

Výsledky klinické studie

Tento souhrn přináší výsledky pouze jedné klinické studie. Výzkumní pracovníci musí zohlednit výsledky mnoha typů studií, aby porozuměli, zda hodnocený léčivý přípravek funguje, jak funguje a zda je bezpečné ho předepisovat pacientům. Výsledky této studie se mohou lišit od výsledků jiných studií, které výzkumní pracovníci posuzují.

Zadavatel: Pfizer Inc.

Hodnocený léčivý přípravek: DAURISMO® (glasdegib)

Číslo protokolu: B1371019

Data konání studie: Skupina intenzivní léčby: 20. dubna 2018 až 1. února 2021, se sběrem dat do 11. listopadu 2021;
skupina neintenzivní léčby: 18. června 2018 až 5. června 2020, se sběrem dat do 17. ledna 2022

Název této studie: Studie glasdegibu s intenzivní nebo standardní chemoterapií u pacientů s neléčenou akutní myeloidní leukémií
[Randomizovaná (1:1), dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie hodnotící intenzivní chemoterapii s nebo bez glasdegibu (PF 04449913) nebo azacitidin (AZA) s nebo bez glasdegibu u pacientů s dříve neléčenou akutní myeloidní leukémií]

Datum této zprávy: 13. září 2022

— Děkujeme Vám. —

Pokud jste se zúčastnili této studie, společnost Pfizer by Vám jako zadavatel ráda poděkovala za Vaši účast.

Tento souhrn popisuje výsledky studie. Pokud máte jakékoli dotazy ohledně studie či výsledků, obraťte se na lékaře nebo pracovníky pracoviště provádějícího studii.

Proč byla tato studie uskutečněna?

Co je akutní myeloidní leukémie?

Akutní myeloidní leukémie je známá také jako AML a je to časté zhoubné onemocnění krve. AML se rozvine, když začnou nekontrolovaně růst myeloidní buňky v kostní dřeni. Kostní dřeň je měkká tkáň uvnitř určitých kostí a právě v ní se vytvářejí nové krvinky. Myeloidní buňky se normálně vyvíjejí v červené krvinky, určité typy bílých krvinek a krevní destičky. Červené krvinky slouží k přenášení kyslíku z plic po celém těle tam, kde je potřeba. Tyto červené krvinky také přenášejí zpět do plic oxid uhličitý, abychom ho mohli vydýchnout. Bílé krvinky slouží k boji proti infekcím. Krevní destičky pomáhají zastavit krvácení, když se poškodí krevní cévy. AML sice začíná v kostní dřeni, ale často se šíří do dalších částí těla.

Co je glasdegib?

Tato studie zkoumala použití glasdegibu, což je nový typ léčby známé jako hedgehog inhibitory neboli inhibitory SMO (smoothened), to jsou obecně látky zpomalující růst nádorových buněk. Glasdegib je navržen k omezování nebo zastavení růstu nádorových buněk. V době, kdy tato studie začínala, byl glasdegib hodnoceným (neboli experimentálním) přípravkem. Hodnocený přípravek je takový přípravek, který není schválen k prodeji v zemi, kde je používán. V průběhu této studie schválil americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) glasdegib k použití s nízkodávkovým cytarabinem k léčbě nově diagnostikovaného onemocnění AML. To bylo v listopadu 2018. Evropská léková agentura (EMA) udělila toto schválení v červnu 2020. V těchto zemích se glasdegib prodává pod názvem DAURISMO®.

Dalšími hodnocenými léčivými přípravky v této studii jsou cytarabin, daunorubicin a azacitidin. Tyto přípravky jsou všechny schválené k léčbě nádorového onemocnění AML a často bývají popisovány jako chemoterapie (druh protinádorové léčby).

Co bylo účelem této studie?

Účelem této klinické studie je porovnat účinky hodnoceného přípravku glasdegibu s placebem a zjistit, jak dobře fungoval glasdegib v kombinaci s chemoterapií, aby účastníkům pomohl žít déle. V této studii byly testovány dva různé typy chemoterapie:

- Intenzivní chemoterapie s cytarabinem a daunorubicinem. Tyto možnosti léčby se často používají k léčbě pacientů s AML v USA a v Evropě, ale tento typ chemoterapie je značně agresivní. To znamená, že tyto léčivé přípravky jsou silné a velmi toxické a ne všichni pacienti s AML jsou vhodnými adepty pro tuto intenzivní chemoterapii.
- Standardní chemoterapie s azacitidinem: Toto je jeden z léčivých přípravků, který se používá k léčbě pacientů s AML v USA a v Evropě, pokud pacient není vhodným adeptem pro intenzivní chemoterapii.

Výzkumní pracovníci chtěli zjistit toto:

Žili účastníci užívající glasdegib s chemoterapií déle v porovnání s účastníky, kteří glasdegib neužívali?

Co se v průběhu studie odehrávalo?

Jak byla studie provedena?

Tato studie zahrnovala účastníky s AML, kteří se s tímto zhoubným onemocněním dříve neléčili. Účastníci byli rozděleni do 2 skupin:

- Skupina intenzivní léčby – v této skupině byli účastníci, kteří byli vhodnými adepty na intenzivní chemoterapii s cytarabinem a daunorubicinem.
- Skupina neintenzivní léčby – v této skupině byli účastníci, kteří nebyli vhodnými adepty na intenzivní chemoterapii a kteří dostávali standardní chemoterapii s azacitidinem.

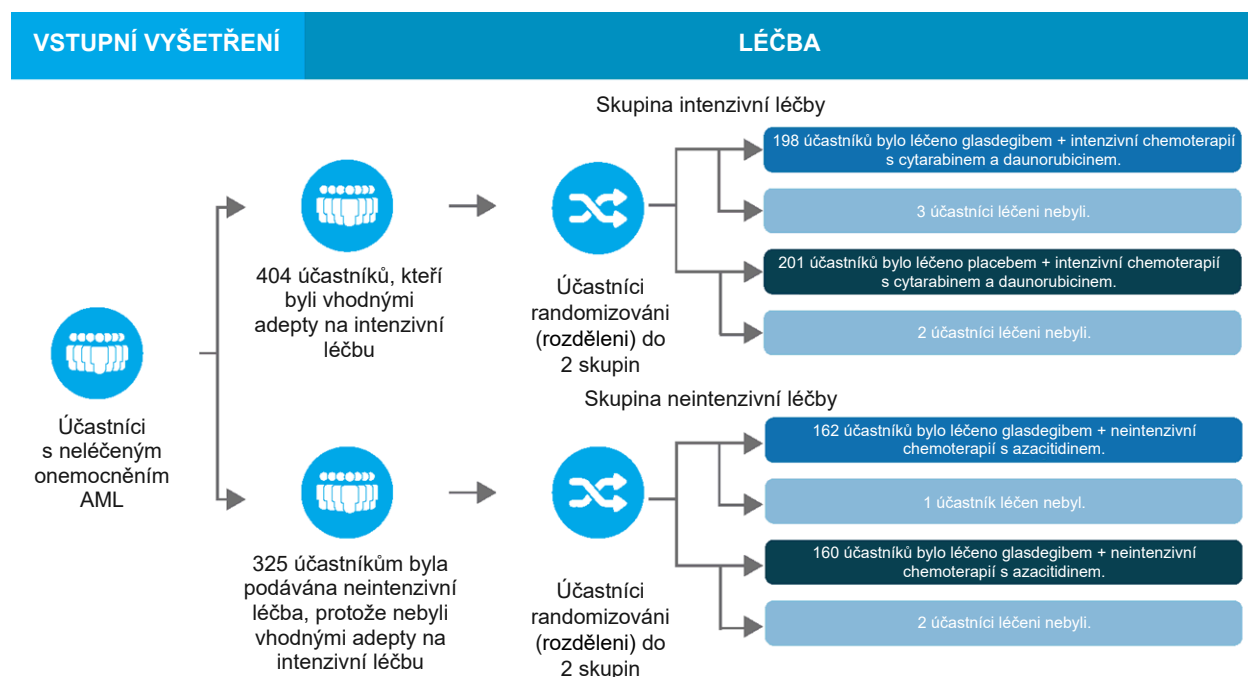
Výzkumní pracovníci poté testovali glasdegib na každé skupině účastníků studie a zjišťovali, zda účastníci studie užívající glasdegib + chemoterapii žijí déle v porovnání s účastníky studie, kteří dostávali placebo + chemoterapii. Placebo neobsahuje žádný lék, ale vypadá stejně jako hodnocený léčivý přípravek. Účastníci užívali tablety glasdegibu nebo placebo jednou denně a tato léčba mohla probíhat až

2 roky. Účastníci dostávali intenzivní nebo neintenzivní chemoterapii, která byla podávána dle doporučení výrobce. Účastníci, kteří léčbu v rámci této studie ukončili, byli následně sledováni, abychom ověřili jejich zdravotní stav.

Výzkumní pracovníci poté porovnali výsledky účastníků studie užívajících glasdegib + chemoterapii s výsledky účastníků studie užívajících placebo + chemoterapii. Účastníci studie ani výzkumní pracovníci nevěděli, kdo užíval glasdegib a kdo užíval placebo. Taková studie je označována jako „zaslepená“. Tato studie byla dvojité zaslepená, což znamená, že nikdo nevěděl, kdo jakou léčbu během studie užívá. Účastníci studie byli přiřazeni do každé skupiny zcela náhodně.

Plán studie je uveden na obrázku 1.

Obrázek 1: Plán studie



Kde se tato studie uskutečnila?

V případě skupiny intenzivní léčby prováděl zadavatel tuto studii na 94 místech ve 20 zemích v Severní Americe, Střední Americe, Evropě, Asii a Austrálii. V případě skupiny neintenzivní léčby prováděl zadavatel tuto studii na 83 místech v 21 zemích v Severní Americe, Střední Americe, Evropě, Asii a Austrálii.

Kdy se tato studie uskutečnila?

V případě skupiny intenzivní léčby začínala studie 20. dubna 2018 a končila 1. února 2021 s tím, že sběr dat probíhal až do 11. listopadu 2021. V případě skupiny neintenzivní léčby začínala studie 18. června 2018 a končila 5. června 2020 s tím, že sběr dat probíhal až do 17. ledna 2022.

Kdo se této studie účastnil?

Studie zahrnovala účastníky, kteří měli AML, ale dříve se s tímto zhoubným onemocněním neléčili.

Skupina intenzivní léčby:

- Zúčastnilo se celkem 236 mužů.
- Zúčastnilo se celkem 168 žen.
- Všichni účastníci byli ve věku mezi 19 a 86 lety.

Skupina neintenzivní léčby:

- Zúčastnilo se celkem 186 mužů.
- Zúčastnilo se celkem 139 žen.
- Všichni účastníci byli ve věku mezi 47 a 94 lety.

Účastníci měli být léčeni tak dlouho, dokud se jejich zhoubné onemocnění nezhorší, nevyskytne se u nich nepřijatelná toxicita (jedovatost), neukončí svou účast ve studii nebo dokud nezemřou.

Ve skupině intenzivní léčby došlo k tomu, že ze 399 účastníků, kteří zahájili studii a dostávali léčbu, jich 390 tuto hodnocenou léčbu předčasně ukončilo. Všechny 399 účastníků svou účast ve studii ukončilo před jejím koncem buď z vlastní vůle, nebo když lékař rozhodl, že bude v nejlepším zájmu účastníka tuto účast ukončit, nebo protože účastníci zemřeli, nebo zadavatel studii uzavřel. Většina účastníků svou účast ukončila z důvodu svého úmrtí.

Ve skupině neintenzivní léčby došlo k tomu, že ze 322 účastníků, kteří zahájili studii a dostávali léčbu, jich 306 tuto hodnocenou léčbu předčasně ukončilo. 305 účastníků svou účast ve studii ukončilo před jejím koncem buď z vlastní vůle, nebo když lékař rozhodl, že bude v nejlepším zájmu účastníka tuto účast ukončit, nebo protože účastníci zemřeli, nebo zadavatel studii uzavřel. Většina účastníků svou účast ukončila z důvodu svého úmrtí nebo proto, že zadavatel studii uzavřel. 7 účastníků ze skupiny neintenzivní léčby v této studii nadále pokračuje.

Jak dlouho studie trvala?

V případě skupiny intenzivní léčby setrvali účastníci ve studii až 2 roky a 9 měsíců s tím, že sběr dat probíhal přibližně 3 roky a 7 měsíců. V případě skupiny neintenzivní léčby setrvali účastníci ve studii až 1 rok a 11 měsíců s tím, že sběr dat probíhal přibližně 3 roky a 7 měsíců.

Po předběžné analýze dat provedené v roce 2020 výzkumní pracovníci ukončili další účast ve studii účastníkům ze skupiny intenzivní léčby. Učinili tak proto, že zjistili, že mezi účastníky, kteří jsou léčeni glasdegibem + intenzivní chemoterapií, a účastníky, kteří jsou léčeni placebem + intenzivní chemoterapií, není žádný rozdíl.

V případě skupiny intenzivní léčby začal zadavatel vyhodnocovat informace získané až do listopadu 2021 a tuto část studie předčasně uzavřel. Poté vytvořil zprávu s výsledky. V případě skupiny neintenzivní léčby začal zadavatel vyhodnocovat informace získané až do ledna 2022. Poté vytvořil zprávu s výsledky. Toto je shrnutí zpráv pro skupinu intenzivní léčby i skupinu neintenzivní léčby. V době, kdy toto shrnutí vzniká, 7 účastníků ze skupiny neintenzivní léčby ve studii nadále pokračuje.

Jaké byly výsledky studie?

Žili účastníci užívající glasdegib s chemoterapií déle v porovnání s účastníky, kteří glasdegib neužívali?

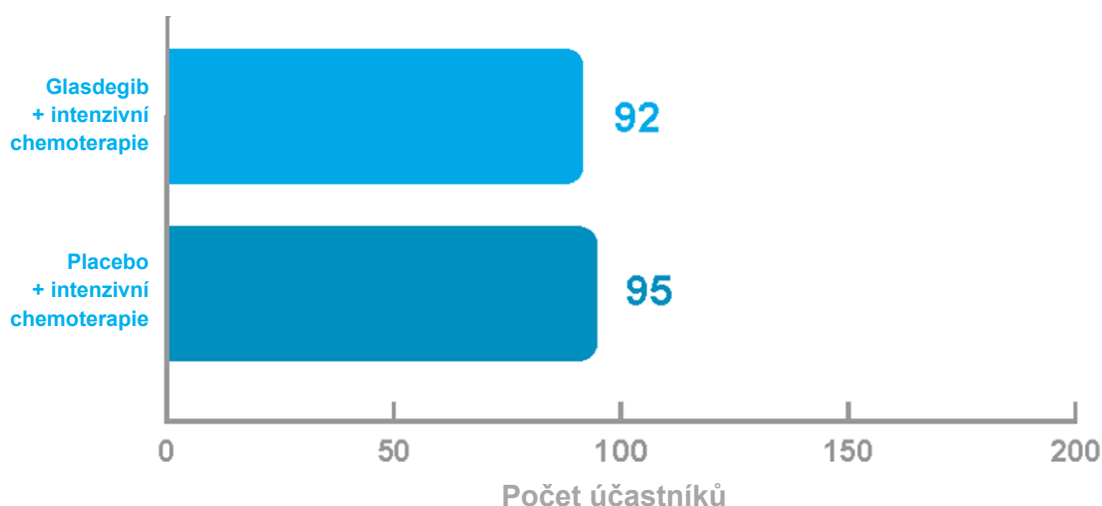
Odpověď na tuto otázku hledali výzkumní pracovníci v údajích o celkovém přežití účastníků ve studii. Celkové přežití je počet účastníků v léčebné skupině, kteří jsou na konci studie naživu. Toto výzkumní pracovníci spočítali tak, že porovnali počet

účastníků, kteří zůstali naživu ve skupině s glasdegibem + chemoterapií, s počtem účastníků, kteří zůstali naživu ve skupině s placebem + chemoterapií.

Jaké bylo ve skupině intenzivní léčby celkové přežití u účastníků, kteří dostávali glasdegib, v porovnání s účastníky, kteří dostávali placebo?

Na konci studie se vědělo o 92 z 201 (46 %) účastníků, kterým byla původně přiřazena léčba s glasdegibem + intenzivní chemoterapií, že jsou naživu. V případě účastníků, kterým byla původně přiřazena léčba s placebem + intenzivní chemoterapií, se o tom, že jsou naživu, vědělo u 95 z 203 (47 %) účastníků. Výzkumní pracovníci došli k závěru, že výsledky mezi skupinami s glasdegibem a placebem jsou podobné, jak ukazuje obrázek 2.

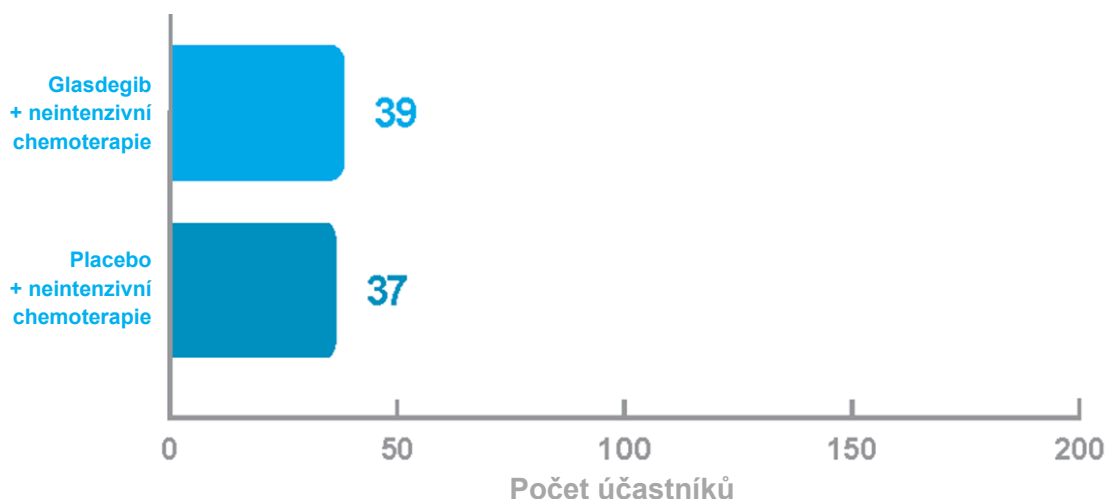
Obrázek 2. Skupina intenzivní léčby:
Počet účastníků, kteří byli na konci studie naživu



Jaké bylo ve skupině neintenzivní léčby celkové přežití u účastníků, kteří dostávali glasdegib, v porovnání s účastníky, kteří dostávali placebo?

Na konci studie se vědělo o 39 ze 163 (24 %) účastníků, kterým byla původně přiřazena léčba s glasdegibem + standardní chemoterapií, že jsou naživu. V případě účastníků, kterým byla původně přiřazena léčba s placebem + standardní chemoterapií, se o tom, že jsou naživu, vědělo u 37 ze 162 (23 %) účastníků. Výzkumní pracovníci došli k závěru, že výsledky mezi skupinami s glasdegibem a placebem jsou podobné, jak ukazuje obrázek 3.

Obrázek 3. Skupina neintenzivní léčby:
Počet účastníků, kteří byli na konci studie naživu



Na základě těchto výsledků se výzkumní pracovníci rozhodli, že výsledky studie jsou pravděpodobně výsledkem náhody. To znamená, že ohledně pomoci účastníkům s neléčeným onemocněním AML, aby žili déle, tato studie neprokázala, že je jedna léčba lepší než druhá. V obou skupinách s glasdegibem i placebem dosáhli účastníci podobné míry přežití.

To neznamená, že těchto výsledků dosáhli všichni účastníci této studie. Toto je souhrn pouze některých hlavních výsledků této studie. Další studie s glasdegibem mohou mít odlišné výsledky.

Jaké zdravotní problémy účastníci pocítovali v průběhu studie?

Výzkumní pracovníci zaznamenali všechny zdravotní problémy, které účastníci v průběhu studie pocítovali. Účastníci mohli pocítovat zdravotní problémy, jejichž příčiny nesouvisely se studií (například byly způsobeny průvodním onemocněním nebo náhodou). Případně mohly být zdravotní problémy způsobeny také hodnocenou léčbou nebo jiným lékem, který účastník užíval. V některých případech je příčina zdravotních problémů neznámá. Porovnáním zdravotních problémů napříč mnoha léčebnými skupinami v mnoha studiích se lékaři snaží porozumět tomu, jaké účinky může mít hodnocený léčivý přípravek na účastníka.

Ve skupině intenzivní léčby 394 z 399 (99 %) účastníků této studie pocítovalo nejméně 1 zdravotní problém. Celkem 41 (10 %) účastníků ukončilo svoji účast ve studii z důvodu zdravotních problémů. Ve skupině neintenzivní léčby 319 z 322 (99 %) účastníků této studie pocítovalo nejméně 1 zdravotní problém. Celkem 108 (34 %) účastníků ukončilo svoji účast ve studii z důvodu zdravotních problémů.

Nejčastější zdravotní problémy – problémy hlášené nejméně 30 % účastníků – jsou popsány níže.

Níže jsou uvedeny pokyny, jak tabulku 1 a tabulku 2 číst. Tyto pokyny je možné použít také pro tabulku 3 a tabulku 4 s výčtem závažných zdravotních problémů.

Pokyny k porozumění tabulce 1 a tabulce 2

- V 1. sloupci tabulky 1 a tabulky 2 jsou uvedeny zdravotní problémy, které byly během studie často hlášeny. Jsou uvedeny všechny zdravotní problémy, které nahlásilo alespoň 30 % účastníků.
- 2. sloupec uvádí, kolik účastníků užívajících glasdegib + intenzivní nebo standardní chemoterapii uvedlo jednotlivé zdravotní problémy. Vedle této hodnoty je uvedeno procento účastníků užívajících glasdegib + intenzivní nebo standardní chemoterapii, kteří nahlásili příslušný

zdravotní problém.

- **3.** sloupec uvádí, kolik účastníků užívajících placebo + intenzivní nebo standardní chemoterapii nahlásilo příslušný zdravotní problém. Vedle této hodnoty je uvedeno procento účastníků užívajících placebo + intenzivní nebo standardní chemoterapii, kteří nahlásili příslušný zdravotní problém.
- Na základě těchto pokynů se dozvíte toto:
 - Ve skupině intenzivní léčby 110 ze 198 (56 %) účastníků užívajících glasdegib + intenzivní chemoterapii hlásilo nevolnost. Celkem 108 z 201 (54 %) účastníků užívajících placebo + intenzivní chemoterapii hlásilo nevolnost.
 - Ve skupině neintenzivní léčby 75 ze 162 (46 %) účastníků užívajících glasdegib + standardní chemoterapii hlásilo nízký počet červených krvinek v krvi. Celkem 73 ze 160 (46 %) účastníků užívajících placebo + standardní chemoterapii hlásilo nízký počet červených krvinek v krvi.

Tabulka 1. Skupina intenzivní léčby: Zdravotní problémy často hlášené účastníky studie

Zdravotní problém	Glasdegib + intenzivní chemoterapie (198 účastníků)	Placebo + intenzivní chemoterapie (201 účastníků)
Nevolnost	110 ze 198 účastníků (56 %)	108 z 201 účastníků (54 %)
Nízký počet neutrofilů, typu bílých krvinek, v krvi + horečka	106 ze 198 účastníků (54 %)	107 z 201 účastníků (53 %)
Nízký počet červených krvinek v krvi	106 ze 198 účastníků (54 %)	101 z 201 účastníků (50 %)
Průjem	98 ze 198 účastníků (49 %)	88 z 201 účastníků (44 %)
Horečka	83 ze 198 účastníků (42 %)	87 z 201 účastníků (43 %)
Nízké hladiny draslíku v krvi	76 ze 198 účastníků (38 %)	84 z 201 účastníků (42 %)
Nízké počty krevních destiček v krvi	80 ze 198 účastníků (40 %)	76 z 201 účastníků (38 %)
Zácpa	71 ze 198 účastníků (36 %)	61 z 201 účastníků (30 %)
Nízké počty bílých krvinek v krvi	65 ze 198 účastníků (33 %)	54 z 201 účastníků (27 %)

Tabulka 2. Skupina neintenzivní léčby: Zdravotní problémy často hlášené účastníky studie

Zdravotní problém	Glasdegib + standardní chemoterapie (162 účastníků)	Placebo + standardní chemoterapie (160 účastníků)
Nízký počet červených krvinek v krvi	75 ze 162 účastníků (46 %)	73 ze 160 účastníků (46 %)
Zácpa	59 ze 162 účastníků (36 %)	52 ze 160 účastníků (33 %)
Nevolnost	58 ze 162 účastníků (36 %)	44 ze 160 účastníků (28 %)
Zápál plic	43 ze 162 účastníků (27 %)	48 ze 160 účastníků (30 %)
Horečka	48 ze 162 účastníků (30 %)	42 ze 160 účastníků (26 %)

Měli účastníci studie nějaké závažné zdravotní problémy?

Zdravotní problém je považován za „závažný“, pokud znamená ohrožení života, vyžaduje hospitalizaci nebo způsobuje trvalé problémy.

Ve skupině intenzivní léčby mělo závažný zdravotní problém 135 účastníků (34 % nebo 135 ze 399 účastníků).

- Z účastníků užívajících glasdegib + intenzivní chemoterapii jich mělo závažný zdravotní problém 86 ze 198 (43 %).
 - Z nich mělo 41 ze 198 (21 %) závažný zdravotní problém, který mohl souviset s léčbou.
- Z účastníků užívajících placebo + intenzivní chemoterapii jich mělo závažný zdravotní problém 92 z 201 (46 %).
 - Z nich mělo 43 z 201 (21 %) závažný zdravotní problém, který mohl souviset s léčbou.

V tabulce 3 jsou uvedeny všechny závažné zdravotní problémy, které nahlásilo alespoň 5 % účastníků ve skupině intenzivní léčby.

Tabulka 3. Skupina intenzivní léčby: Často hlášené závažné zdravotní problémy

Závažný zdravotní problém	Glasdegib + intenzivní chemoterapie (198 účastníků)	Placebo + intenzivní chemoterapie (201 účastníků)
Nízký počet neutrofilů, typu bílých krvinek, v krvi + horečka	18 ze 198 účastníků (9 %)	17 z 201 účastníků (8 %)
Otrava krve (sepsy)	15 ze 198 účastníků (8 %)	13 z 201 účastníků (6 %)
Zápal plic	15 ze 198 účastníků (8 %)	11 z 201 účastníků (5 %)
Abnormální test funkce srdce	13 ze 198 účastníků (7 %)	8 z 201 účastníků (4 %)

Ve skupině neintenzivní léčby mělo závažný zdravotní problém 241 účastníků (75 % neboli 241 ze 322 účastníků).

- Z účastníků užívajících glasdegib + standardní chemoterapii jich mělo závažný zdravotní problém 117 ze 162 (72 %).
 - Z nich mělo 45 ze 162 (28 %) závažný zdravotní problém, který mohl souviset s léčbou.
- Z účastníků užívajících placebo + standardní chemoterapii jich mělo závažný zdravotní problém 124 ze 160 (78 %).
 - Z nich mělo 37 ze 160 (23 %) závažný zdravotní problém, který mohl souviset s léčbou.

V tabulce 4 jsou uvedeny všechny závažné zdravotní problémy, které nahlásilo alespoň 5 % účastníků ve skupině neintenzivní léčby.

Tabulka 4. Skupina neintenzivní léčby: Závažné zdravotní problémy často hlášené účastníky studie

Závažný zdravotní problém	Glasdegib + standardní chemoterapie (162 účastníků)	Placebo + standardní chemoterapie (160 účastníků)
Zápal plic	29 ze 162 účastníků (18 %)	36 ze 160 účastníků (23 %)
Nízký počet neutrofilů, typu bílých krvinek, v krvi + horečka	24 ze 162 účastníků (15 %)	20 ze 160 účastníků (13 %)
Zhoršení akutní myeloidní leukémie (AML)	14 ze 162 účastníků (9 %)	22 ze 160 účastníků (14 %)
Otrava krve (seps)	14 ze 162 účastníků (9 %)	10 ze 160 účastníků (6 %)
Infekce močových cest	9 ze 162 účastníků (6 %)	4 ze 160 účastníků (3 %)
Horečka	11 ze 162 účastníků (7 %)	11 ze 160 účastníků (7 %)

Ve skupině intenzivní léčby v průběhu studie zemřelo 90 (45 %) účastníků, kteří užívali glasdegib + intenzivní chemoterapii. Dále zemřelo 88 (43 %) účastníků, kteří užívali placebo + intenzivní chemoterapii. Nejčastější příčinou úmrtí bylo zhoršení onemocnění AML. Toto zhoršení hlásilo 52 (26 %) účastníků užívajících glasdegib + intenzivní chemoterapii a 49 (24 %) účastníků užívajících placebo + intenzivní chemoterapii.

Ve skupině neintenzivní léčby v průběhu studie zemřelo 117 (72 %) účastníků, kteří užívali glasdegib + standardní chemoterapii. Dále zemřelo 113 (70 %) účastníků, kteří užívali placebo + standardní chemoterapii. Nejčastější příčinou úmrtí bylo zhoršení onemocnění AML. Toto zhoršení hlásilo 69 (42 %) účastníků užívajících glasdegib + standardní chemoterapii a 68 (42 %) účastníků užívajících placebo + standardní chemoterapii.

Kde se mohu o této studii dozvědět více?

Pokud máte dotazy ohledně výsledků studie, promluvte si s lékařem nebo pracovníky pracoviště provádějícího studii.

Podrobnější informace o protokolu studie naleznete na adrese:

Celá vědecká zpráva této studie je k dispozici online na adrese:

www.clinicaltrials.gov

Použijte identifikační kód studie

NCT03416179

www.clinicaltrialsregister.eu

Použijte identifikační kód studie

2017-002822-19.

[www.pfizer.com/research/
research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Použijte číslo protokolu

B1371019.

Pamatujte na to, že výzkumní pracovníci musí zohlednit výsledky mnoha studií, aby zjistili, které léčivé přípravky mohou u pacientů účinkovat a jsou bezpečné.

**Ještě jednou Vám chceme poděkovat za
Vaši dobrovolnou účast.**

**Naším cílem je zkoumat a hledat ty nejlepší
způsoby, jak pomoci pacientům, a Vaše
pomoc je neocenitelná!**