

Rezumatul rezultatelor studiului clinic

Cum se compară un medicament nou (efmarodocokin alfa) cu medicamentul disponibil și placebo – la persoanele cu colită ulcerativă

A se vedea sfârșitul rezumatului pentru titlul complet al studiului.

Despre acest rezumat

Acesta este un rezumat al rezultatelor unui studiu clinic (denumit „studiu” în acest document).

Acest rezumat este redactat pentru:

- Membrii publicului
- Persoanele care au participat la studiu

Acest rezumat se bazează pe informațiile cunoscute la momentul redactării.

Studiul a debutat în octombrie 2018 și s-a încheiat prematur – în decembrie 2021 – deoarece medicamentul studiat nu a funcționat la fel de bine cum s-a preconizat.

Un singur studiu nu este niciodată suficient pentru a ne spune totul despre riscurile și beneficiile unui medicament. Este nevoie de participarea multor persoane, în diferite studii, pentru a afla tot ce avem nevoie să știm. Rezultatele din acest studiu pot fi diferite față de cele din alte studii cu același medicament.

- **Acest lucru înseamnă că nu trebuie să luați decizii pe baza acestui rezumat unic**
- **Discutați întotdeauna cu medicul dumneavoastră înainte de a lua decizii privind tratamentul dumneavoastră**

Cuprinsul rezumatului

1. Informații generale despre acest studiu
2. Cine a participat la acest studiu?
3. Ce s-a întâmplat în timpul studiului?
4. Care au fost rezultatele studiului?
5. Care au fost reacțiile adverse?
6. Cum a contribuit acest studiu la cercetare?
7. Sunt planificate alte studii?
8. Unde pot găsi mai multe informații?

Le mulțumim persoanelor care au participat la acest studiu

Persoanele care au participat au ajutat cercetătorii să răspundă la întrebări importante despre colita ulcerativă (CU) și medicamentul de studiu, „efmarodocokin alfa”.

Principalele informații despre acest studiu

- Acest studiu a fost efectuat pentru a afla dacă un medicament nou, efmardocokin alfa, a fost util pentru tratarea pacienților cu colită ulcerativă (CU).
- În cadrul acestui studiu, persoanelor care sufereau de CU li s-a administrat unul dintre cele trei tratamente: 1) medicamentul nou, 2) un medicament aprobat sau 3) un placebo care nu conținea niciun medicament.
- S-a decis în mod aleator ce tratament i s-a administrat fiecărei persoane.
- Acest studiu a inclus 195 de persoane din 16 țări.
- Principala constatare a fost că efmardocokin alfa nu a fost mai bun decât medicamentul aprobat. Nu a fost mai bun nici față de placebo.
- Treizeci din 172 de persoane care au luat efmardocokin alfa au avut o reacție adversă pe care medicii au considerat-o ca fiind cauzată de medicament. O persoană a suferit o reacție adversă gravă, pe care medicii au considerat-o ca fiind cauzată de medicament.
- Acest studiu a fost încetat prematur, deoarece medicamentul studiat nu a funcționat așa cum s-a preconizat.

1. Informații generale despre acest studiu

De ce s-a realizat acest studiu?

Colita ulcerativă (**CU**) este o boală a intestinului (**colonului**). Aceasta durează mult timp (**cronică**), iar pacienții trec prin cicluri de ameliorare și agravare. Boala poate afecta orice grupă de vârstă, dar atinge valori maxime între 15 și 35 de ani.

CU poate provoca ulceratii (**ulcere**) la nivelul colonului, sângerare la nivelul anusului, diaree și dureri de stomac. De asemenea, poate duce la complicații și mai grave (diaree severă cu sânge sau megacolon toxic) – care necesită intervenție chirurgicală majoră, urgentă.

Pentru gestionarea CU, se utilizează mai multe medicamente:

- Medicamente antiinflamatoare
- Imunosupresoare
- Inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF)
- Antagoniști ai receptorilor de integrină

Există și alte categorii de medicamente care nu sunt enumerate mai sus, dintre care unele au fost aprobate recent pentru utilizare la oameni.

Medicamentele disponibile țintesc sistemul imunitar pentru a reduce inflamația de la nivelul colonului. Există mai multe reacții adverse, iar medicamentele disponibile nu sunt extrem de eficiente.

Cercetătorii încearcă să găsească medicamente mai sigure și mai eficiente, care nu suprimă sistemul imunitar la oameni. De asemenea, aceștia doresc medicamente care să vindece mucoasa colonului (**vindecarea mucoasei**).

Acest studiu a fost efectuat pentru a afla dacă un medicament nou, numit „efmarodocokin alfa”, a fost util pentru CU. Medicii au administrat efmardocokin alfa persoanelor cu CU și au măsurat efectul medicamentului asupra bolii.

Care au fost medicamentele studiate?

Acest studiu a analizat două medicamente și un placebo.

Efmarodocokin alfa

- „**Medicamentul de studiu**” s-a numit anterior „UTTR1147A”. În prezent, se numește „efmarodocokin alfa”.
- Acesta a fost administrat persoanelor din alte studii și s-a constatat că este sigur pentru oameni.
- Fabricat prin conectarea (fuzionarea) a două proteine diferite.
- Acest medicament poate ajuta la vindecarea mucoasei la nivelul colonului – la persoanele cu CU.
- Acesta nu suprimă sistemul imunitar. Prin urmare, reacțiile adverse pot fi diferite în comparație cu alte medicamente pentru CU.

Vedolizumab

- Un „**medicament aprobat**” cu care poate fi comparat medicamentul de studiu.
- Aparține unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de „antagoniști ai receptorilor de integrină”.
- Constă dintr-un anticorp direcționat împotriva unei proteine ($\alpha 4\beta 7$ heterodimer).
- Acționează blocând acțiunea anumitor celule imunitare din organism care cauzează inflamația („modularea imunității înnăscute”).
- Aprobat ca tratament pentru CU în mai multe țări.

Placebo

- În cadrul acestui studiu, o parte dintre persoane au luat efmarodocokin alfa sau vedolizumab, în timp ce altele au luat placebo.
- Placebo arată similar medicamentului real, dar nu conține niciun medicament real.
- Placebo le-a permis cercetătorilor să afle dacă tratamentul administrat pacienților s-a datorat medicamentului real.

Ce au vrut să afle cercetătorii?

Cercetătorii au efectuat acest studiu pentru a compara 3 tratamente diferite administrate oamenilor:

- Medicamentul de studiu
- Medicamentul aprobat
- Placebo

Aceștia au dorit să afle cât de bine funcționează medicamentul de studiu în comparație cu medicamentul aprobat și placebo.

De asemenea, au dorit să afle cât de sigur este medicamentul – verificând câte persoane au avut reacții adverse și observând cât de grave au fost.

Principala întrebare la care au vrut să afle răspuns cercetătorii a fost:

1. Cât de bine funcționează efmarodocokin alfa în comparație cu vedolizumab și placebo – atunci când este administrat persoanelor cu CU?

Ce fel de studiu a fost acesta?

Există mai multe moduri de a descrie acest studiu.

- **Studiu de fază 2**
Studiile de fază 2 sunt efectuate pentru a afla dacă medicamentul de studiu este eficace pentru persoanele care suferă de boala vizată de medicament. De asemenea, înseamnă că medicamentul de studiu a fost deja testat – într-un studiu de fază 1 anterior – și s-a constatat că este sigur pentru utilizarea la oameni.
- **Studiu randomizat**
Un computer a decis în mod aleator cine în ce grup de tratament a fost repartizat. Cercetătorii și persoanele care au participat la studiu nu au avut niciun control asupra acestui lucru.
- **Studiu în regim dublu-orb**
Cercetătorii și persoanele din studiu nu au știut ce tratament primea fiecare persoană. Acest lucru a făcut ca studiul să fie în regim dublu-orb.
- **Studiu controlat cu placebo**
O parte dintre persoane au luat tratament cu placebo. Acest lucru le-a permis cercetătorilor să compare modul în care oamenii au reacționat la tratamentele cu medicamentul real și fără medicament. Acest lucru l-a făcut un „studiu controlat cu placebo”.
- **Studiu cu grupuri de tratament paralele**
Acesta a fost un studiu cu grupuri de tratament paralele pentru compararea a trei tratamente diferite. Persoanele au fost îngrijite în același mod, cu excepția faptului că li s-a administrat medicamentul de studiu, medicamentul aprobat sau placebo. După finalizarea studiului, rezultatele studiului cu grupuri de tratament paralele au putut fi comparate între ele pentru a înțelege efectul medicamentului de studiu, al medicamentului aprobat și al placebo.

Când și unde a avut loc studiul?

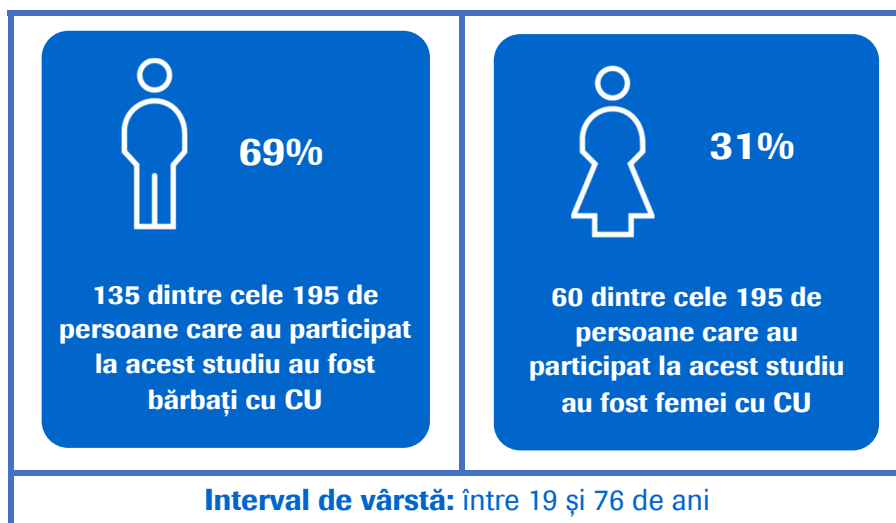
Studiul a debutat în octombrie 2018 și s-a încheiat prematur, deoarece medicamentul de studiu nu a funcționat la fel de bine cum s-a preconizat. Acest rezumat prezintă rezultatele studiului până la oprirea acestuia în decembrie 2021.

Studiul a avut loc în 71 de centre de studiu din 16 țări:

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. Polonia (18 centre de studiu) | 9. Spania (2 centre de studiu) |
| 2. Ucraina (17 centre de studiu) | 10. Statele Unite (2 centre de studiu) |
| 3. Serbia (7 centre de studiu) | 11. Georgia (1 centru de studiu) |
| 4. Germania (5 centre de studiu) | 12. Ungaria (1 centru de studiu) |
| 5. Italia (5 centre de studiu) | 13. Irlanda (1 centru de studiu) |
| 6. Rusia (5 centre de studiu) | 14. Israel (1 centru de studiu) |
| 7. Bulgaria (2 centre de studiu) | 15. Moldova (1 centru de studiu) |
| 8. Grecia (2 centre de studiu) | 16. Regatul Unit (1 centru de studiu) |

2. Cine a participat la acest studiu?

O sută nouăzeci și cinci de persoane cu CU au luat parte la acest studiu.



Persoanele au putut participa la studiu dacă îndeplineau toate condițiile următoare:

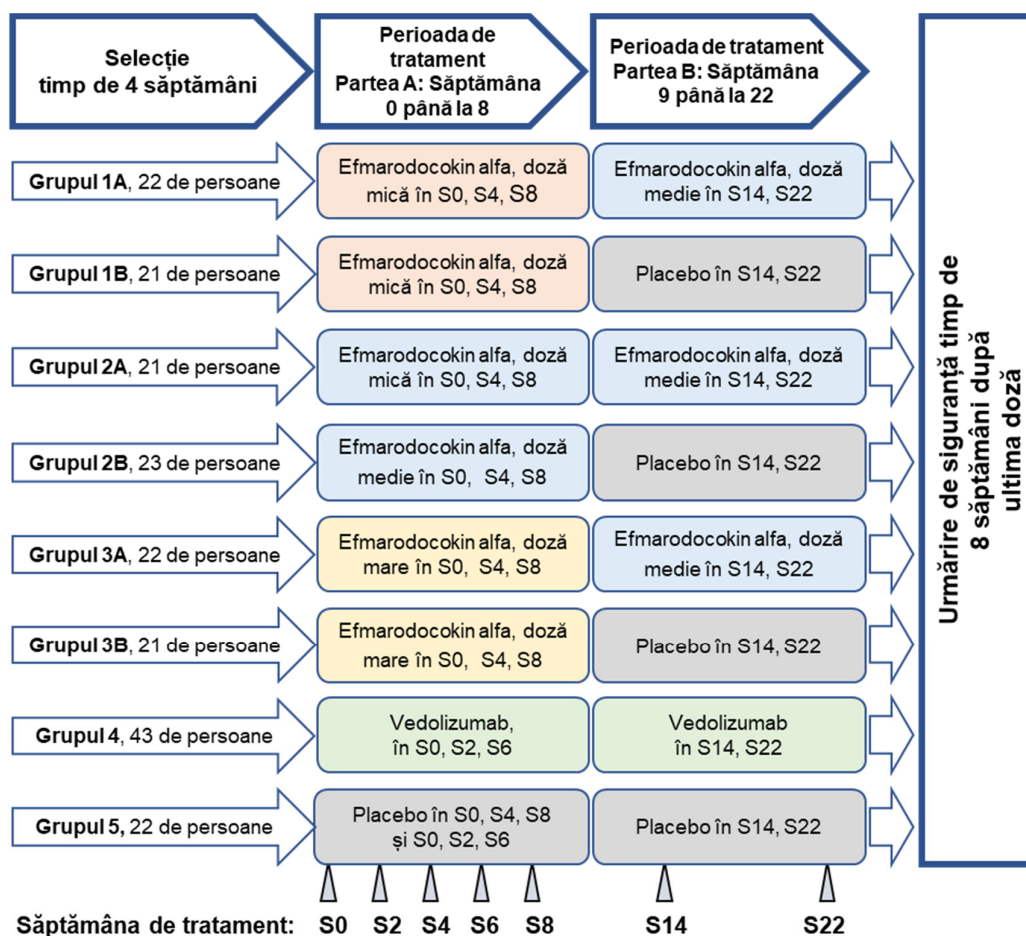
- Vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani.
- Au avut CU moderată până la severă. Medicii au utilizat tehnica imagistică (endoscopia) pentru a confirma diagnosticul de CU cu cel puțin 3 luni înainte de începerea studiului.
- Acestora li s-a efectuat un examen imagistic (colonoscopie) în decurs de un an înainte de începerea studiului – care a confirmat că boala lor a îndeplinit mai multe criterii de boală necesare pentru studiu.
- Aceștia nu au tolerat și nu au răspuns la tratamentele anterioare pentru CU.
- Persoanele cărora li se administra tratament continuu pentru CU (5-ASA, corticosteroizi, probiotice) trebuiau să fie în tratament cu o doză stabilă timp de 2-4 săptămâni înainte de începerea studiului.
- Persoanele din relații care pot rămâne însărcinate sau își pot lăsa partenerele însărcinate au fost de acord să utilizeze metode contraceptive în timpul studiului.
- Persoanele au fost de acord să nu doneze sânge timp de 6 luni după ultimul tratament de studiu.

Persoanele nu au putut participa la studiu dacă îndeplineau oricare dintre următoarele condiții:

- Afecțiuni medicale care necesită utilizarea anumitor medicamente în anul precedent – corticosteroizi, imunosupresoare sau terapie biologică.
- Cancer în ultimii 5 ani.
- Diabet slab controlat.
- Antecedente de boală hepatică (colangită sclerozantă)
- Antecedente de abuz de droguri sau de alcool în decurs de un an de la începerea studiului.
- Femei care au avut antecedente de anomalii cervicale.
- Femei însărcinate, care alăptau sau care aveau intenția de a rămâne însărcinate.

3. Ce s-a întâmplat în timpul studiului?

În timpul studiului, persoanele au fost repartizate la un grup de tratament. Un computer a selectat grupul de tratament în mod aleatoriu pentru fiecare persoană din studiu. Medicii și persoanele din studiu erau în regim orb – aceștia nu știau ce tratament se administra fiecărei persoane.



Tratamente

- Persoanele cărora li s-a administrat efmardocokin alfa li s-a administrat o doză mică, medie sau mare, în funcție de grupul de studiu la care au fost alocate. Aceste doze au fost de 30, 60 și 90 micrograme per kilogram de greutate corporală, scrise ca „ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ”.
- Persoanelor cărora li s-a administrat vedolizumab li s-a administrat o doză standard – 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- Efmardocokin alfa a fost administrat în Săptămânile 0, 4, 8, 14 și 22. Persoanele care nu au fost repartizate la acest medicament au primit un placebo – astfel încât nimeni nu a putut spune cine a primit efmardocokin alfa.
- Vedolizumab a fost administrat în Săptămânile 0, 2, 6, 14 și 22. Persoanele care nu au fost repartizate la acest medicament li s-a administrat placebo – astfel încât nimeni nu a putut spune cine a primit vedolizumab.

- Aceasta înseamnă că tuturor li s-au administrat două perfuzii intravenoase (i.v.) în Săptămânile 0, 14 și 22. Tuturor li s-a administrat o perfuzie i.v. în Săptămânile 2, 4, 6 și 8.
- Grupul cu placebo a primit numai placebo – la fiecare perfuzie.

Partea A: Săptămânile 0 până la 8

- Cercetătorii au dorit să știe dacă efmarodocokin alfa poate ameliora simptomele de CU ale oamenilor.
- În Săptămâna 8, medicii au efectuat proceduri (sigmoidoscopie și biopsie flexibilă) – pentru a afla dacă a existat vreun răspuns la tratamentele administrate în Partea A.
- Numai pacienții care au răspuns la tratamente au putut continua cu Partea B.

Partea B: Săptămânile 9 până la 22

- Cercetătorii au dorit să știe dacă ameliorările observate în Săptămânile 0-8 pot dura în Săptămânile 9 până la 22. Doreau să știe dacă acest lucru putea apărea cu medicamentul (efmarodocokin alfa sau vedolizumab) sau fără niciun medicament (placebo).

Urmărire de siguranță

- Persoanelor care au finalizat Părțile A și B și celor care au oprit studiul li s-au efectuat teste la 4 și 8 săptămâni după ultima doză de tratament.

Sponsorul a oprit studiul

- Studiul s-a încheiat prematur, deoarece efmarodocokin alfa nu a funcționat la fel de bine cum s-a preconizat.

4. Care au fost rezultatele studiului?

Tuturor participanților la studiu li s-a administrat cel puțin o perfuzie i.v. și unor persoane li s-a administrat până la 5. Mediana a fost de 2, ceea ce înseamnă că jumătate dintre persoanele din studiu a efectuat mai mult de 2, iar cealaltă jumătate a efectuat mai puțin de 2 perfuzii i.v.

Tratament	Persoane cu remisiune în Săptămâna 8
Efmarodocokin alfa, 30 µg/kg	5 din 43 de persoane (11,6%)
Efmarodocokin alfa, 60 µg/kg	4 din 44 de persoane (9,1%)
Efmarodocokin alfa, 90 µg/kg	5 din 43 de persoane (11,6%)
Vedolizumab	11 din 43 de persoane (25,6%)
Placebo	2 din 22 de persoane (9,1%)

Întrebarea 1: Cât de bine funcționează efmardocokin alfa în comparație cu vedolizumab și placebo – atunci când este administrat persoanelor cu CU?

Cercetătorii au analizat câte persoane au manifestat o „remisiune clinică”. Remisiunea apare atunci când boala nu cauzează simptome sau semne semnificative.

- În comparație cu placebo, efmardocokin alfa nu a îmbunătățit semnificativ remisiunea clinică în Săptămâna 8:
 - 9,1% dintre persoane au avut remisiune în grupul cu placebo.
 - De la 9,1% până la 11,6% dintre persoane au avut remisiune în grupurile cu efmardocokin alfa.
- Efmardocokin alfa a avut o rată de remisiune mai mică (între 9,1% și 11,6%) în comparație cu vedolizumab (25,6%).

Pentru a calcula remisiunea clinică, cercetătorii au măsurat „Scorul clinic Mayo modificat” sau „mMCS” utilizând trei determinări – sângerarea la nivelul anusului (sângerarea rectală), numărul de scaune (frecvența scaunelor) și examenul imagistic (endoscopia).

Remisiunea clinică a fost obținută la persoanele ale căror mMCS a fost de 2 sau mai puțin, subscorul Mayo privind sângerarea rectală a fost de 0, iar alte subscori Mayo au fost de 1 sau mai puțin.

Această secțiune prezintă numai rezultatele cheie din acest studiu. Puteți găsi informații despre toate celelalte rezultate pe site-urile web la sfârșitul acestui rezumat (consultați Secțiunea 8).

5. Care au fost reacțiile adverse?

Reacțiile adverse sunt probleme medicale (cum ar fi amețeala) care au apărut în timpul studiului.

- Acestea sunt descrise în acest rezumat, deoarece medicul de studiu a considerat că reacțiile adverse au fost asociate cu tratamentele din studiu.
- Nu toate persoanele din acest studiu au manifestat toate reacțiile adverse.
- Reacțiile adverse pot fi ușoare până la foarte grave și pot fi diferite de la o persoană la alta.
- Este important să știți că reacțiile adverse raportate aici provin din acest studiu unic. Prin urmare, reacțiile adverse prezentate aici pot fi diferite de cele observate în alte studii sau cele care apar în prospectele medicamentelor.
- Reacțiile adverse grave și frecvente sunt prezentate în următoarele secțiuni.

Reacții adverse grave

O reacție adversă este considerată „gravă” dacă pune viața în pericol, dacă necesită îngrijirea în spital sau provoacă probleme de durată.

În timpul acestui studiu, o persoană (0,5%) a manifestat o reacție adversă gravă, pe care medicii de studiu au considerat-o a fi cauzată de tratamentul de studiu. Această persoană, careia i s-a administrat efmardocokin alfa 60 µg/kg, a prezentat un număr scăzut de leucocite (**limfopenie**).

În acest studiu s-a raportat un deces la un pacient din Grupul 3A (efmarodocokin alfa 90 µg/kg) care a prezentat o revenire a simptomelor de CU (**exacerbare a CU**). Medicii de studiu au decis că decesul nu a fost cauzat de medicamentul de studiu.

În timpul studiului, trei persoane au decis să oprească administrarea medicamentului din cauza reacțiilor adverse considerate a fi cauzate de medicamentul de studiu. Acestea au provenit din grupurile de tratament cu alfa efmarodocokin – câte o persoană din Grupurile 2A, 2B și 3A.

Cele mai frecvente reacții adverse

În timpul acestui studiu, 41 din 195 de persoane (21,0%) au manifestat o reacție adversă care nu a fost considerată gravă, dar s-a considerat că a fost cauzată de tratamentul de studiu.

Tratament	Persoanele cu reacții adverse frecvente considerate ca fiind cauzate de tratament
Efmarodocokin alfa, 30 µg/kg	8 din 43 de persoane (18,6%)
Efmarodocokin alfa, 60 µg/kg	9 din 44 de persoane (20,5%)
Efmarodocokin alfa, 90 µg/kg	13 din 43 de persoane (30,2%)
Vedolizumab	7 din 43 de persoane (16,3%)
Placebo	4 din 22 de persoane (18,2%)

Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la două sau mai multe persoane sunt prezentate în tabelul următor.

Numărul de persoane cu reacții adverse observate la două sau mai multe persoane din studiu

Reacție adversă	Efmarodocokin alfa			Vedolizumab	Placebo
	30 µg/kg	60 µg/kg	90 µg/kg		
Piele uscată	3 (7%)	5 (11%)	9 (21%)	1 (2%)	1 (5%)
Senzație de rău la stomac (greață)	0	0	2 (5%)	0	1 (5%)
Durere de cap	0	0	0	1 (2%)	1 (5%)
Mâncărime la nivelul pielii (prurit)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Pierderea simțului gustativ (disgeuzie)	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0
Coșuri (acnee)	0	0	0	2 (5%)	0
Înroșirea pielii (eritem)	(2%)	0	0	1 (2%)	0
Iritație sau erupție cutanată (dermatită)	0	1 (2%)	0	1 (2%)	0

Alte reacții adverse

Puteți găsi informații despre alte reacții adverse (nu sunt prezentate în secțiunile de mai sus) pe site-urile web enumerate la sfârșitul acestui rezumat – consultați Secțiunea 8.

6. Cum a contribuit acest studiu la cercetare?

Informațiile prezentate aici provin dintr-un singur studiu cu 195 de persoane cu CU. Aceste rezultate au ajutat cercetătorii să afle mai multe despre CU și efmarodocokin alfa.

Cercetătorii au descoperit că răspunsul la efmarodocokin alfa nu a fost mai bun decât vedolizumab sau placebo. Cercetătorii au decis să oprească prematur acest studiu.

Un singur studiu nu este niciodată suficient pentru a ne spune totul despre riscurile și beneficiile unui medicament. Este nevoie de participarea multor persoane la multe studii pentru a afla tot ce avem nevoie să știm. Rezultatele din acest studiu pot fi diferite față de cele din alte studii cu același medicament.

- **Acest lucru înseamnă că nu trebuie să luați decizii pe baza acestui rezumat unic.**
- **Discutați întotdeauna cu medicul dumneavoastră înainte de a lua decizii privind tratamentul dumneavoastră.**

7. Sunt planificate alte studii?

La momentul redactării acestui rezumat, nu existau planuri de a studia în continuare emarodocokin alfa.

8. Unde pot găsi mai multe informații?

Puteți afla mai multe informații despre acest studiu pe website-urile enumerate mai jos:

<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>

Pe cine pot contacta dacă am întrebări despre acest studiu?

Dacă aveți alte întrebări după ce ați citit acest rezumat:

- Vizitați platforma pentru pacienți (ForPatients) și completați formularul de contact -
<https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Contactați un reprezentant la sediul dumneavoastră Roche local.

Dacă ați participat la acest studiu și aveți întrebări despre rezultate:

- Discutați cu medicul de studiu sau cu personalul de la spitalul sau clinica de studiu.

Dacă aveți întrebări despre propriul tratament:

- Discutați cu medicul care se ocupă de tratamentul dumneavoastră.

Cine a organizat și a plătit acest studiu?

Acest studiu a fost organizat și plătit de Genentech, Inc., South San Francisco, CA, SUA. Genentech face parte din F. Hoffmann-La Roche Ltd., care are sediul în Basel, Elveția.

Titlul complet al studiului și alte informații de identificare

Titlul complet al studiului este:

Studiu de fază II, randomizat, cu grupuri paralele, în regim dublu-orb, cu mascarea formei farmaceutice, controlat cu placebo, multicentric, de evaluare a eficacității, siguranței și farmacocineticii UTTR1147A în comparație cu placebo și în comparație cu vedolizumab la pacienți cu colită ulcerativă moderată până la severă.

- Studiul este cunoscut sub numele de „Yellowstone”.
- Numărul protocolului pentru acest studiu este GA39925.
- Identificatorul ClinicalTrials.gov pentru acest studiu este NCT03558152.
- Numărul EudraCT pentru acest studiu este 2017-002350-36.