avuto una migliore qualità di vita dopo 10-20 settimane di assunzione di crovalimab, mentre i soggetti che avevano assunto eculizumab prima di entrare nello studio (Parte 3 e Gruppo B della Parte 4) hanno mantenuto i miglioramenti della qualità della vita ottenuti con eculizumab, dopo essere passati all'assunzione di crovalimab per 20 settimane.

I risultati ottenuti con crovalimab in questo studio non possono essere confrontati direttamente con quelli ottenuti con eculizumab perché quest'ultimo non era uno dei medicinali testati in questo studio.

Nessuno studio può dirci tutto sulla sicurezza di un medicinale e sulla sua efficacia. Sono necessarie molte persone in molti studi per scoprire tutto quello che c'è da sapere. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi con lo stesso medicinale.

- **Ciò significa che non deve prendere decisioni in base a questo riassunto: parli sempre con il Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione sul Suo trattamento.**

7. Sono previsti altri studi?

Altri studi su crovalimab sono in corso su gruppi più ampi di soggetti affetti da EPN. Questi studi stanno confrontando crovalimab con eculizumab. I ricercatori stanno confrontando l'efficacia e la sicurezza di questi medicinali in:

- soggetti che non hanno mai assunto inibitori di C5 in precedenza (studi chiamati COMMODORE 2 e COMMODORE 3); e
- soggetti che hanno assunto altri inibitori di C5 prima di entrare nello studio (studio chiamato COMMODORE 1).

Per ulteriori informazioni su questi altri studi, consultare i siti web elencati di seguito:

- COMMODORE 1: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584>
- COMMODORE 2: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092>
- COMMODORE 3: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468>

8. Dove è possibile reperire ulteriori informazioni?

Per ulteriori informazioni su questo studio, consultare i siti web elencati di seguito:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002128-10>

Se si desidera saperne di più sui risultati di questo studio, i titoli completi degli articoli scientifici sono:

“The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria”. Gli autori dell'articolo sono: Alexander Röth, Jun-ichi Nishimura, Zsolt Nagy, Julia Gaál-Weisinger, Jens Panse e altri. Questo articolo è stato pubblicato sulla rivista “Blood”, volume numero 135, alle pagine 912-920.

“Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): Long-term results from the Phase I/II COMPOSER trial”. Gli autori dell'articolo sono: Alexander Röth, Satoshi Ichikawa, Yoshikazu Ito, Jin Seok Kim, Zsolt Nagy e altri. Questo articolo è stato pubblicato sulla rivista "European Journal of Haematology", 2023;111:300-310.

<https://doi.org/10.1111/ejh.14011>.

Chi posso contattare se ho delle domande su questo studio?

In caso di ulteriori domande dopo aver letto questo riassunto:

- Contattare un rappresentante presso l'ufficio Roche locale.

Se si ha preso parte a questo studio e si hanno domande sui risultati:

- Parlare con il medico dello studio o con il personale dell'ospedale o della clinica dello studio.

Se si hanno domande sul proprio trattamento:

- Parlare con il medico responsabile del trattamento.

Chi ha organizzato e finanziato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede a Basilea, Svizzera, e da Chugai Pharmaceutical, con sede a Tokyo, Giappone.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo di questo studio è: "Studio volto a valutare la sicurezza, l'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica di crovalimab in volontari sani e partecipanti con emoglobinuria parossistica notturna".

Lo studio è noto come "COMPOSER".

- Il numero di protocollo di questo studio è: BP39144.
- L'identificativo ClinicalTrials.gov di questo studio è: NCT03157635.
- Il numero EudraCT di questo studio è: 2016-002128-10.