

Výsledky klinického hodnocení – shrnutí pro laiky

Studie porovnávající etrolizumab s placebem u osob s „ulcerózní kolitidou“, dlouhodobým onemocněním, při němž je zanícená dolní část střeva, které byly léčeny inhibitory faktoru nádorové nekrózy

Úplný název studie je uveden na konci tohoto shrnutí.

O tomto shrnutí

Jedná se o shrnutí výsledků klinického hodnocení (v tomto dokumentu nazývaného „studie“), které je určeno pro:

- laickou veřejnost a
- osoby, které se studie zúčastnily.

Shrnutí vychází z informací známých v době přípravy tohoto dokumentu (říjen 2021). V současné době mohou být známy další informace.

Studie byla zahájena v květnu 2014 a ukončena v dubnu 2020. Toto shrnutí bylo vypracováno po ukončení studie.

Žádná jednotlivá studie nemůže zjistit úplně vše o rizicích a přínosech určitého léku. K tomu, abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je zapotřebí mnoho různých studií s velkým počtem osob. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií se stejným lékem.

- To znamená, že byste se neměli rozhodovat na základě tohoto jediného shrnutí—. Vždy se poraďte se svým lékařem, než učiníte jakékoli rozhodnutí o své léčbě.

Obsah shrnutí

1. Obecné informace o studii
2. Kdo se této studii účastnil?
3. Jak studie probíhala?
4. Jaké byly výsledky studie?
5. Jaké byly vedlejší účinky?
6. Jak tato studie pomohla výzkumu?
7. Plánují se další studie?
8. Kde se dozvíme další informace?

Děkujeme všem, kteří se této studii účastnili

Lidé, kteří se studie zúčastnili, pomohli vědcům odpovědět na důležité otázky týkající se hodnocení přípravku a dlouhodobého onemocnění zvaného ulcerózní kolitida, zánětlivého střevního onemocnění, při němž dochází k zánětu dolní části střeva.

Hlavní informace o této studii

Hlavní metody	Nejdůležitější zjištění
<ul style="list-style-type: none">● Tato studie byla prováděna k porovnání hodnoceného přípravku s názvem „etrolizumab“ s placebem, které vypadá stejně jako hodnocený přípravek, ale neobsahuje žádnou účinnou látku. Studie se účastnily osoby s ulcerózní kolitidou poté, co byly léčeny minimálně jedním lékem inhibujícím faktor nádorové nekrózy (TNF).● Ve studii dostávali buď etrolizumab, nebo placebo. O tom, jakou léčbu kdo podstupoval, rozhodovala náhoda pomocí počítače.● Studie se účastnilo celkem 609 osob ve 24 zemích.	<ul style="list-style-type: none">● Hlavním zjištěním bylo, že u více osob, které dostávaly etrolizumab (2 osoby z 10), došlo po 14 týdnech léčby ke zmírnění zánětu střev a příznaků ulcerózní kolitidy než u osob, které dostávaly placebo (1 osoba z 10).● Z těch, jimž se původně zánět a příznaky po léčbě etrolizumabem zmírnily, bylo přibližně stejně osob léčených etrolizumabem nebo placebem, jimž se zánět a příznaky zlepšily i po 16 měsících léčby (přibližně 2 osoby z 10).● V první části studie se závažné vedlejší účinky považované zkoušejícím lékařem za související s léčbou projevily u méně než 1 % osob (ani ne u 1 osoby ze 100) u těch, kteří dostávali etrolizumab, v porovnání s 0 % u osob, které dostávaly placebo.● Ve druhé části studie byl počet osob, u nichž se po dlouhodobější léčbě zmírnily příznaky ulcerózní kolitidy a zánětu, mezi těmi, kdo dostávali etrolizumab i placebo, podobný.● V době psaní tohoto shrnutí byla studie už ukončená. Neshromažďují se žádné nové informace.

1. Obecné informace o studii

Proč se tato studie prováděla?

Ulcerózní kolitida je dlouhodobé onemocnění, při němž dochází k zánětu dolní části střeva a vzniku vředů. Lidé s ulcerózní kolitidou často trpí krvavým průjmem, křečemi v břiše a naléhavým nutkáním vyprázdnit se. Tyto bolestivé a vysilující příznaky mohou bránit spánku, společenským aktivitám a dalším každodenním činnostem.

Existuje několik možností léčby ulcerózní kolitidy:

- léky tlumící zánět („kortikosteroidy“)
- léky, které snižují celkovou aktivitu imunitního systému („imunopresiva“)

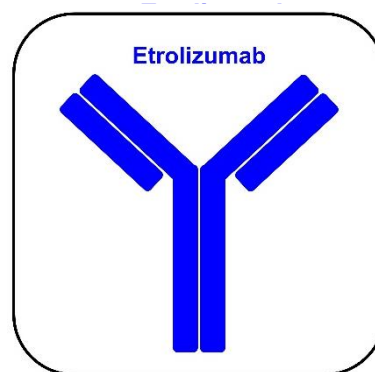
- léky, které ovlivňují pouze imunitní buňky, o nichž se předpokládá, že způsobují ulcerózní kolitidu, takže dochází k menšímu poškození zdravých buněk („cílená léčba“)
- U lidí s ulcerózní kolitidou mohou tyto léky krátkodobě působit, ale u některých pacientů mohou přestat účinkovat, proto vědci zkoumají nové léky, které by působily jinak a déle.

Tato studie se zabývala etrolizumabem, který v těle účinkuje jinak než stávající léky. Zkoušející lékaři chtěli ověřit, zda etrolizumab účinně zmírňuje zánět a příznaky ulcerózní kolitidy. Chtěli také zjistit, zda je etrolizumab bezpečný.

Co je hodnocený přípravek?

Klinické hodnocení zkoumalo přípravek s názvem etrolizumab.

- Tento název se vyslovuje foneticky.
- Etrolizumab je druh bílkoviny, které se říká protilátka. Účinkuje tak, že se naváže na jinou bílkovinu označovanou jako $\beta 7$ a zablokuje ji. Vyslovujte „beta sedm“.
 - Zabraňuje tím přístupu zánětlivých buněk do střeva a zmírňuje zánětlivé procesy ve střevě.
- Etrolizumab se podává jako injekce pod kůži.



Etrolizumab byl porovnáván s „placebem“.

- Placebo se vyslovuje foneticky.
- Placebo vypadalo stejně jako etrolizumab, ale neobsahovalo žádnou účinnou látku. To znamená, že na organismus nemělo žádný léčebný účinek.
- Výzkumní pracovníci porovnávali etrolizumab s placebem, aby mohli prokázat, jaké přínosy nebo vedlejší účinky jsou skutečně způsobeny hodnoceným přípravkem.

Pro účely této studie jsou etrolizumab i placebo označovány jako „léčba“.

Co chtěli výzkumní pracovníci zjistit?

Výzkumní pracovníci prováděli tuto studii, aby v porovnání s placebem ověřili, jak dobře etrolizumab účinkuje (viz bod 4 „Jaké byly výsledky studie?“).

Zajímala je také bezpečnost hodnoceného přípravku a zjišťovali, u kolika osob se při užívání jednotlivých přípravků během studie projeví nějaké vedlejší účinky (viz bod 5 „Jaké byly vedlejší účinky?“).

Hlavní otázky, na které hledali výzkumní pracovníci odpověď, byly:

1. U kolika osob se po 14 týdnech podávání etrolizumabu nebo placeba zmírnil zánět a příznaky ulcerózní kolitidy?
2. U kolika osob se po delší léčbě během 2. části studie zmírnil zánět a příznaky ulcerózní kolitidy?

3. Projevily se u osob, které dostávaly etrolizumab, nějaké vedlejší účinky, a pokud ano, jaké?

O jaký typ studie se jednalo?

Jednalo se o studii „fáze 3“. To znamená, že už před touto studií byl etrolizumab zkoumán na menším počtu osob s ulcerózní kolitidou (to se nazývalo „studie fáze 2“). V této studii fáze 3 dostával etrolizumab nebo placebo větší počet osob s ulcerózní kolitidou. Cílem bylo zjistit, jaké má etrolizumab vedlejší účinky a zda po krátkodobé nebo dlouhodobé léčbě zmírňoval zánět a příznaky onemocnění.

Studie byla „randomizovaná“. To znamená, že o tom, zda bude účastník studie dostávat etrolizumab, nebo placebo, rozhodovala náhoda jako při hodů mincí. Rozdělování účastníků prováděl počítač.

Studie byla „dvojitě zaslepená“. To znamená, že účastníci studie ani zkoušející lékaři nevěděli, zda účastníci dostávají etrolizumab nebo placebo. „Zaslepení“ studie se provádí proto, aby účastník nevěděl, jakou léčbu dostává a jaký účinek může od léčby očekávat.

Kdy a kde se studie uskutečnila?

Studie byla zahájena v květnu 2014 a ukončena v dubnu 2020. Toto shrnutí bylo vypracováno po ukončení studie.

Studie probíhala ve 184 centrech klinického hodnocení ve 24 zemích Afriky, Asie, Evropy, Blízkého východu a Severní a Jižní Ameriky. Země, v nichž studie probíhala, jsou vyznačeny na následující mapě.

- Argentina
- Austrálie
- Rakousko
- Belgie
- Brazílie
- Kanada
- Česká republika
- Dánsko
- Francie
- Německo
- Řecko
- Maďarsko
- Izrael
- Itálie
- Korea
- Litva
- Mexiko
- Nizozemsko
- Polsko
- Rumunsko
- Španělsko
- Švýcarsko
- Spojené království
- Spojené státy americké



2. Kdo se této studii účastnil?

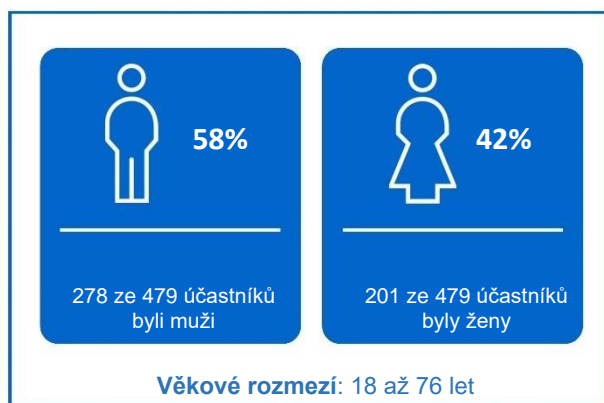
Studie měla dvě části (viz bod 3 „Jak studie probíhala?“).

V první části byly dvě skupiny osob s ulcerózní kolitidou.

- Skupinu 1 tvořilo 130 osob s ulcerózní kolitidou. Všichni tito lidé věděli, že dostávají etrolizumab.
- Skupinu 2 tvořilo 479 osob, jejichž léčba byla zaslepená. To znamená, že nevěděli, zda dostávají etrolizumab nebo placebo.

Uváděné výsledky se týkají skupiny 2.

Studie se zúčastnili lidé ve věku od 18 do 76 let. Z celkového počtu 479 účastníků bylo 278 mužů (58 %) a 201 žen (42 %).



Studie se **mohly** zúčastnit osoby splňující tyto podmínky:

- věk 18 až 80 let
- středně těžká až těžká ulcerózní kolitida diagnostikovaná více než 3 měsíce před zahájením studie
- užívání léků proti TNF v posledních 5 letech před zahájením studie

Osoby splňující následující podmínky se studii zúčastnit **nemohly**:

- určité žaludeční a střevní potíže v anamnéze, např. v minulosti nebo v současné době abnormální spojení mezi dvěma částmi střeva (tzv. píštěl) nebo bolestivé hromadění hnisu (tzv. absces) v břiše, polypy v tlustém střevu, které se jeví jako zhoubné (dysplazie sliznice tlustého střeva), zúžené tlusté střevo nebo infekce, např. HIV, hepatitida B nebo C nebo tuberkulóza (aby se předešlo možným bezpečnostním problémům).
- předchozí užívání některých léků, např. kortikosteroidních klystýrů nebo čípků, rektálních přípravků s 5-aminosalicyláty, antiintegrinové terapie (včetně vedolizumabu nebo natalizumabu) nebo terapie proti adhezivním molekulám
- chirurgický zákrok k léčbě ulcerózní kolitidy nebo jiných žaludečních či střevních problémů, včetně chirurgického odejmutí části tlustého střeva za účelem odstranění nádoru (resekce tlustého střeva neboli kolektomie) nebo chirurgického vyvedení části střeva ven břišní stěnou (ileostomie nebo kolostomie)

3. Jak studie probíhala?

Během studie byli účastníci náhodně rozděleni do dvou skupin léčby. Výběr léčby probíhal náhodně a prováděl ho počítač. Léčbu podstupovali účastníci v centru klinického hodnocení.

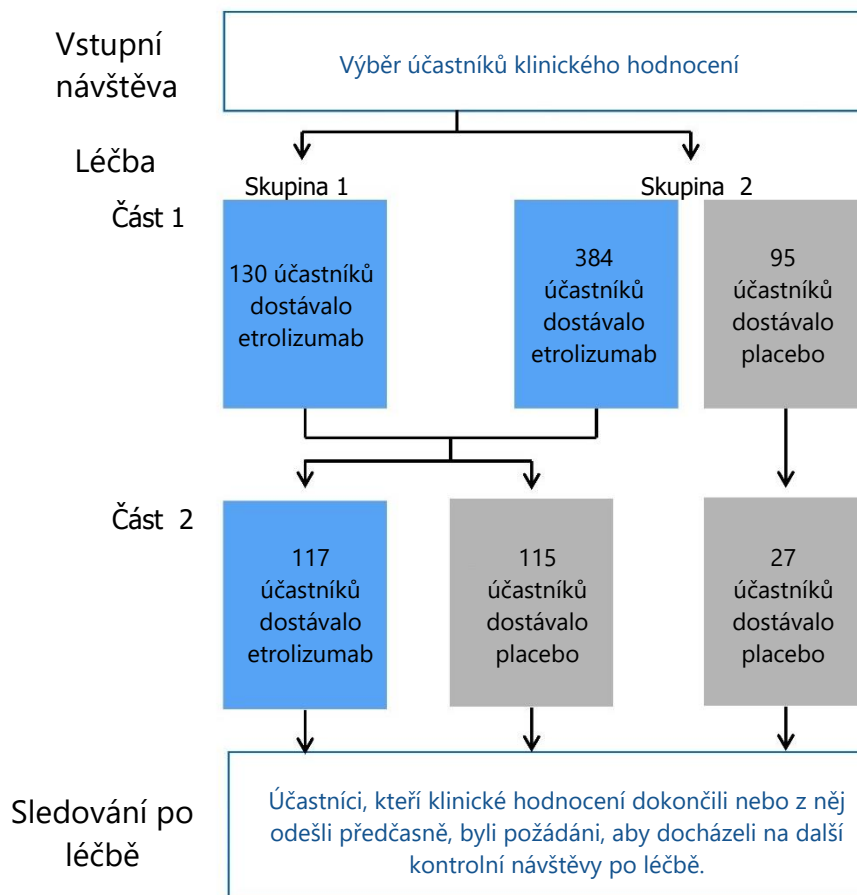
Léčebné skupiny byly:

- **Skupina s etrolizumabem (hodnoceným přípravkem):** 105 miligramů injekčně pod kůži jednou za 4 týdny
- **Skupina s placebem:** injekčně pod kůži jednou za 4 týdny

Studie měla dvě části:

- **Část 1: trvala asi 3 měsíce (14 týdnů)**
 - Účastníci dostávali etrolizumab (skupina 1)
 - Účastníci dostávali buď etrolizumab, nebo placebo (skupina 2)
- **Část 2: trvala asi 12 měsíců (52 týdnů)**
 - Účastníci ze skupiny 1 a ze skupiny 2, kteří dostávali etrolizumab a u nichž se zánět a příznaky na konci první části studie zmírnily, dostávali ve druhé části studie buď etrolizumab, nebo placebo.
 - Účastníci ze skupiny 2, kteří dostávali placebo a u nichž se zánět a příznaky do konce první části studie zmírnily, dostávali placebo i ve druhé části studie.

Po skončení studie byli účastníci požádáni, aby se dostavili na kontrolní vyšetření do svého centra klinického hodnocení, aby byli převedeni do jiné studie, tzv. otevřené studie, v níž pokračovali v užívání etrolizumabu, nebo docházeli na kontrolní návštěvy po léčbě za účelem kontroly jejich celkového zdravotního stavu. V následující části najdete podrobnější informace o tom, jak studie probíhala.



4. Jaké byly výsledky studie?

1. otázka: U kolika osob se po 14 týdnech podávání etrolizumabu nebo placeba zmírnil zánět a příznaky ulcerózní kolitidy?

V první části studie výzkumní pracovníci sledovali, u kolika osob se od začátku léčby (zhruba 3 měsíce po jejím zahájení) výrazně zmírnil zánět a příznaky onemocnění. K výraznému zmírnění příznaků onemocnění od zahájení léčby došlo přibližně u 2 osob z 10 (19 %) užívajících etrolizumab. U těch, kteří dostávali placebo, to bylo u méně než 1 osoby z 10 (6 %).

V první části studie mělo více osob, které dostávaly etrolizumab, mírnější zánět a zlepšené příznaky v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo.

2. otázka: U kolika osob se po delší léčbě během 2. části studie zmírnil zánět a příznaky ulcerózní kolitidy?

Také ve druhé části studie výzkumní pracovníci sledovali, u kolika osob se po 16 měsících léčby etrolizumabem zmírnil zánět a příznaky onemocnění. Lidé, kteří v první části studie dostávali etrolizumab a u nichž došlo ke zmírnění příznaků, byli randomizováni buď do skupiny s etrolizumabem, nebo do placebové skupiny. Ke zmírnění zánětu a příznaků ulcerózní kolitidy došlo po dlouhodobější léčbě zhruba u 2 osob z 10 (24 %), které dostávaly etrolizumab v obou částech studie. Stejný výsledek, 2 osoby z 10 (20 %), byl zjištěn i u osob, které dostávaly etrolizumab v první části studie a placebo ve druhé části.

Ve druhé části studie byl počet osob, u nichž se po dlouhodobější léčbě zmírnily příznaky ulcerózní kolitidy a zánět, mezi těmi, kdo dostávali etrolizumab nebo placebo, podobný.

5. Jaké byly vedlejší účinky?

Vedlejší účinky (nebo také „nežádoucí účinky“) jsou nežádoucí zdravotní potíže (např. bolest hlavy), které se vyskytnou během studie.

- Níže jsou popsány pouze vedlejší účinky, které podle zkoušejícího lékaře souvisely s hodnocenou léčbou.

Závažné a časté vedlejší účinky jsou uvedeny v následujících částech.

Závažné vedlejší účinky, které podle zkoušejícího lékaře souvisely s léčbou

Vedlejší účinek je považován za „závažný“, pokud je život ohrožující, vyžaduje nemocniční péči nebo způsobuje dlouhodobé potíže.

V první části studie byl minimálně jeden závažný vedlejší účinek ve skupině 2, která dostávala etrolizumab, pozorován u méně než u 1 osoby ze 100 (méně než 1 %) v porovnání s 0 osobami ze 100 (0 %) u osob, které dostávaly placebo. Jedinými závažnými vedlejšími účinky u osob, které dostávaly etrolizumab, byly oteklé rty a nespecifikovaná virová infekce.

Během první části studie se několik osob kvůli vedlejším účinkům, které podle zkoušejícího lékaře souvisely s hodnocenou léčbou, rozhodlo přestat přípravek užívat.

- Ve skupině 2 ve skupině s etrolizumabem ukončil léčbu kvůli souvisejícím vedlejším účinkům méně než 1 účastník ze 100 (méně než 1 %).
- V placebové skupině neukončil léčbu kvůli souvisejícím vedlejším účinkům žádný účastník ze skupiny 2.

V druhé části studie byl závažný vedlejší účinek pozorován méně než u 1 osoby ze 100 (méně než 1 %) užívajících etrolizumab v obou částech studie. Závažným vedlejším účinkem byla pneumonie.

U osob, které dostávaly etrolizumab v první části studie a placebo ve druhé části, se závažný vedlejší účinek vyskytl přibližně u 3 osob ze 100 (3 %). Mezi tyto vedlejší účinky patřila bakteriální gastrointestinální infekce známá jako *Clostridium difficile*, virová infekce známá jako cytomegalovirus, pneumonie a otékání nohou nebo rukou.

U těch, kteří dostávali placebo v obou částech studie, se nevyskytl žádný závažný vedlejší účinek.

Během druhé části studie se několik osob kvůli vedlejším účinkům, které podle zkoušejícího lékaře souvisely s hodnocenou léčbou, rozhodlo přestat přípravek užívat.

- Z osob užívajících etrolizumab v obou částech studie ukončila léčbu kvůli souvisejícím vedlejším účinkům méně než 1 osoba ze 100 (méně než 1 %).
- Z osob užívajících etrolizumab v první části studie a placebo ve druhé části nikdo kvůli souvisejícím vedlejším účinkům léčbu neukončil.
- Z osob užívajících placebo v obou částech studie ukončila léčbu kvůli souvisejícím vedlejším účinkům 1 osoba z 27 (4 %).

Nejčastější vedlejší účinky, které podle zkoušejícího lékaře souvisely s léčbou

V první části studie byl vedlejší účinek nepovažovaný za závažný zaznamenán přibližně u 15 osob ze 100 (15 %), které dostávaly etrolizumab ve skupině 2. V porovnání s tím to v placebové skupině to bylo přibližně 16 osob ze 100 (16 %).

Nejčastějšími vedlejšími účinky u osob, které dostávaly etrolizumab ve skupině 2, byly bolest hlavy, závrať, bolest kloubů, zarudnutí v místě vpichu, svědění kůže a žaludeční nevolnost. Nejčastějšími vedlejšími účinky u osob, které dostávaly placebo ve skupině 2, byly zarudnutí v místě vpichu a bolest hlavy.

Ve druhé části studie byl minimálně jeden vedlejší účinek nepovažovaný za závažný zaznamenán přibližně u 21 osob ze 100 (21 %), které dostávaly etrolizumab v obou částech studie. Nejčastějšími vedlejšími účinky v této skupině byly zarudnutí v místě vpichu a vyrážka.

U osob, které dostávaly etrolizumab v první části studie a placebo ve druhé části, se minimálně jeden vedlejší účinek nepovažovaný za závažný vyskytl přibližně u 19 osob ze 100 (19 %). Nejčastějším vedlejším účinkem v této skupině bylo svědění kůže, bolest na hrudi, která nesouvisela se srdečními problémy, zarudnutí v místě vpichu, nachlazení a bolest hlavy.

U osob, které v obou částech studie dostávaly placebo, se minimálně jeden vedlejší účinek nepovažovaný za závažný vyskytl přibližně u 22 osob ze 100 (22 %). Nejčastějšími vedlejšími účinky v této skupině byly bolest hlavy a zarudnutí v místě vpichu.

Další vedlejší účinky

Informace o dalších vedlejších účincích (nezmíněných v předchozích bodech, např. vedlejší účinky, které lékaři nepovažovali za související s etrolizumabem) najdete na webových stránkách uvedených na konci tohoto shrnutí – viz bod 8 „Kde najdu další informace?“.

6. Jak tato studie pomohla výzkumu?

Uvedené informace pocházejí pouze z jedné studie, které se zúčastnilo 609 osob s ulcerózní kolitidou. Získané výsledky pomohly vědcům dozvědět se něco víc o ulcerózní kolitidě a o etrolizumabu.

Žádná jednotlivá studie nemůže zjistit úplně vše o rizicích a přínosech určitého léku. K tomu, abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je zapotřebí mnoho různých studií s velkým počtem osob. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií se stejným lékem.

To znamená, že byste se neměli rozhodovat na základě tohoto jediného shrnutí—. Vždy se poraďte se svým lékařem, než učiníte jakékoli rozhodnutí o své léčbě.

7. Plánují se další studie?

V době psaní tohoto shrnutí byla studie dokončena a další informace se už neshromažďují. Hlavním zjištěním této studie bylo, že u více osob, které dostávaly etrolizumab (2 osoby z 10), došlo po 14 týdnech léčby ke zmírnění zánětu střev a příznaků než u těch, kteří dostávali placebo (1 osoba z 10). Z těch, jimž se původně zánět a příznaky po léčbě etrolizumabem zmírnily, bylo přibližně stejně osob léčených etrolizumabem nebo placebem, jimž se zánět a příznaky zlepšily i po 16 měsících léčby (přibližně 2 osoby z 10).

Proběhly další studie fáze 3 zaměřené na bezpečnost a účinky etrolizumabu u osob s ulcerózní kolitidou, které neužívaly inhibitory TNF (např. infliximab).

V současné době vědci zkoumají etrolizumab u dospělých osob s Crohnovou chorobou.

8. Kde se dozvím další informace?

Podrobnější informace o této studii najdete na níže uvedených webových stránkách:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02100696>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004278-88/results>

- <https://forpatients.roche.com/en/trials/autoimmune-disorder/ulcerative-colitis/a-study-of-the-efficacy-and-safety-of-etrolizumab-in-ulcerative-.html>.

Na koho se mohu obracet s dotazy ke studii?

Pokud budete mít po přečtení tohoto shrnutí další otázky:

- Navštivte platformu ForPatients a vyplňte kontaktní formulář:
<https://forpatients.roche.com/en/trials/autoimmune-disorder/ulcerative-colitis/a-study-of-the-efficacy-and-safety-of-etrolizumab-in-ulcerative-.html>
- Obráťte se na zástupce místní pobočky společnosti Roche.

Pokud jste se zúčastnil(a) této studie a máte dotazy k výsledkům:

- Promluvte si se zkoušejícím lékařem nebo pracovníky zdravotnického zařízení, v němž studie probíhala.

Máte-li dotazy k Vaší vlastní léčbě:

- Obráťte se na lékaře, u něhož se léčíte.

Kdo tuto studii zorganizoval a uhradil?

Studii zorganizovala a uhradila společnost F. Hoffmann-La Roche Ltd. se sídlem v Basileji ve Švýcarsku.

Celý název studie a další identifikační údaje

Celý název této studie zní: „Studie účinnosti a bezpečnosti etrolizumabu u účastníků s ulcerózní kolitidou, kteří byli dříve vystaveni inhibitorům faktoru nádorové nekrózy (TNF).“

Studie je známá také pod názvem „HICKORY“.

- Číslo protokolu této studie je: GA28950.
- Identifikátor ClinicalTrials.gov této studie je: NCT02100696.
- Číslo EudraCT této studie je: 2013-004278-88