

Súhrn výsledkov klinického skúšania

Čo sa stane, ak je liek (entrectinib) podávaný osobám s chorou pečeňou

Úplný názov skúšania nájdete na konci súhrnu.

Popis tohto súhrnu

Toto je súhrn výsledkov klinického skúšania (v tomto dokumente pod názvom „skúšanie“).

Tento súhrn je určený pre:

- verejnosť,
- osoby, ktoré sa zúčastnili skúšania.

Tento súhrn je založený na údajoch, ktoré boli známe v čase jeho spracovania.

Skúšanie sa začalo v januári 2020 a skončilo sa v septembri 2021. Tento súhrn bol vypracovaný po ukončení skúšania.

Jedno skúšanie nám nemôže poskytnúť všetky informácie o rizikách a prínosoch lieku. Na to, aby sme zistili všetko, čo potrebujeme vedieť, je potrebné zapojiť veľký počet ľudí do viacerých skúšaní. Výsledky tohto skúšania sa môžu líšiť od výsledkov iných skúšaní s rovnakým liekom.

- **To znamená, že by ste sa nemali rozhodovať na základe tohto jediného súhrnu.**
- **Pred akýmkoľvek rozhodnutím týkajúcim sa vašej liečby sa vždy poraďte so svojím lekárom.**

Obsah zhrnutia

1. Všeobecné údaje o tomto skúšaní
2. Kto sa zúčastnil tohto skúšania?
3. Čo sa stalo počas skúšania?
4. Aké boli výsledky skúšania?
5. Aké boli vedľajšie účinky?
6. Ako toto skúšanie pomohlo výskumu?
7. Sú k dispozícii plány pre iné skúšania?
8. Kde nájdem ďalšie údaje?

Podakovanie patrí ľuďom, ktorí sa zúčastnili tohto skúšania

Títo ľudia, ktorí sa zúčastnili skúšania, pomohli skúšajúcim odpovedať na dôležité otázky o ochorení pečene a ich účinku na skúšaný liek entrectinib.

Kľúčové údaje o tomto skúšaní

- Toto skúšanie bolo vykonané s cieľom zistiť, ako zdravotný stav pečene ovplyvňuje množstvo skúšaného lieku, ktoré sa dostane do tela.
- Osoby so zdravou pečeňou a osoby v rôznych štádiách ochorenia pečene – dostali skúšaný liek entrectinib.
- Skúšajúci merali entrectinib a jeho produkt rozkladu, M5, vo vzorkách krvi odobratých v rôznych časoch po podaní dávky.
- Do tohto skúšania bolo zaradených 38 ľudí v troch krajinách.
- Všetky údaje zhromaždené v tomto skúšaní boli usporiadané do skupín podľa závažnosti ochorenia pečene.
- Entrectinib aj M5 sú účinné pri rakovine. Hlavným zistením bolo, že keď sa užívali spolu, hladiny entrectinibu + M5 boli u ľudí podobné, bez ohľadu na zdravie pečene.
- V tomto skúšaní sa nevyskytli žiadne závažné nežiaduce účinky, o ktorých sa predpokladá, že súvisia s entrectinibom. Vyskytlo sa jedno úmrtie v dôsledku náhleho prepuknutia žalúdočnej chrípky (akútna gastroenteritída) – lekári nepredpokladali, že by to bolo spôsobené skúšaným liekom.

1. Všeobecné údaje o tomto skúšaní

Aký bol dôvod vykonania tohto skúšania?

Entrectinib je liek, ktorý bol schválený na použitie vo viacerých krajinách. Tento liek sa predpisuje pacientom s určitými typmi rakoviny, ak spĺňajú ďalšie podmienky (kritériá).

Skúšajúci vedia, že proteín nachádzajúci sa v ľudskej pečeni štiepi entrectinib. Tento proteín nazývame „cytochróm P450 3A4“ alebo „**CYP3A4**“.

CYP3A4 rozkladá entrectinib na molekulu nazvanú „**M5**“. Obidve molekuly, M5 a entrectinib, sú účinné pri rakovine. CYP3A4 ďalej rozkladá M5 na iné molekuly.

Skúšajúci poznajú dávku entrectinibu a koncentrácie produktov jeho rozpadu, keď sa entrectinib podáva ľuďom so zdravou pečeňou a normálnymi hladinami CYP3A4.

Niekedy sa však môže stať, že sa entrectinib podá osobám s chorou pečeňou. Zdravotný stav pečene ovplyvní hladiny CYP3A4, ktoré boli u osôb zistené.

Hladina CYP3A4, ktorá je vyššia alebo nižšia ako normálne hladiny, ovplyvní hladinu entrectinibu a M5.

Toto skúšanie bolo vykonané s cieľom preskúmať hladiny entrectinibu a M5 u osôb s chorou pečeňou – v porovnaní s osobami so zdravou pečeňou.

Aký je názov skúšaného lieku?

V tomto skúšaní sa skúmal liek nazvaný „**entrectinib**“.

- Entrectinib je známy aj ako: Rozlytrek, RO7102122 a RXDX-101.
- Entrectinib je liek známy ako „**inhibitor tyrozínkinázy**“. Tento liek zasahuje do „bunkovej signalizácie“, čím narúša rast rakovinových buniek.

Čo chceli skúšajúci zistiť?

Skúšajúci chceli získať údaje o tom, ako ľudské telo spracúva entrectinib v prípade chorej pečene.

Hlavné otázky, na ktoré skúšajúci hľadali odpovede, boli:

1. Ako v porovnaní so zdravou pečeňou ovplyvňuje chorá pečeň množstvo entrectinibu a M5, ktoré sa dostane do tela po užití lieku?
2. Existuje spojenie medzi množstvom entrectinibu dodaného do tela a zdravotným stavom a funkciou pečene?

Aký druh skúšania to bol?

Bolo to „**skúšanie fázy 1**“, v rámci ktorého sa zhromažďovali údaje o vzájomnom pôsobení skúšaného lieku a ľudského tela u osôb so zdravou a chorou pečeňou. Skúšaný liek bol podaný malému množstvu ľudí. Údaje z tohto skúšania sa môžu použiť v iných skúšaniach s viacerými účastníkmi.

Bolo to „**nezaslepené skúšanie**“, pretože skúšajúci a účastníci skúšania vedeli, aký liek dostávali.

V tomto skúšaní boli účastníci rozdelení do štyroch skupín. V každej skupine účastníci mali iný stupeň ochorenia pečene. Bolo to „**skúšanie s paralelnými skupinami**“, pretože účastníkom v štyroch skupinách bola podávaná rovnaká liečba.

Kedy a kde sa skúšanie uskutočnilo?

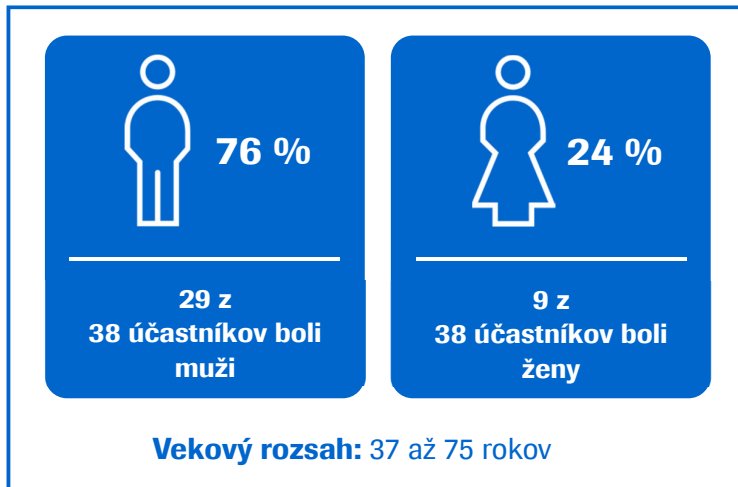
Skúšanie sa začalo v januári 2020 a skončilo sa v septembri 2021. Tento súhrn bol vypracovaný po ukončení skúšania.

Skúšanie sa uskutočnilo v troch skúšajúcich centrách – v troch krajinách:

- Česká republika
- Maďarsko
- Slovensko

2. Kto sa zúčastnil tohto skúšania?

Tohto skúšania sa zúčastnilo 38 ľudí so zdravou a chorou pečeňou.



Skúšania sa mohli zúčastniť:

- muži a ženy vo veku od 18 do 75 rokov,
- osoby s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg a určitým pomerom telesnej výšky k telesnej hmotnosti (index telesnej hmotnosti 18 až 38 kg/m²),
- osoby, ktoré súhlasili s používaním metód antikoncepcie, aby počas skúšania nedošlo k ich tehotenstvu alebo tehotenstvu ich partnerky,
- osoby so zdravou pečeňou, ktoré sa pridali ku „kontrolnej skupine“,
- osoby so stupňami ochorenia zodpovedajúcemu označeniu skupiny, ktoré sa pridali do skupiny „nezávažného ochorenia“, „stredne závažného ochorenia“ a „závažného ochorenia“, osoby s „cirhózou“, čo je zjazvenie (fibróza) pečene. Cirhóza môže byť spôsobená viacerými rôznymi ochoreniami a stavmi pečene.

Skúšania sa nemohli zúčastniť:

- osoby trpiace niektorým z mnohých ochorení pečene, ktoré im znemožňovali účasť na skúšaní,
- osoby trpiace niektorým z mnohých črevných ochorení (žalúdočno-črevné krvácanie, bypass žalúdka, malabsorpčný syndróm),
- osoby s prejavmi, ktoré naznačujú postihnutie mozgu (hepatická encefalopatia),
- osoby s nahromadenou tekutinou v oblasti žalúdka (ascites),
- osoby, ktoré v nedávnej minulosti prekonali iné ochorenie alebo v súčasnosti trpia ochorením, kvôli ktorému neboli vhodní na účasť v skúšaní,
- osoby užívajúce určité lieky 4 týždne pred začatím skúšania,
- osoby, ktoré mali v minulosti alebo v súčasnosti problémy s drogami alebo alkoholom,
- osoby, ktoré za posledné 3 mesiace darovali viac ako 500 ml krvi,
- ženy, ktoré boli tehotné alebo dojčili, sa nemohli zúčastniť skúšania.

3. Čo sa stalo počas skúšania?

Osoby, ktoré sa dobrovoľne zúčastnili skúšania, sa stretli s lekárom, aby zistil zdravotný stav ich pečene. Na základe výsledkov boli zaradení do jednej zo štyroch skupín skúšania:

1. Normálne – zdravý
2. Mierne závažné – chorý
3. Stredné závažné – chorý
4. Závažné – chorý

Účastníci sa zaregistrovali do skúšajúceho centra jeden deň pred podaním dávky.

V deň podania dávky každý účastník skúšania užil jednu dávku entrectinibu (100 mg kapsula) s pohárom vody. Liek užívali do 30 minút po raňajkách.

Účastníkom skúšania odoberali vzorky krvi pred podaním dávky a v rôznych časoch po podaní dávky.

Všetky lieky okrem entrectinibu užívané počas skúšania musel schváliť skúšajúci lekár.

Počas účasti v skúšaní boli účastníci požiadaní, aby neužívali alkohol a nikotínové produkty. Nemali povolené niektoré jedlá a nápoje. Nemohli začať žiadny nový cvičebný program.

Účastníci zostali v skúšajúcom centre 3 až 7 dní po podaní dávky. Boli požiadaní, aby prišli do skúšajúceho centra ešte niekoľkokrát v priebehu 13 dní po dni podania dávky.

4. Aké boli výsledky skúšania?

Otázka č. 1: Ako v porovnaní so zdravou pečeňou ovplyvňuje chorá pečeň množstvo entrectinibu, ktoré sa dostáva do tela po užití lieku?

Do tohto skúšania sa zapojili osoby so zdravou a chorou pečeňou. Zhromaždené údaje boli zoskupené podľa zdravotného stavu pečene.

Pri zoskupení údajov podľa jedného spôsobu klasifikácie ochorenia pečene (klasifikácia podľa Childa-Pugha), osoby s ochorením pečene boli vystavené vyšším hladinám entrectinibu (AUC_{∞}) a podobným hladinám M5 (AUC_{Clas}) po podaní dávky v porovnaní s osobami so zdravou pečeňou.

Pri zoskupení údajov podľa iného spôsobu klasifikácie ochorenia pečene (klasifikácia NCI-ODWD), osoby s ochorením pečene boli vystavené podobným hladinám entrectinibu (AUC_{∞}) a nižším hladinám M5 (AUC_{Clas}) po podaní dávky v porovnaní s osobami so zdravou pečeňou.

Otázka č. 2: Existuje súvis medzi množstvom entrectinibu, ktorý sa dostáva do tela, a zdravotným stavom a funkciou pečene?

Entrectinib aj M5 sú účinné pri rakovine. Hlavným zistením sa preukázalo, že keď sa hladiny entrectinibu + M5 analyzovali spoločne, ich hodnoty boli podobné v rôznych skupinách bez ohľadu na zdravie pečene.

V tejto časti sú uvedené iba kľúčové výsledky tohto skúšania. Údaje o všetkých ďalších výsledkoch nájdete na webových stránkach na konci tohto súhrnu (pozri Časť 8).

5. Aké boli vedľajšie účinky?

Vedľajšie účinky označujú zdravotné problémy (napr. pocit závratu), ktoré sa vyskytli počas skúšania.

- Sú opísané v tomto súhrne, pretože skúšajúci lekár sa domnieva, že vedľajšie účinky súviseli s liečbami v rámci skúšania.
- Nie u všetkých účastníkov tohto skúšania sa vyskytli všetky vedľajšie účinky.
- Vedľajšie účinky môžu byť mierne až veľmi závažné a môžu sa u každého účastníka líšiť.
- Je dôležité si uvedomiť, že tu nahlásené vedľajšie účinky pochádzajú z tohto jedného skúšania. Tu uvedené vedľajšie účinky sa preto môžu líšiť od vedľajších účinkov pozorovaných v iných skúšaniach alebo od tých, ktoré sú uvedené v príbalovom letáku lieku.
- Závažné a časté vedľajšie účinky sú uvedené v nasledujúcich častiach.

Závažné nežiaduce účinky

Vedľajší účinok sa považuje za „závažný“, ak je život ohrozujúci, vyžaduje nemocničnú starostlivosť alebo spôsobuje trvalé problémy.

Počas tohto skúšania sa u nikoho nevyskytol závažný nežiaduci účinok, o ktorom sa predpokladalo, že bol spôsobený skúšaným liekom.

Všetkých 38 účastníkov skúšania dostalo jednu dávku skúšaného lieku. Jeden účastník skúšania zomrel v dôsledku náhleho nástupu žalúdočnej chrípky (akútnej gastroenteritídy) – lekári sa nedomnievali, že by to spôsobil skúšaný liek.

Najčastejšie vedľajšie účinky

U jedného z 38 účastníkov tohto skúšania sa vyskytol vedľajší účinok – hnačka – ktorý sa nepovažoval za závažný, skúšaný liek sa však považoval za jeho príčinu.

Iné vedľajšie účinky

Údaje o iných vedľajších účinkoch (neuvedené v častiach vyššie) nájdete na webových stránkach uvedených na konci tohto súhrnu – pozri Časť 8.

6. Ako toto skúšanie pomohlo výskumu?

Tu uvedené údaje pochádzajú z jedného skúšania s 38 účastníkmi s rôznymi druhmi ochorenia pečene – od zdravej až po chorú pečeň. Tieto výsledky pomohli skúšajúcim dozvedieť sa viac o zdravotnom stave pečene a jej účinku na entrectinib.

Jedno skúšanie nám nemôže poskytnúť všetky informácie o rizikách a prínosoch lieku. Na to, aby sme zistili všetko, čo potrebujeme vedieť, je potrebné zapojiť veľký počet ľudí do viacerých skúšaní. Výsledky tohto skúšania sa môžu líšiť od výsledkov iných skúšaní s rovnakým liekom.

- **To znamená, že by ste sa nemali rozhodovať na základe tohto jedného súhrnu.**
- **Pred akýmkoľvek rozhodnutím týkajúcim sa vašej liečby sa vždy poraďte so svojim lekárom.**

7. Sú k dispozícii plány pre iné skúšania?

Stále prebiehajú skúšania s entrectinibom a plánujú sa aj ďalšie skúšania.

8. Kde nájdem ďalšie informácie?

Ďalšie informácie o tomto skúšaní nájdete na nižšie uvedených webových stránkach:

<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 sa môžem obrátiť v prípade otázok týkajúcich sa tohto skúšania?

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky po prečítaní tohto súhrnu:

- Navštívte platformu ForPatients a vyplňte kontaktný formulár – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>.
- Obráťte sa na zástupcu miestnej pobočky spoločnosti Roche.

Ak ste sa zúčastnili tohto skúšania a máte akékoľvek otázky týkajúce sa výsledkov:

- Porozprávajte sa so skúšajúcim lekárom alebo personálom v nemocnici alebo na klinike skúšania.

Ak máte otázky týkajúce sa vašej vlastnej liečby:

- Porozprávajte sa s lekárom zodpovedným za vašu liečbu.

Kto organizoval a zaplatil za toto skúšanie?

Toto skúšanie organizovala a zaplatila spoločnosť Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. Spoločnosť Genentech je súčasťou spoločnosti F. Hoffmann-La Roche Ltd. so sídlom v Bazileji, vo Švajčiarsku.

Úplný názov skúšania a ďalšie identifikačné údaje

Úplný názov tohto skúšania je: Nezaslepené skúšanie s jednou liečbou, štyrmi paralelnými skupinami zamerané na preskúmanie účinku narušenej funkcie pečene na farmakokinetiku entrectinibu u dobrovoľníkov s rôznymi stupňami funkcie pečene

- Číslo protokolu tohto skúšania je GP41174.
- Identifikátor ClinicalTrials.gov tohto skúšania je NCT04226833.
- Číslo EudraCT tohto skúšania je 2019-003065-17.