

Resultados do estudo clínico – Resumo para

Dois estudos idênticos para comparar a segurança e a eficácia de etrolizumabe com placebo ou adalimumabe em pessoas com “colite ulcerativa”, uma doença de longo prazo em que a parte inferior do intestino está inflamada

Consulte o final do resumo para o título completo dos estudos.

Sobre este resumo

Este é um resumo dos resultados dos estudos clínicos (chamados de “estudo” ou “estudos” neste documento), escritos para:

- Membros do público e
- Pessoas que participaram dos estudos.

Este resumo baseia-se nas informações conhecidas no momento da redação (novembro de 2021). Informações adicionais podem ser conhecidas agora.

Os estudos (HIBISCUS I e HIBISCUS II) começaram em novembro de 2014. O HIBISCUS terminou em março de 2020. O HIBISCUS II terminou em maio de 2020. Este resumo foi escrito após o término dos estudos.

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

- Isso significa que você não deve tomar decisões com base neste resumo—converse sempre com o seu médico antes de tomar qualquer decisão sobre seu tratamento.

Conteúdo do resumo

1. Informações gerais sobre esses estudos
2. Quem participou desses estudos?
3. O que aconteceu durante os estudos?
4. Quais foram os resultados dos estudos?
5. Quais foram os efeitos adversos?
6. Como esses estudos ajudaram a pesquisa?
7. Há planos para outros estudos?
8. Onde posso encontrar mais informações?

Obrigado às pessoas que participaram nesses estudos

As pessoas que participaram ajudaram os pesquisadores a responder perguntas importantes sobre a medicação do estudo e uma doença de longo prazo chamada “colite ulcerativa”, uma doença inflamatória intestinal na qual a parte inferior do intestino está inflamada.

Principais informações sobre esses estudos

Principais métodos	Principais achados
<ul style="list-style-type: none"> ● Esses estudos foram realizados para comparar o medicamento do estudo, chamado “etrolizumabe”, com um placebo e um medicamento existente, chamado “adalimumabe”, em pessoas com colite ulcerativa. <ul style="list-style-type: none"> ○ O placebo tinha a mesma aparência do etrozilumabe e foi administrado da mesma maneira que os medicamentos do estudo, mas não continha nenhum medicamento real. ● Nesses estudos, as pessoas receberam etrolizumabe, um medicamento existente, chamado “adalimumabe” ou placebo. O tratamento que cada pessoa recebeu foi decidido por sorteio feito por um computador. ● O HIBISCUS I incluiu 358 pessoas em 14 países. O HIBISCUS II incluiu 358 pessoas em 18 países. 	<ul style="list-style-type: none"> ● O principal achado foi que no HIBISCUS I, mais pessoas com colite ulcerativa tratadas significativamente com etrolizumabe (19 de 100) apresentaram inflamação e sintomas reduzidos em comparação ao placebo (7 de 100). No HIBISCUS II, o número de pessoas que apresentaram sintomas reduzidos foi semelhante entre as pessoas tratadas com etrolizumabe (18 de 100) e placebo (11 de 100). ● No HIBISCUS I, uma pessoa que recebeu etrolizumabe e uma pessoa que recebeu placebo tiveram um efeito colateral sério que o médico do estudo acreditava estar relacionado ao tratamento. No HIBISCUS II, uma pessoa que recebeu etrolizumabe e uma pessoa que recebeu placebo tiveram um efeito colateral sério que o médico do estudo acreditava estar relacionado ao tratamento. ● No momento da elaboração deste resumo, os estudos foram concluídos. Nenhuma nova informação está sendo coletada.

1. Informações gerais sobre esses estudos

Por que esses estudos foram feitos?

A colite ulcerativa é uma doença de longo prazo na qual a parte inferior do intestino fica inflamada, causando a formação de úlceras. Pessoas com colite ulcerativa frequentemente têm diarreia com sangue, cólicas no estômago e a necessidade urgente de evacuar. Esses sintomas dolorosos e debilitantes podem atrapalhar sono, atividades sociais e outras atividades diárias.

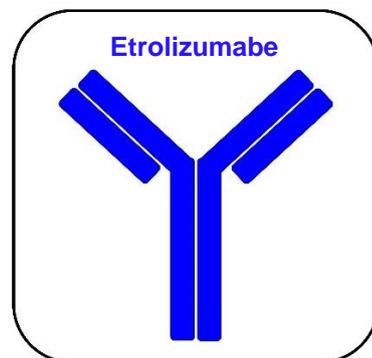
Existem diferentes tipos de medicamentos disponíveis para ajudar a tratar a colite ulcerativa e seus sintomas. Estes medicamentos geralmente não funcionam para todos ou não funcionam por muito tempo em algumas pessoas com colite ulcerativa, por isso os pesquisadores estão verificando novos medicamentos que funcionam de maneiras diferentes.

Esses estudos observaram o etrolizumabe, que funciona de forma diferente no corpo do que as medicações existentes, como o adalimumabe. Os médicos do estudo querem descobrir se o etrolizumabe foi mais eficaz na redução da inflamação e sintomas da colite ulcerativa do que o adalimumabe ou placebo. Eles também querem descobrir até que ponto o etrolizumabe foi seguro.

Qual foi o medicamento do estudo?

Um medicamento chamado “etrolizumabe” foi o foco desses estudos. Ele funciona de uma maneira diferente do adalimumabe.

- Pronuncia-se “etro – li – zu – ma – be”.
- O etrolizumabe é um tipo de proteína chamada de “anticorpo”. Ele funciona ligando-se e bloqueando uma segunda proteína chamada “ $\beta 7$ ”. Que se pronuncia “be-ta sete”.
 - Isso impede o movimento de células inflamatórias para o intestino e diminui os processos inflamatórios no intestino.
- O etrolizumabe é administrado como uma injeção sob a pele.



“Adalimumabe” é uma medicação existente fornecida a pessoas com colite ulcerativa.

- Pronuncia-se “a-da-li-mu-ma-be”.
- O adalimumabe é um tipo de proteína chamada de “anticorpo”. Ela funciona ligando-se a uma proteína no corpo chamada “fator de necrose tumoral alfa” (ou “TNF-alfa” por curto).
 - O TNF-alfa ajuda o corpo a combater infecções, mas TNF-alfa em demasia pode causar danos ao intestino. Alguns pesquisadores acham que pessoas com colite ulcerativa produzem TNF-alfa em demasia em seus corpos.
 - O adalimumabe se liga ao TNF-alfa e impede o TNF-alfa de danificar o intestino.
- O adalimumabe é administrado como uma injeção por baixo da pele.

O etrolizumabe também foi comparado com um “placebo”.

- Pronuncia-se “pla - ce - bo.”
- O placebo possuía aparência igual ao etrolizumabe e adalimumabe, mas não continha nenhum medicamento real. Isso significa que não houve nenhum efeito relacionado ao medicamento no corpo.
- Os pesquisadores compararam etrolizumabe com placebo, de modo que poderiam mostrar quais benefícios ou efeitos colaterais foram de fato causados pelo

medicamento.

O que os pesquisadores desejam descobrir?

Os pesquisadores realizaram esses estudos para descobrir quão bem o etrolizumabe funcionou em comparação com um placebo e com um medicamento existente chamado “adalimumabe” (consulte a seção 4, “Quais foram os resultados dos estudos?”).

Eles também querem descobrir quantas pessoas tinham efeitos adversos ao tomar cada um dos medicamentos durante esses estudos (veja a seção 5, “Quais foram os efeitos adversos?”).

As principais perguntas que os pesquisadores desejam responder foram:

1. O etrolizumabe foi mais eficaz do que o placebo na redução dos sintomas da colite ulcerativa?
2. O etrolizumabe foi mais eficaz do que o adalimumabe na redução dos sintomas da colite ulcerativa?
3. As pessoas que receberam etrolizumabe tiveram algum efeito colateral e, em caso afirmativo, quais foram?

Que tipos de estudos foram esses?

Esses estudos foram estudos de “fase 3”. Isso significa que a eficácia e a segurança do etrolizumabe foram testadas em um número menor de pessoas com colite ulcerativa antes desses estudos (chamados de “estudo de fase 2”). Nesses estudos de fase 3, um número maior de pessoas com colite ulcerativa recebeu etrolizumabe, adalimumabe (um tratamento padrão para colite ulcerativa) ou placebo. Isso foi realizado para descobrir os efeitos colaterais do etrolizumabe e ver se o etrolizumabe foi mais eficaz na redução da inflamação e sintomas do que no placebo ou adalimumabe.

Os estudos foram “randomizados”. Isso significa que foi decidido ao acaso, como ao jogar cara ou coroa, se as pessoas no estudo receberiam etrolizumabe, adalimumabe ou placebo. Isso foi feito por um computador.

Esses estudos foram “duplo-cegos”. Isso significa que nem as pessoas que participam do estudo nem os médicos do estudo sabiam os medicamentos do estudo que as pessoas estavam recebendo. O “caráter cego” de um estudo é realizado para que a pessoa não saiba qual tratamento está recebendo e qual efeito do tratamento esperar.

Esses também foram estudos “duplo-simulados”, que comparam tratamentos que têm um aspecto ou uma aparência diferente. Isso é feito para que as pessoas não saibam qual tratamento elas estão recebendo com base na aparência ou na forma de administração. Nesses estudos, cada pessoa recebeu dois tratamentos: um recebeu o medicamento ativo e o outro recebeu um placebo que foi administrado da mesma forma que o outro medicamento ativo. Algumas pessoas também receberam placebo em ambos os tratamentos. Isso foi feito, portanto, para que as pessoas não fossem capazes de dizer se estavam recebendo etrolizumabe, adalimumabe ou placebo.

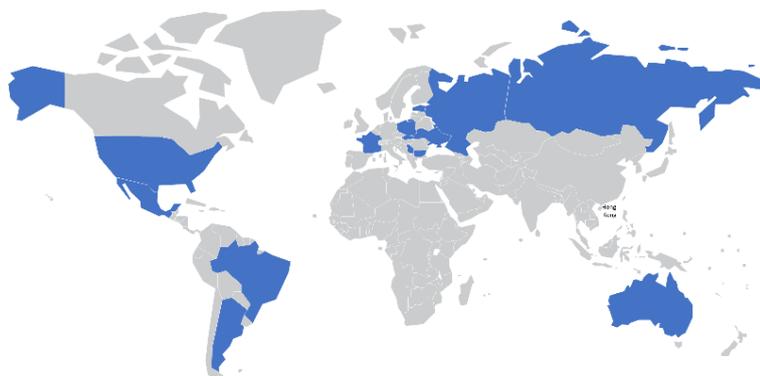
Quando e onde os estudos ocorreram?

O HIBISCUS I foi iniciado em novembro de 2014 e terminado em março de 2020. O HIBISCUS II começou em novembro de 2014 e terminou em maio de 2020. Este resumo foi escrito após os estudos terem terminado.

O HIBISCUS I ocorreu em 97 centros de estudo, em 14 países na Ásia, Austrália, Europa, América do Norte e América do Sul. O HIBISCUS II ocorreu em 110 centros de estudo, em 18 países na Ásia, Oceania, Europa, América do Norte e América do Sul. Os mapas a seguir mostram os países onde esses estudos aconteceram.

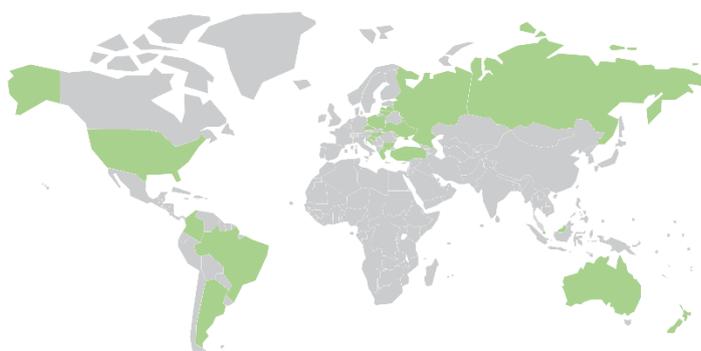
HIBISCUS I

- Argentina
- Austrália
- Brasil
- Bulgária
- Estônia
- França
- Hong Kong
- México
- Polônia
- Rússia
- Sérvia
- Eslováquia
- Ucrânia
- EUA



HIBISCUS II

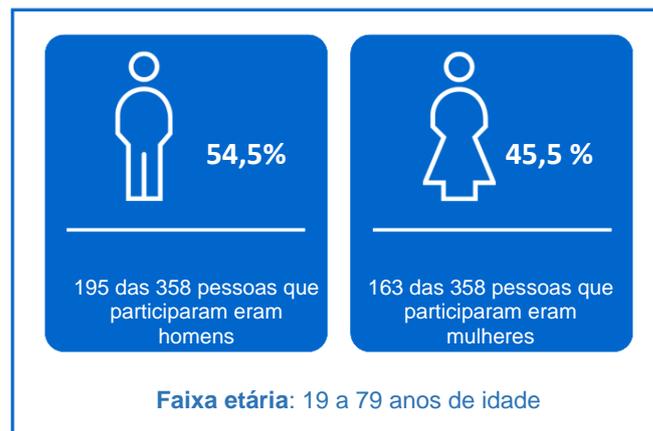
- Argentina
- Austrália
- Brasil
- Bulgária
- Colômbia
- Croácia
- República Tcheca
- Grécia
- Hungria
- Letônia
- Lituânia
- Malásia
- Nova Zelândia
- Polônia
- Rússia
- Turquia
- Ucrânia
- EUA



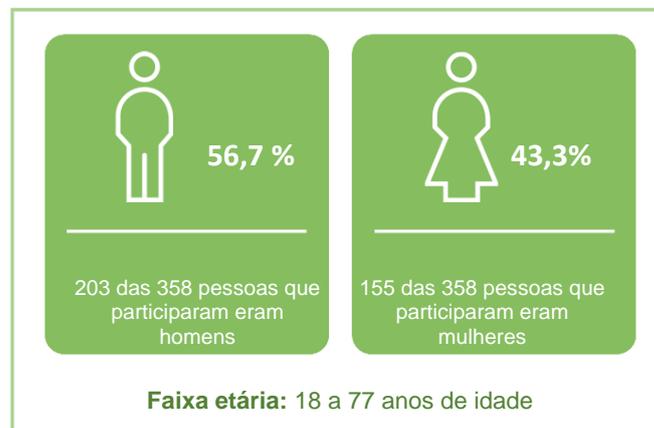
2. Quem participou desses estudos?

Nesses estudos, 716 pessoas com colite ulcerativa participaram (358 pessoas no HIBISCUS I, 358 pessoas no HIBISCUS II). Mais informações sobre as pessoas que participaram são fornecidas abaixo.

HIBISCUS I



HIBISCUS II



Pessoas **puderam** participar dos estudos caso:

- Tivessem 18 a 80 anos de idade
- Tivessem sido diagnosticados com colite ulcerativa moderada a grave mais de 3 meses antes do início dos estudos
- Tivessem recebido tratamentos para colite ulcerativa que não funcionaram – ou que não foram bem tolerados.
- Nunca tivessem recebido um medicamento que bloqueia a proteína conhecida como “fator de necrose tumoral”.

Pessoas **não puderam** participar do estudo caso:

- Tivessem histórico de determinados problemas no estômago e no intestino, como uma conexão anormal passada ou presente entre partes do intestino (chamadas “fístula”) ou um acúmulo doloroso de pus (chamado “abscesso”) no abdômen, pólipos colônicos que pareçam ser cancerosos (displasia das mucosas colônicas) ou intestino grosso estreito ou infecções como HIV ou hepatite B ou C, ou tuberculose (para evitar possíveis problemas de segurança)
- Tivessem recebido anteriormente certos medicamentos, como terapia anti-TNF (incluindo infliximabe) ou terapia anti-integrina (incluindo vedolizumabe ou natalizumabe)
- Tivessem passado por cirurgia para tratar sua colite ulcerativa ou outros problemas de estômago ou intestino, inclusive cirurgia para remover parte do cólon para remover câncer (resseção colônica ou colectomia), ou cirurgia para desviar parte do intestino através da parede do abdômen (ileostomia ou colostomia).

3. O que aconteceu durante os estudos?

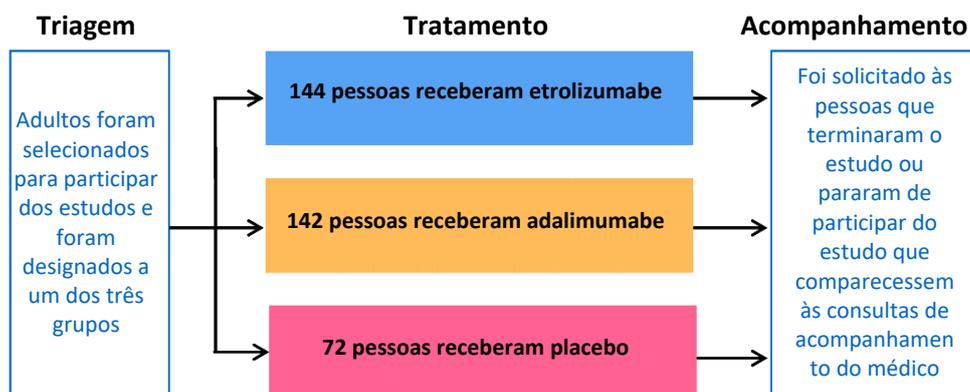
Durante cada estudo, as pessoas foram selecionadas para receber um dos dois tratamentos ativos e um de placebo do outro tratamento ativo, ou placebo somente. Os tratamentos foram selecionados randomicamente por um computador.

Os grupos de tratamento foram:

- **Grupo de etrolizumabe (o medicamento do estudo)** : 105 miligramas de etrolizumabe injetados logo abaixo da pele uma vez a cada quatro semanas até a semana 12 e o placebo foi injetado logo abaixo da pele nas semanas 0, 2, 4, 6 e 8. As pessoas receberam ambos os tratamentos para que não fossem capazes de dizer se recebiam etrolizumabe, adalimumabe ou placebo.
 - No HIBISCUS I, 144 pessoas foram designadas randomicamente para este grupo.
 - No HIBISCUS II, 143 pessoas foram designadas randomicamente para este grupo.
- **Grupo de adalimumabe (medicamento existente)** : 160 miligramas de adalimumabe injetados logo abaixo da pele na semana 0, 80 miligramas na semana 2 e 40 miligramas nas semanas 4, 6 e 8 e placebo foram injetados logo abaixo da pele uma vez a cada quatro semanas até a semana 12. As pessoas receberam ambos os tratamentos para que não fossem capazes de dizer se recebiam etrolizumabe, adalimumabe ou placebo.
 - No HIBISCUS I, 142 pessoas foram designadas randomicamente para este grupo.
 - No HIBISCUS II, 143 pessoas foram designadas randomicamente para este grupo.
- **Grupo recebendo placebo:** Injetado sob a pele da mesma maneira que os dois tratamentos acima. Isso foi feito para que as pessoas do grupo placebo não fossem capazes de dizer se estavam recebendo etrolizumabe, adalimumabe ou um placebo.
 - No HIBISCUS I, 72 pessoas foram designadas randomicamente para este grupo.
 - No HIBISCUS II, 72 pessoas foram designadas randomicamente para este grupo.

As pessoas no estudo compareceram ao centro de estudo para receber tratamentos por até 14 semanas. Quando o estudo terminou, foi solicitado às pessoas que participaram que voltassem ao seu centro de estudo para transferência para outro estudo, chamado estudo em caráter aberto, no qual continuaram a receber etrolizumabe ou realizaram visitas de acompanhamento para verificar sua saúde em geral. Veja abaixo para obter mais informações sobre o que aconteceu no estudo.

HIBISCUS I



HIBISCUS II



4. Quais foram os resultados dos estudos?

Pergunta 1: O etrolizumabe foi mais eficaz do que o placebo na redução da inflamação e sintomas da colite ulcerativa?

Em ambos os estudos, os pesquisadores observaram se as pessoas que receberam etrolizumabe tiveram inflamação e sintomas reduzidos em 10 semanas. Eles compararam isso com as pessoas que receberam placebo, para verificar se o etrolizumabe reduziu significativamente a inflamação e os sintomas do que o placebo.

No HIBISCUS I, cerca de 19 de 100 pessoas (19%) que receberam etrolizumabe apresentaram inflamação e sintomas reduzidos após 10 semanas. Isso foi comparado com menos de 7 de 100 pessoas (7%) que receberam placebo.

No HIBISCUS II, cerca de 18 de 100 pessoas (18%) que receberam etrolizumabe apresentaram inflamação e sintomas reduzidos de colite ulcerativa após 10 semanas, em comparação com 11 de 100 pessoas (11%) que receberam placebo. Isso sugere que o etrolizumabe reduziu significativamente a inflamação e os sintomas mais que o placebo no HIBISCUS I, mas não no estudo HIBISCUS II.

De modo geral, mais pessoas que receberam etrolizumabe tiveram redução nos sintomas de colite ulcerativa do que as pessoas que receberam placebo no HIBISCUS I, mas não no HIBISCUS II.

Questão 2: O etrolizumabe foi mais eficaz do que o adalimumabe na redução da inflamação e sintomas da colite ulcerativa?

No HIBISCUS I e no HIBISCUS II combinados, cerca de 19 de 100 pessoas (19%) que receberam etrolizumabe apresentaram sintomas reduzidos após 10 semanas, em comparação com cerca de 24 de 100 pessoas (24%) que receberam adalimumabe.

No geral, um número semelhante de pessoas que receberam etrolizumabe apresentou sintomas reduzidos do que aqueles que receberam adalimumabe em HIBISCUS I e HIBISCUS II.

5. Quais foram os efeitos adversos?

Os efeitos adversos (também conhecidos como “reações adversas”) são problemas médicos indesejáveis (como dor de cabeça) que ocorrem durante um estudo.

- Apenas os efeitos adversos que o médico do estudo acreditava estarem relacionados com os tratamentos do estudo estão descritos abaixo.

Os efeitos adversos sérios e comuns estão listados nas seções seguintes.

Efeitos adversos sérios que o médico do estudo acreditava estarem relacionados com o tratamento

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

Durante o HIBISCUS I, uma pessoa que recebeu etrolizumabe teve um efeito colateral sério. Esse efeito colateral foi uma infecção ocular. Uma pessoa que recebeu placebo apresentou um efeito colateral sério. Esse efeito colateral foi pneumonia. Nenhuma pessoa que recebeu adalimumabe apresentou efeitos colaterais sérios.

Durante o HIBISCUS II, uma pessoa que recebeu etrolizumabe teve um efeito colateral sério. Esse efeito adverso foi inflamação na cartilagem torácica. Uma pessoa que recebeu placebo apresentou um efeito colateral sério. Esse efeito adverso foi um coágulo de sangue venoso profundo. Nenhuma pessoa que recebeu adalimumabe apresentou efeitos colaterais sérios.

Durante o HIBISCUS I, algumas pessoas decidiram parar de tomar o medicamento por causa de efeitos colaterais relacionados.

- No grupo do etrolizumabe, menos de 1 em 100 pessoas (menos de 1%) pararam de tomar seu medicamento devido a efeitos adversos relacionados.
- No grupo do placebo, nenhuma pessoa parou de tomar o medicamento devido a efeitos adversos relacionados.
- No grupo do adalimumabe, menos de 1 em 100 pessoas (menos de 1%) pararam de tomar o medicamento devido a efeitos adversos relacionados.

Durante o HIBISCUS II, não houve pessoas que decidiram parar de tomar o medicamento devido a efeitos colaterais relacionados.

Efeitos adversos mais comuns que o médico do estudo acreditava estarem relacionados ao tratamento

Durante o HIBISCUS I, cerca de 6 de 100 pessoas (6%) que receberam etrolizumabe apresentaram um efeito colateral relacionado, em comparação com 4 de 100 pessoas (4%) que receberam placebo e 10 de 100 pessoas (10%) que receberam adalimumabe.

Nenhum efeito colateral que o médico do estudo acreditasse estar relacionado ao etrolizumabe ocorreu em mais de uma pessoa, portanto, esses efeitos adversos não são relatados aqui. O efeito colateral mais comum que o médico do estudo acreditava estar relacionado com o placebo foi dor de cabeça, que ocorreu em duas pessoas. Os efeitos adversos mais comuns que o médico do estudo acreditava estarem relacionados com o adalimumabe foram dor de cabeça e erupção cutânea.

Durante o HIBISCUS II, cerca de 8 de 100 pessoas (8%) que receberam etrolizumabe apresentaram um efeito colateral relacionado, em comparação com 11 de 100 pessoas (11%) que receberam placebo e 11 de 100 pessoas (11%) que receberam adalimumabe.

Nenhum efeito colateral que o médico do estudo acredite estar relacionado ao etrolizumabe ou ao placebo tenha ocorrido em mais de uma pessoa, por isso esses efeitos adversos não são relatados aqui. Os efeitos adversos mais comuns que o médico do estudo acreditava estarem relacionados ao adalimumabe foram coceira na pele, dor de cabeça e vermelhidão no local da injeção.

Outros efeitos adversos

Você pode encontrar informações sobre outros efeitos colaterais (não mostrados nas seções acima, como efeitos colaterais que os médicos não consideraram estar relacionados ao etrolizumabe) nos sites listados ao final deste resumo (consulte a seção 8, “Onde posso encontrar mais informações?”).

6. Como esses estudos ajudaram a pesquisa?

As informações apresentadas aqui são de dois estudos de 716 pessoas no total (358 no HIBISCUS I, 358 no HIBISCUS II) com colite ulcerativa. Esses resultados ajudaram os pesquisadores a aprender mais sobre a colite ulcerativa e o etrolizumabe.

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

Isso significa que você não deve tomar decisões com base neste resumo—converse sempre com o seu médico antes de tomar qualquer decisão sobre seu tratamento.

7. Há planos para outros estudos?

No momento da redação deste resumo (novembro de 2021), os estudos foram concluídos e nenhuma informação adicional está sendo coletada. O principal achado foi que no HIBISCUS I mais pessoas com colite ulcerativa tratadas significativamente com etrolizumabe (19 de 100) apresentaram inflamação e sintomas reduzidos de colite ulcerativa em comparação ao placebo (7 de 100). No HIBISCUS II, o número de pessoas que apresentaram sintomas reduzidos foi semelhante entre as pessoas tratadas com etrolizumabe (18 de 100) e placebo (11 de 100).

Outros estudos de fase 3 avaliando a segurança e os efeitos do etrolizumabe em pessoas com colite ulcerativa que não receberam inibidores de TNF (como infliximabe) ocorreram.

Atualmente, os pesquisadores estão estudando etrolizumabe em adultos com doença de Crohn.

8. Onde posso encontrar mais informações?

Você pode encontrar mais informações sobre esses estudos nos sites listados abaixo:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02163759> (HIBISCUS I)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02171429> (HIBISCUS II)
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004279-11/results> (HIBISCUS I) e <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004277-27/results> (HIBISCUS II)
- <https://forpatients.roche.com/>

Quem eu posso contatar se tiver dúvidas sobre esses estudos?

Se você tiver outras perguntas depois de ler este resumo:

- Visite a plataforma ForPatients e preencha o formulário de contato: <https://forpatients.roche.com/>
- Entre em contato com um representante no seu escritório local da Roche.

Se você participou de um desses estudos e tiver alguma dúvida sobre os resultados:

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

Se você tiver dúvidas sobre seu próprio tratamento:

- Converse com o médico responsável pelo seu tratamento.

Quem organizou e pagou por esses estudos?

Esses estudos foram organizados e pagos pela F. Hoffmann-La Roche Ltd., com sede na Basileia, Suíça.

Títulos completos dos estudos e outras informações de identificação

O título completo de cada um desses estudos é: “Estudo comparando a eficácia e segurança do etrolizumabe com adalimumabe e placebo em participantes com colite ulcerativa (CU) moderada a grave não tratados anteriormente com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)”

Os dois estudos são conhecidos como “HIBISCUS I” e “HIBISCUS II”.

- Os números de protocolo desses estudos são GA28948 (HIBISCUS I) e GA28949 (HIBISCUS II).
- Os identificadores no ClinicalTrials.gov desses estudos são: NCT02163759 (HIBISCUS I) e NCT02171429 (HIBISCUS II).
- Os números EudraCT desses estudos são: 2013-004279-11 (HIBISCUS I) e 2013-004277-27 (HIBISCUS II).