

Riepilogo dei risultati della sperimentazione

In che misura un nuovo farmaco (efmarodocokin alfa) è paragonabile al farmaco disponibile e al placebo in persone affette da colite ulcerosa?

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

Informazioni sul presente riepilogo

Si tratta di un riepilogo dei risultati di una sperimentazione clinica (chiamata “studio” nel presente documento).

Il presente riepilogo è stato redatto per:

- Membri del pubblico
- Persone che hanno partecipato allo studio

Il presente riepilogo è basato sulle informazioni note al momento della stesura.

Lo studio è iniziato a ottobre 2018 ed è stato interrotto anticipatamente, a dicembre 2021, perché il farmaco oggetto di studio non ha funzionato come previsto.

Nessun singolo studio può informarci in maniera completa circa i rischi e i benefici di un farmaco. Sono necessarie molte persone che partecipano a numerosi studi per scoprire tutto ciò che dobbiamo sapere. I risultati derivanti da questo studio potrebbero essere diversi da altri studi con il medesimo farmaco.

- **Ciò significa che Lei non deve prendere decisioni basate sul presente riepilogo**
- **Si rivolga sempre al Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al Suo trattamento**

Contenuto del riepilogo

1. Informazioni generali su questo studio
2. Chi ha preso parte a questo studio?
3. Cosa è successo durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti collaterali?
6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ringraziamo le persone che hanno preso parte a questo studio

Le persone che hanno partecipato hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande sulla colite ulcerosa (CU) e sul farmaco dello studio, “efmarodocokin alfa”.

Principali informazioni su questo studio

- Questo studio è stato condotto per scoprire se un nuovo farmaco, efmardocokin alfa, fosse utile per il trattamento di pazienti affetti da colite ulcerosa (CU).
- In questo studio, alle persone affette da CU è stato somministrato uno dei tre trattamenti seguenti: 1) il nuovo farmaco, 2) un farmaco approvato o 3) un placebo che non conteneva alcun farmaco.
- È stato deciso in modo casuale quale trattamento somministrare a ciascuna persona.
- Questo studio ha incluso 195 persone in 16 Paesi.
- Il risultato principale è stato che efmardocokin alfa non era migliore del farmaco approvato. Non era neanche migliore del placebo.
- Trenta persone su 172 che assumevano efmardocokin alfa hanno manifestato un effetto collaterale che i medici ritenevano fosse causato dal farmaco. Una persona ha manifestato un effetto collaterale grave che i medici ritenevano fosse causato dal farmaco.
- Questo studio è stato interrotto anticipatamente perché il farmaco oggetto di studio non ha funzionato come previsto.

1. Informazioni generali su questo studio

Perché è stato condotto questo studio?

La colite ulcerosa (**CU**) è una malattia dell'intestino (**colon**). Dura a lungo (**cronica**) e i pazienti attraversano cicli di miglioramento e peggioramento. La malattia può colpire qualsiasi fascia d'età, ma raggiunge l'apice tra i 15 e i 35 anni.

La CU può causare lacerazioni (**ulcere**) nel colon, sanguinamento attraverso l'ano, diarrea e mal di stomaco. Può anche portare a complicanze ancora più serie (grave diarrea sanguinolenta o megacolon tossico) che richiedono un intervento chirurgico importante e urgente.

Esistono diversi farmaci utilizzati per la gestione della CU:

- Farmaci antinfiammatori
- Immunosoppressori
- Inibitori del fattore di necrosi tumorale (Tumor Necrosis Factor, TNF)
- Antagonisti del recettore dell'integrina

Vi sono altre categorie di farmaci non elencati sopra, alcune delle quali sono state recentemente approvate per l'uso nelle persone.

I farmaci disponibili agiscono sul sistema immunitario per ridurre l'infiammazione nel colon. Vi sono diversi effetti collaterali e i farmaci disponibili non sono estremamente efficaci.

I ricercatori stanno lavorando per trovare farmaci più sicuri ed efficaci che non sopprimono il sistema immunitario nelle persone. Vorrebbero anche trovare dei farmaci che guariscano il rivestimento del colon (**guarigione mucosale**).

Questo studio è stato condotto per scoprire se un nuovo farmaco chiamato “efmarodocokin alfa” fosse utile per la CU. I medici hanno somministrato efmarodocokin alfa a persone affette da CU e hanno misurato l’effetto del farmaco sulla malattia.

Quali sono stati i farmaci oggetto di studio?

Questo studio ha esaminato due farmaci e un placebo.

Efmarodocokin alfa

- Il “**farmaco dello studio**” era precedentemente chiamato “UTTR1147A”. Ora si chiama “efmarodocokin alfa”.
- È stato somministrato a persone in altri studi ed è risultato sicuro per gli esseri umani.
- È stato prodotto connettendo (fondendo) due proteine diverse.
- Questo farmaco potrebbe favorire la guarigione mucosale nel colon di persone affette da CU.
- Non sopprime il sistema immunitario. Pertanto, gli effetti collaterali possono essere diversi rispetto ad altri farmaci per la CU.

Vedolizumab

- Un “**farmaco approvato**” con cui poteva essere confrontato il farmaco dello studio.
- Appartiene a una classe di medicinali noti come “antagonisti del recettore dell’integrina”.
- Consiste in un anticorpo diretto contro una proteina (eterodimero $\alpha4\beta7$).
- Agisce bloccando l’azione di alcune cellule immunitarie nell’organismo che causano infiammazione (“modulazione dell’immunità innata”).
- Approvato come trattamento per la CU in diversi Paesi.

Placebo

- In questo studio, alcune persone hanno ricevuto efmarodocokin alfa o vedolizumab, mentre altre hanno ricevuto un placebo.
- Il placebo aveva lo stesso aspetto di un vero farmaco, ma non conteneva alcun farmaco reale.
- Il placebo ha consentito ai ricercatori di scoprire se il trattamento somministrato ai pazienti fosse dovuto al farmaco vero e proprio.

Cosa volevano scoprire i ricercatori?

I ricercatori hanno condotto questo studio per confrontare 3 diversi trattamenti somministrati alle persone:

- il farmaco dello studio
- il farmaco approvato
- il placebo

Volevano scoprire quanto fosse efficace il farmaco dello studio rispetto al farmaco approvato e al placebo.

Volevano anche scoprire quanto fosse sicuro il farmaco, controllando quante persone manifestavano effetti collaterali e valutando quanto questi fossero gravi.

La domanda principale per la quale i ricercatori desideravano una risposta era:

1. In che misura emmarodocokin alfa funziona rispetto a vedolizumab e al placebo quando viene somministrato a persone con CU?

Di che tipo di studio si trattava?

Vi sono diversi modi per descrivere questo studio.

- **Studio di fase 2**
Gli studi di fase 2 vengono condotti per scoprire se il farmaco oggetto di studio è efficace per le persone che hanno la malattia sulla quale agisce il farmaco. Significa anche che il farmaco dello studio è già stato testato in un precedente studio di fase 1 e si è rivelato sicuro per l'uso nelle persone.
- **Studio randomizzato**
Un computer ha deciso casualmente chi inserire in quale gruppo di trattamento. I ricercatori e le persone che hanno preso parte allo studio non avevano alcun controllo su questo aspetto.
- **Studio in doppio cieco**
I ricercatori e le persone partecipanti allo studio non sapevano chi stesse ricevendo quale trattamento. Ciò lo ha reso uno studio in doppio cieco.
- **Studio controllato con placebo**
Alcune persone hanno ricevuto trattamenti con un placebo. Ciò ha consentito ai ricercatori di confrontare il modo in cui le persone hanno reagito ai trattamenti con il farmaco vero e senza alcun farmaco. Ciò lo ha reso uno "studio controllato con placebo".
- **Studio a gruppi paralleli**
Si trattava di uno studio a gruppi paralleli per confrontare tre diversi trattamenti. Le persone sono state curate allo stesso modo, ad eccezione del fatto che hanno ricevuto il farmaco dello studio, il farmaco approvato o il placebo. Una volta completato lo studio, è stato possibile confrontare fra loro i risultati dello studio a gruppi paralleli per comprendere l'effetto del farmaco dello studio, del farmaco approvato e del placebo.

Quando e dove si è svolto lo studio?

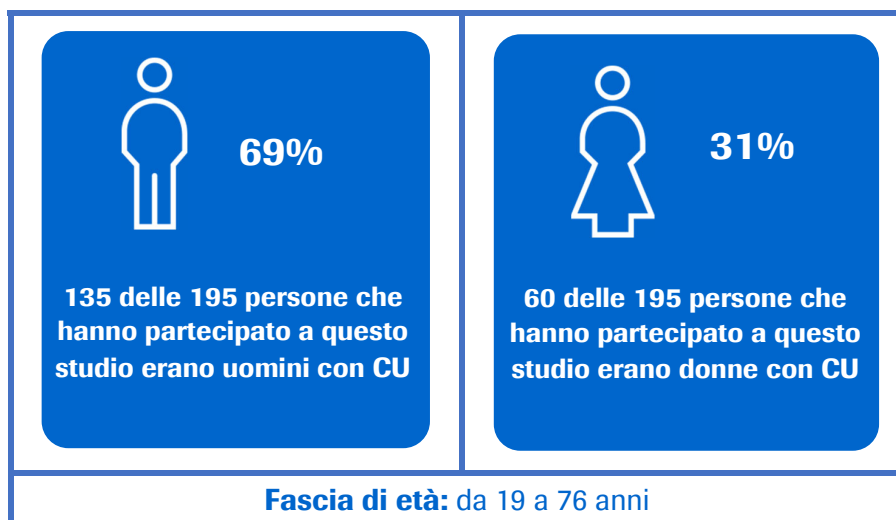
Lo studio è iniziato a ottobre 2018 ed è stato interrotto anticipatamente in quanto il farmaco dello studio non ha funzionato come previsto. Questo riepilogo presenta i risultati dello studio fino all'interruzione a dicembre 2021.

Lo studio si è svolto presso 71 centri di studio in 16 Paesi:

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Polonia (18 centri di studio) | 9. Spagna (2 centri di studio) |
| 2. Ucraina (17 centri di studio) | 10. Stati Uniti (2 centri di studio) |
| 3. Serbia (7 centri di studio) | 11. Georgia (1 centro di studio) |
| 4. Germania (5 centri di studio) | 12. Ungheria (1 centro di studio) |
| 5. Italia (5 centri di studio) | 13. Irlanda (1 centro di studio) |
| 6. Russia (5 centri di studio) | 14. Israele (1 centro di studio) |
| 7. Bulgaria (2 centri di studio) | 15. Moldavia (1 centro di studio) |
| 8. Grecia (2 centri di studio) | 16. Regno Unito (1 centro di studio) |

2. Chi ha preso parte a questo studio?

A questo studio hanno partecipato centonovantacinque persone affette da CU.



Le persone potevano partecipare allo studio se soddisfacevano tutte le seguenti condizioni:

- Età compresa tra 18 e 80 anni.
- Presentavano CU da moderata a grave. I medici hanno utilizzato la diagnostica per immagini (endoscopia) per confermare la diagnosi di CU almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio.
- Si sono sottoposti a esami di diagnostica per immagini (colonscopia) entro un anno prima dell'inizio dello studio; ciò ha confermato che la loro malattia soddisfaceva diversi criteri di malattia richiesti per lo studio.
- Non hanno tollerato o risposto a precedenti trattamenti per la CU.
- Le persone che ricevevano un trattamento in corso per la CU (5-ASA, corticosteroidi, probiotici) dovevano aver assunto una dose che era rimasta stabile nelle 2-4 settimane precedenti l'inizio dello studio.

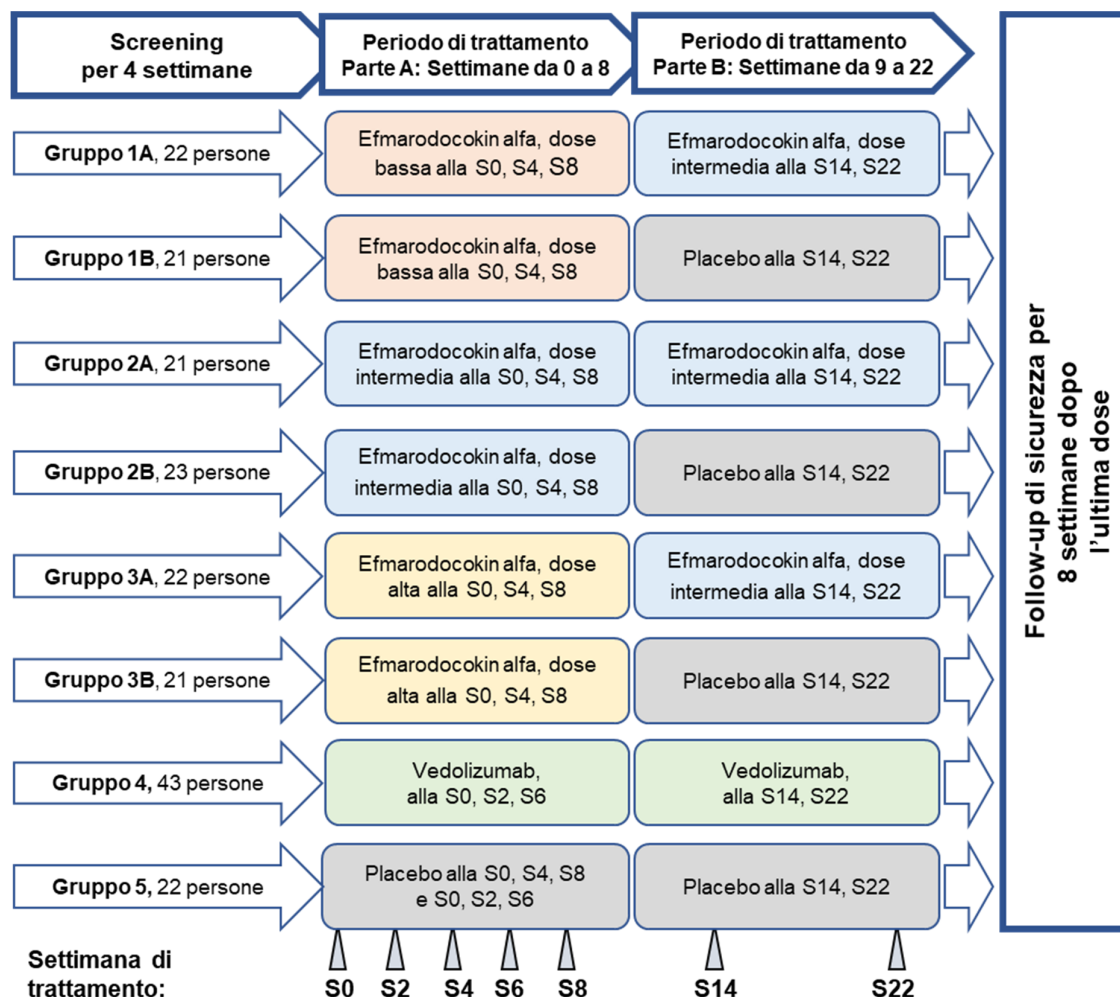
- Le persone che erano coinvolte in relazioni e in grado di avviare una gravidanza o procreare con la propria partner hanno accettato di usare un metodo contraccettivo durante lo studio.
- Le persone hanno accettato di non donare sangue per 6 mesi dopo l'ultimo trattamento dello studio.

Le persone non potevano partecipare allo studio se soddisfacevano una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- Condizioni di salute che richiedono l'uso di determinati farmaci nell'anno precedente: corticosteroidi, immunosoppressori o terapia biologica.
- Tumore nei 5 anni precedenti.
- Diabete scarsamente controllato.
- Anamnesi di malattia epatica (colangite sclerosante).
- Anamnesi di abuso di droghe o alcol entro un anno dall'inizio dello studio.
- Donne con anamnesi di anomalie del collo dell'utero.
- Donne in gravidanza, in fase di allattamento al seno o che intendevano avviare una gravidanza.

3. Cosa è successo durante lo studio?

Durante questo studio, le persone sono state inserite in un gruppo di trattamento. Un computer ha selezionato il gruppo di trattamento in maniera casuale per ogni persona partecipante allo studio. I medici e le persone partecipanti allo studio erano in cieco, ossia, non sapevano chi stesse ricevendo quale trattamento.



Trattamenti

- Le persone che hanno ricevuto efmardocokin alfa lo hanno assunto a una dose bassa, intermedia o alta, a seconda del gruppo di studio nel quale erano state inserite. Queste dosi erano di 30, 60 e 90 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo, scritto come “ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ”.
- Le persone che hanno ricevuto vedolizumab hanno assunto una dose standard: 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- Efmardocokin alfa è stato somministrato alle Settimane 0, 4, 8, 14 e 22. Le persone che non sono state assegnate a questo farmaco hanno ricevuto un placebo, in modo che nessuno potesse dire chi aveva ricevuto efmardocokin alfa.

- Vedolizumab è stato somministrato alle Settimane 0, 2, 6, 14 e 22. Le persone che non sono state assegnate a questo farmaco hanno ricevuto un placebo, in modo che nessuno potesse dire chi aveva ricevuto vedolizumab.
- Ciò significa che tutti hanno ricevuto due infusioni endovenose (EV) alle Settimane 0, 14 e 22. Tutti hanno ricevuto un'infusione EV alle Settimane 2, 4, 6 e 8.
- Il gruppo placebo ha ricevuto solo il placebo, ad ogni tempo di infusione.

Parte A: Settimane da 0 a 8

- I ricercatori volevano sapere se efmarodocokin alfa potesse migliorare i sintomi della CU nelle persone.
- Alla Settimana 8, i medici hanno eseguito delle procedure (sigmoidoscopia flessibile e biopsia) per scoprire se vi fosse una qualsiasi risposta ai trattamenti somministrati nella Parte A.
- Solo i pazienti che avevano risposto ai trattamenti potevano continuare nella Parte B.

Parte B: Settimane da 9 a 22

- I ricercatori volevano sapere se i miglioramenti osservati durante le Settimane 0-8 potevano protrarsi nelle Settimane da 9 a 22. Volevano sapere se ciò sarebbe potuto accadere con il farmaco (efmarodocokin alfa o vedolizumab) o senza alcun farmaco (placebo).

Follow-up di sicurezza

- Le persone che hanno completato le Parti A e B e quelle che hanno interrotto lo studio sono state sottoposte a una serie di esami a distanza di 4 e 8 settimane dopo la loro ultima dose di trattamento.

Lo sponsor ha interrotto lo studio

- Lo studio è stato interrotto anticipatamente in quanto efmarodocokin alfa non ha funzionato come previsto.

4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Tutti i partecipanti allo studio hanno ricevuto almeno un'infusione EV e alcune persone ne hanno ricevute fino a 5. La mediana era pari a 2, il che significa che metà delle persone nello studio ha ricevuto più di 2 infusioni EV e l'altra metà ne ha ricevute meno di 2.

Trattamento	Persone con remissione alla Settimana 8
Efmarodocokin alfa, 30 µg/kg	5 persone su 43 (11,6%)
Efmarodocokin alfa, 60 µg/kg	4 persone su 44 (9,1%)
Efmarodocokin alfa, 90 µg/kg	5 persone su 43 (11,6%)
Vedolizumab	11 persone su 43 (25,6%)
Placebo	2 persone su 22 (9,1%)

Domanda 1: In che misura efmarodocokin alfa funziona rispetto a vedolizumab e al placebo quando viene somministrato a persone con CU?

I ricercatori hanno esaminato quante persone avevano una “**remissione clinica**”. La remissione si verifica quando la malattia non causa alcun sintomo o segno significativo.

- Rispetto al placebo, efmarodocokin alfa non ha migliorato significativamente la remissione clinica alla Settimana 8:
 - Il 9,1% delle persone ha manifestato remissione nel gruppo placebo.
 - Dal 9,1% all'11,6% delle persone ha manifestato remissione nei gruppi trattati con efmarodocokin alfa.
- Efmarodocokin alfa presentava un tasso di remissione inferiore (da 9,1% a 11,6%) rispetto a vedolizumab (25,6%).

Per calcolare la remissione clinica, i ricercatori hanno misurato il “punteggio clinico Mayo modificato” o “mMCS” utilizzando tre misurazioni: sanguinamento attraverso l'ano (sanguinamento rettale), numero di movimenti intestinali (frequenza delle feci) e diagnostica per immagini (endoscopia).

La remissione clinica è stata raggiunta nei soggetti con mMCS pari o inferiore a 2, sottopunteggio Mayo per il sanguinamento rettale pari a 0 e altri sottopunteggi Mayo pari o inferiori a 1.

Questa sezione mostra solo i risultati principali di questo studio. Si possono trovare informazioni su tutti gli altri risultati sui siti Web alla fine di questo riepilogo (vedere Sezione 8).

5. Quali sono stati gli effetti collaterali?

Gli effetti collaterali sono problemi medici (come la sensazione di capogiro) che si sono verificati durante lo studio.

- Sono descritti in questo riepilogo perché il medico dello studio riteneva che gli effetti collaterali fossero correlati ai trattamenti dello studio.
- Non tutte le persone in questo studio hanno manifestato tutti gli effetti collaterali.
- Gli effetti collaterali possono essere da lievi a molto gravi e possono variare da persona a persona.
- È importante sapere che gli effetti collaterali qui riportati provengono da questo singolo studio. Pertanto, gli effetti collaterali qui mostrati possono essere diversi da quelli osservati in altri studi o che compaiono sui fogli illustrativi dei farmaci.
- Gli effetti collaterali gravi e comuni sono elencati nelle seguenti sezioni.

Effetti collaterali gravi

Un effetto collaterale è considerato “grave” se pericoloso per la vita, richiede cure ospedaliere o causa problemi duraturi.

Durante questo studio, una persona (0,5%) ha manifestato un effetto collaterale grave che i medici dello studio ritenevano fosse causato dal trattamento dello studio. Questa persona, che ha ricevuto efmarodocokin alfa 60 µg/kg, ha manifestato una bassa conta dei globuli bianchi (**linfopenia**).

In questo studio è stato riportato un decesso in un paziente del Gruppo 3A (efmarodocokin alfa 90 µg/kg) che aveva manifestato un ritorno dei sintomi della CU (**riacutizzazione della CU**). I medici dello studio hanno stabilito che il decesso non era causato dal farmaco dello studio.

Durante lo studio, tre persone hanno deciso di interrompere l'assunzione del farmaco a causa degli effetti collaterali ritenuti imputabili al farmaco dello studio. Facevano parte dei gruppi di trattamento con efmardocokin alfa, con una persona ciascuna nei Gruppi 2A, 2B e 3A.

Effetti collaterali più comuni

Durante questo studio, 41 persone su 195 (21,0%) hanno manifestato un effetto collaterale che non è stato considerato grave, ma che si ritiene sia stato causato dal trattamento dello studio.

Trattamento	Persone con effetti collaterali comuni che si ritiene siano causati dal trattamento
Efmardocokin alfa, 30 µg/kg	8 persone su 43 (18,6%)
Efmardocokin alfa, 60 µg/kg	9 persone su 44 (20,5%)
Efmardocokin alfa, 90 µg/kg	13 persone su 43 (30,2%)
Vedolizumab	7 persone su 43 (16,3%)
Placebo	4 persone su 22 (18,2%)

Gli effetti collaterali più comuni che si sono verificati in due o più persone sono illustrati nella tabella seguente.

Numero di persone con effetti collaterali osservati in due o più persone nello studio

Effetto collaterale	Efmardocokin alfa			Vedolizumab	Placebo
	30 µg/kg	60 µg/kg	90 µg/kg		
Pelle secca	3 (7%)	5 (11%)	9 (21%)	1 (2%)	1 (5%)
Sensazione di malessere allo stomaco (nausea)	0	0	2 (5%)	0	1 (5%)
Mal di testa	0	0	0	1 (2%)	1 (5%)
Pelle pruriginosa (prurito)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Perdita del senso del gusto (disgeusia)	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0
Foruncoli (acne)	0	0	0	2 (5%)	0
Arrossamento della pelle (eritema)	(2%)	0	0	1 (2%)	0
Irritazione o eruzione cutanea (dermatite)	0	1 (2%)	0	1 (2%)	0

Altri effetti collaterali

Si possono trovare informazioni su altri effetti collaterali (non mostrati nelle sezioni precedenti) sui siti Web elencati alla fine di questo riepilogo; si consulti la Sezione 8.

6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni qui presentate provengono da un singolo studio su 195 persone affette da CU. Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a saperne di più sulla CU e su efmardocokin alfa.

I ricercatori hanno scoperto che la risposta a efmardocokin alfa non era migliore di vedolizumab o del placebo. I ricercatori hanno deciso di interrompere anticipatamente questo studio.

Nessun singolo studio può informarci in maniera completa circa i rischi e i benefici di un farmaco. Sono necessarie molte persone che partecipano a molti studi per scoprire tutto ciò che dobbiamo sapere. I risultati derivanti da questo studio potrebbero essere diversi da altri studi con il medesimo farmaco.

- **Ciò significa che Lei non deve prendere decisioni basate sul presente riepilogo.**
- **Si rivolga sempre al Suo medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al Suo trattamento.**

7. Sono in programma altri studi?

Al momento della redazione di questo riepilogo, non vi erano piani per studiare ulteriormente efmardocokin alfa.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Ulteriori informazioni su questo studio sono disponibili sui siti web elencati di seguito:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03558152>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002350-36/results>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/autoimmune-disorder/ulcerative-colitis/a-study-to-evaluate-the-efficacy--safety--and-pharmacokinetics-o.html>

Chi posso contattare se ho domande riguardo a questo studio?

Se ha ulteriori domande dopo aver letto questo riepilogo:

- Visiti la piattaforma ForPatients e compili il modulo di contatto – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Contatti un rappresentante presso la sede Roche locale.

Se Lei ha partecipato a questo studio e ha eventuali domande circa i risultati:

- Parli con il medico o il personale dello studio presso l'ospedale o la clinica dello studio.

Se ha domande sul Suo trattamento:

- Parli con il medico responsabile del Suo trattamento.

Chi ha organizzato e finanziato questo studio?

Questo studio è stato organizzato e finanziato da Genentech, Inc., South San Francisco, CA, Stati Uniti. Genentech è parte di F. Hoffmann-La Roche Ltd., con sede a Basilea, Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è:

Studio multicentrico di fase II, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, a doppia simulazione, controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di UTTR1147A rispetto al placebo e rispetto a vedolizumab in pazienti con colite ulcerosa da moderata a grave.

- Lo studio è conosciuto come "Yellowstone".
- Il numero di protocollo per questo studio è GA39925.
- Il codice identificativo di ClinicalTrials.gov per questo studio è NCT03558152.
- Il numero EudraCT per questo studio è 2017-002350-36.