

Souhrn výsledků klinického hodnocení

Co se stane s lékem (entrektinibem), když se podává lidem s nezdravými játry

Úplný název studie je uveden na konci tohoto přehledu.

O tomto přehledu

Toto je přehled výsledků klinického hodnocení; (označovaného v tomto dokumentu jako „studie“).

Tento přehled je určen pro:

- veřejnost,
- pacienty, kteří se studie zúčastnili.

Tento přehled vychází z informací známých v době jeho vzniku.

Studie byla zahájena v lednu 2020 a byla dokončena v září 2021. Tento přehled byl vypracován po skončení studie.

Žádná studie nám nemůže poskytnout všechny informace o rizicích a přínosech přípravku. Abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je třeba mnoha lidí v mnoha studiích. Výsledky z této studie se mohou lišit od ostatních studií zkoumajících stejný přípravek.

- **To znamená, že byste se neměli rozhodovat pouze na základě tohoto jednoho přehledu.**
- **Před rozhodnutím o léčbě se vždy poradte se svým lékařem.**

Obsah přehledu

1. Obecné informace o této studii
2. Kdo se této studii zúčastnil?
3. Jak studie probíhala?
4. Jaké výsledky studie přinesla?
5. Jaké byly vedlejší účinky?
6. Jak tato studie přispěla k výzkumu?
7. Jsou v plánu další studie?
8. Kde mohu získat více informací?

Děkujeme lidem, kteří se zúčastnili této studii

Lidé, kteří se zúčastnili studie, pomohli výzkumným pracovníkům získat odpovědi na důležité otázky o onemocnění jater a jeho vlivu na hodnocený přípravek entrektinib.

Hlavní informace o této studii

- Cílem této studie bylo zjistit, jaký vliv má zdravotní stav jater na množství hodnoceného přípravku, který se dostane do těla.
- Entrektinib, hodnocený přípravek, dostávali lidé se zdravými játry i lidé v různých stádiích onemocnění jater.
- Výzkumní pracovníci měřili entrektinib a jeho metabolit M5 ve vzorcích krve odebíraných v různých časech po podání dávky.
- Tato studie zahrnovala 38 osob ve třech zemích.
- Všechny údaje shromážděné v této studii byly seskupeny podle závažnosti onemocnění jater.
- Entrektinib i M5 aktivně působí na rakovinu. Hlavním zjištěním bylo, že když byly hladiny entrektinibu + M5 měřeny souhrnně, byly u lidí bez ohledu na zdravotní stav jater podobné.
- V této studii se nevyskytly žádné závažné vedlejší účinky, o kterých by se předpokládalo, že souvisí s entrektinibem. Došlo k jednomu úmrtí v důsledku náhlého nástupu střevní chřipky (akutní gastroenteritidy) – lékaři se nedomnívali, že by to způsobil hodnocený přípravek.

1. Obecné informace o této studii

Proč se tato studie prováděla?

Entrektinib je přípravek, který byl schválen pro použití v několika zemích. Tento přípravek se předepisuje pacientům s určitými typy rakoviny, pokud splňují další podmínky (kritéria).

Výzkumní pracovníci vědí, že jedna bílkovina, která se nachází v lidských játrech, entrektinib rozkládá. Tento protein se nazývá „cytochrom P450 3A4“, zkráceně „**CYP3A4**“.

CYP3A4 rozkládá entrektinib na molekulu zvanou „**M5**“. Obě molekuly, M5 i entrektinib, jsou účinné na rakovinu. CYP3A4 dále rozkládá M5 na další molekuly.

Výzkumní pracovníci znají dávkování entrektinibu a koncentrace jeho metabolitů, když se entrektinib podává lidem se zdravými játry a normálními hladinami CYP3A4.

Mohou však nastat situace, kdy se entrektinib podává lidem, kteří mají nezdravá játra. Zdravotní stav jater ovlivní hladiny CYP3A4 u lidí.

Vyšší nebo nižší než normální hladiny CYP3A4 ovlivní hladiny entrektinibu a M5.

Tato studie se prováděla za účelem zkoumání hladin entrektinibu a M5 u osob s nezdravými játry ve srovnání s se zdravými játry.

Jaký přípravek se v této studii zkoumal?

Tato studie zkoumala přípravek zvaný „**entrektinib**“.

- Entrektinib je také známý jako: Rozlytrek, RO7102122 a RXDX-101.
- Entrektinib je přípravek známý jako „**inhibitor tyrosinkinázy**“. Tento přípravek narušuje „buněčnou signalizaci“ a narušuje tak růst nádorových buněk.

Co chtěli výzkumní pracovníci zjistit?

Výzkumní pracovníci chtěli získat informace o tom, jak lidské tělo zpracovávalo entrektinib, když nemělo zdravá játra.

Hlavní otázky, které chtěli výzkumní pracovníci zodpovědět:

1. Jak ovlivňují nezdravá játra v porovnání se zdravými játry množství entrektinibu a M5, které je v těle k dispozici po podání léku?
2. Existuje vztah mezi množstvím entrektinibu, které je v těle k dispozici, a zdravotním stavem a funkcí jater?

Jaký typ studie to byl?

Jednalo se o „studii fáze 1“, jejímž cílem bylo shromáždit informace o tom, jak hodnocený přípravek vzájemně reaguje s lidským tělem u lidí se zdravými játry a bez zdravých jater. Hodnocený přípravek byl podán malému počtu lidí. Informace z této studie mohou být použity v jiných studiích s větším počtem lidí.

Jednalo se o „otevřenou studii“, protože zkoušející lékaři i lidé ve studii věděli, jaký přípravek dostávají.

V této studii byly čtyři skupiny. Každá skupina osob měla jiný stupeň onemocnění jater. Jednalo se o „studii s paralelními skupinami“, protože lidé ve čtyřech skupinách dostávali stejnou léčbu.

Kdy a kde se studie uskutečnila?

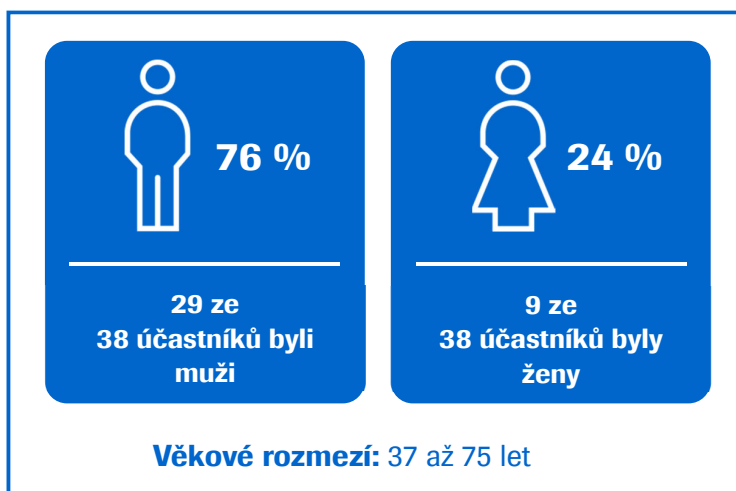
Studie byla zahájena v lednu 2020 a byla dokončena v září 2021. Tento přehled byl vypracován po skončení studie.

Studie probíhala ve třech studijních centrech ve třech zemích:

- Česká republika
- Maďarsko
- Slovensko

2. Kdo se této studii zúčastnil?

Této studii se zúčastnilo třicet osm lidí se zdravými a nezdravými játry.



Studie se lidé mohli zúčastnit za těchto podmínek:

- Byli to muži a ženy ve věku od 18 do 75 let.
- Vážili nejméně 50 kg a měly určitý poměr výšky k hmotnosti (index tělesné hmotnosti 18 až 38 kg/m²).
- Souhlasili s používáním antikoncepčních metod, aby ženy během studie neotěhotněly nebo v případě mužů aby neotěhotněly jejich partnerky.
- Lidé, kteří byli zařazeni do „kontrolní skupiny“, měli zdravou funkci jater.
- Lidé, kteří byli zařazeni do skupin „mírné onemocnění“, „středně těžké onemocnění“ a „závažné onemocnění“, měli stupně onemocnění odpovídající označení jejich skupiny. Měli „cirhózu“, což je zjizvení (fibróza) jater. Cirhózu může způsobovat mnoho různých onemocnění a stavů jater.

Za těchto podmínek se lidé studie zúčastnit nemohli:

- Měli jakékoli z řady jaterních onemocnění, které jim neumožnily se studii zúčastnit.
- Vyskytlo se u nich některé z řady onemocnění střeva (gastrointestinální krvácení, žaludeční bypass, malabsorpční syndrom).
- Měli známky, které ukazovaly na poškození mozku (jaterní encefalopatie).
- Měli nahromaděnou tekutinu v oblasti břicha (ascites).
- V nedávné době měli jiné onemocnění nebo měli aktuální stav, kvůli kterým nebyli pro studii vhodní.
- Užívali 4 týdny před zahájením studie určité léky.
- Měli v anamnéze nebo v současnosti problémy s drogami nebo alkoholem.
- V posledních 3 měsících darovali více než 500 ml krve.
- Ženy, které byly těhotné nebo kojily, nemohly být do této studie zařazeny.

3. Jak studie probíhala?

Lidé, kteří se dobrovolně zúčastnili studie, byli vyšetřeni lékařem, který zjistil zdravotní stav jejich jater. Na základě výsledků byli zařazeni do jedné ze čtyř studijních skupin:

1. Normální – zdravá
2. Mírné – nezdravá
3. Středně těžké – nezdravá
4. Závažné – nezdravá

Lidé se dostavili do studijního centra jeden den před podáním dávky.

V den podání dávky všichni ve studii užili jednu dávku entrektinibu (tobolka 100 mg) se sklenicí vody, přípravek užili do 30 minut po snídani.

Lidem ve studii byly odebírány vzorky krve – před podáním dávky a v různých časech po podání dávky.

Kromě entrektinibu musel zkoušející lékař schválit užívání všech léků užívaných během studie.

Během účasti ve studii byli lidé požádáni, aby nepožívali alkohol ani neužívali nikotinové výrobky. Neměli dovoleno jíst a pít určité potraviny a nápoje. Nemohli začít žádný nový cvičební program.

Lidé zůstali ve studijním centru až 3 až 7 dnů po podání dávky. Potom byli požádáni, aby se několikrát dostavili do studijního centra, a to až 13 dnů po dni podání dávky.

4. Jaké výsledky studie přinesla?

Otázka č. 1: Jak ovlivňují nezdravá játra v porovnání se zdravými játry množství entrektinibu, které je pro tělo dostupné po podání léku?

Do této studie se zapojili lidé se zdravými i nezdravými játry. Shromážděná data byla seskupena podle zdraví jater.

Když se data seskupila podle jednoho způsobu klasifikace onemocnění jater (Childova-Pughova klasifikace), lidé s onemocněním jater byli vystaveni vyšším hladinám entrektinibu (AUC_{∞}) a podobným hladinám M5 (AUC_{last}) po podání dávky, ve srovnání s lidmi se zdravými játry.

Když se data seskupila podle jiného způsobu klasifikace onemocnění jater (klasifikace NCI-ODWD), lidé s onemocněním jater byli vystaveni podobným hladinám entrektinibu (AUC_{∞}) a nižším hladinám M5 (AUC_{last}) po podání dávky, ve srovnání s lidmi se zdravými játry.

Otázka č. 2: Existuje vztah mezi množstvím entrektinibu, které je dostupné tělu, a zdravotním stavem a funkcí jater?

Entrektinib i M5 aktivně působí na rakovinu. Hlavním zjištěním bylo, že když byly hladiny entrektinibu + M5 analyzovány společně, byly podobné napříč různými skupinami, bez ohledu na zdraví jater.

V této části jsou ukázány pouze klíčové výsledky z této studie. Informace o všech ostatních výsledcích najdete na webových stránkách na konci tohoto přehledu (viz část 8).

5. Jaké byly vedlejší účinky?

Vedlejší účinky jsou zdravotní problémy (například závratě), ke kterým došlo během studie.

- V tomto přehledu jsou popsány, protože se zkoušející lékař domnívá, že tyto vedlejší účinky souvisely s léčbou ve studii.
- U žádného účastníka této studie se nevyskytly všechny tyto vedlejší účinky.
- Vedlejší účinky mohou být mírné až velmi závažné a mohou se u jednotlivých osob lišit.
- Je důležité si uvědomit, že zde hlášené vedlejší účinky pocházejí z této jediné studie. Proto se zde uvedené vedlejší účinky mohou lišit od vedlejších účinků pozorovaných v jiných studiích nebo vedlejších účinků, které jsou uvedené v příbalové informaci.
- Závažné a časté vedlejší účinky jsou uvedeny v následujících částech.

Závažné vedlejší účinky

Vedlejší účinek se považuje za „závažný“, pokud je život ohrožující, vyžaduje nemocniční péči nebo způsobuje trvalé problémy.

Během této studie se u nikoho nevyskytl závažný vedlejší účinek, o kterém by se soudilo, že jej způsobil hodnocený přípravek.

Všech 38 osob ve studii dostalo jednu dávku hodnoceného přípravku. Jenda osoba, která se účastnila studie, zemřela následkem náhlého nástupu střevní chřipky (akutní gastroenteritidy) – lékaři se nedomnívali, že by to způsobil hodnocený přípravek.

Nejčastější vedlejší účinky

Jeden z 38 lidí v této studii měl vedlejší účinek – průjem – který nebyl považován za závažný, ale soudilo se, že jej způsobil hodnocený přípravek.

Další vedlejší účinky

Informace o dalších vedlejších účincích (které nejsou popsány výše) najdete na webových stránkách uvedených na konci tohoto přehledu – viz část 8.

6. Jak tato studie přispěla k výzkumu?

Zde uvedené informace pocházejí z jedné studie se 38 lidmi s různým stupněm onemocnění jater – od zdravých jater po nezdravá. Tyto výsledky pomohly výzkumným pracovníkům dozvědět se víc o zdraví jater a jeho účinku na entrektinib.

Žádná studie nám nemůže poskytnout všechny informace o rizicích a přínosech přípravku. Abychom zjistili vše, co potřebujeme vědět, je třeba mnoha lidí v mnoha studiích. Výsledky z této studie se mohou lišit od ostatních studií zkoumajících stejný přípravek.

- **To znamená, že byste se neměli rozhodovat pouze na základě tohoto jednoho přehledu.**
- **Před rozhodnutím o léčbě se vždy poraďte se svým lékařem.**

7. Jsou v plánu další studie?

Studie s entrektinibem stále probíhají a plánují se i další studie.

8. Kde mohu získat více informací?

Více informací o této studii můžete získat na webových stránkách uvedených níže:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04226833>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/metabolic-disorder/hepatic-insufficiency/a-study-to-investigate-the-effect-of-impaired-hepatic-f-07038.html>

Na koho se mohu obrátit, pokud budu mít dotazy týkající se této studie?

Pokud budete mít po přečtení tohoto přehledu jakékoli další dotazy:

- Navštivte platformu ForPatients a vyplňte kontaktní formulář – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Kontaktujte místního zástupce společnosti Roche.

Pokud se účastníte této studie a budete mít jakékoli otázky ohledně výsledků:

- Obratě se na zkoušejícího lékaře nebo personál v nemocnici nebo zdravotnickém zařízení, kde se studie provádí.

Pokud budete mít dotazy týkající se Vaší vlastní léčby:

- O léčbě si promluvte se svým ošetřujícím lékařem.

Kdo tuto studii organizoval a financoval?

Tuto studii organizovala a financovala společnost Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. Genentech je součástí společnosti F. Hoffmann-La Roche Ltd., která má sídlo v Basileji ve Švýcarsku.

Celý název studie a další identifikační údaje

Celý název této studie zní: Otevřená studie s jednou léčbou a čtyřmi paralelními skupinami hodnotící účinek zhoršené funkce jater na farmakokinetiku entrektinibu u dobrovolníků s různými stupni funkce jater

- Číslo protokolu této studie je GP41174.
- Identifikační znak registru klinických hodnocení ClinicalTrials.gov této studie je NCT04226833.
- Číslo EudraCT této studie je 2019-003065-17.