

Riassunto dei risultati dello studio clinico

SKIPPER: studio per valutare l'uso di C.E.R.A. somministrato tramite iniezione sottocutanea (al di sotto la pelle) per il trattamento di bambini e giovani con anemia associata a malattia renale cronica

Per il titolo completo dello studio si rimanda alla fine del riassunto.

Informazioni sul riassunto

Il presente riassunto dei risultati di una sperimentazione clinica (denominata "studio" in questo documento), nota come SKIPPER, è stato redatto per:

- i partecipanti allo studio e
- la popolazione.

Il riassunto si basa su informazioni note al momento della sua stesura.

Lo studio è iniziato ad agosto 2018 e si è concluso a luglio 2021. Il riassunto è stato redatto dopo la fine della sperimentazione.

Nessuno studio è in grado da solo di fornire informazioni su tutti i rischi e i benefici di un determinato farmaco. Per ottenere tutte le informazioni necessarie servono molte persone partecipanti in diversi studi. I risultati di questa sperimentazione potrebbero essere diversi da quelli di altri studi condotti con lo stesso medicinale.

- Pertanto, eventuali decisioni non devono basarsi unicamente sul presente riassunto; rivolgetevi sempre al medico prima di prendere qualsiasi decisione in merito al vostro trattamento.

Indice del riassunto

1. Informazioni generali sullo studio
2. Chi ha partecipato allo studio?
3. Cos'è accaduto durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti indesiderati osservati nello studio?
6. In che modo lo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono previsti altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Glossario

- C.E.R.A. s.c.: attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina somministrato tramite iniezione sottocutanea
- CKD: malattia renale cronica
- ESA: agente stimolante l'eritropoiesi

Un ringraziamento ai pazienti che hanno partecipato allo studio

I partecipanti hanno aiutato i ricercatori a rispondere a interrogativi importanti sull'"anemia" (una condizione caratterizzata da un numero di globuli rossi inferiore alla

norma) associata a malattia renale cronica e sul farmaco oggetto di studio, l'“attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina” (C.E.R.A.) somministrato tramite iniezione sottocutanea (chiamato, ai fini di questo documento, C.E.R.A. s.c.).

Speriamo che questo riassunto vi aiuti a comprendere i risultati dello studio. In caso di domande sui risultati, vi invitiamo a rivolgervi al medico dello studio.

1. Informazioni generali sullo studio

Perché è stato condotto questo studio?

La malattia renale cronica (o “CKD”) è un problema a lungo termine per cui i reni non funzionano bene quanto dovrebbero. Può peggiorare con il passare del tempo e a un certo punto i reni potrebbero smettere del tutto di funzionare. Quando i reni non espletano più la propria funzione, i trattamenti possono includere:

- Dialisi: utilizzo di un macchinario che svolge le normali funzioni dei reni.
- Trapianto di rene: intervento chirurgico che consente di sostituire il rene non funzionante con un rene sano.

L'anemia può svilupparsi a seguito della CKD. Può essere causata dal rene danneggiato che non riesce a produrre una quantità sufficiente di una proteina chiamata eritropoietina, necessaria per creare i globuli rossi, una componente del sangue. L'anemia è associata a scarsa qualità della vita (il livello di salute, comfort e capacità di prendere parte o godersi gli eventi della vita). L'anemia grave può comportare una maggiore probabilità di sviluppare problemi cardiaci, in quanto il cuore non riceve ossigeno a sufficienza e deve anche compiere uno sforzo maggiore per pompare il sangue in tutto il corpo.

Ai pazienti con anemia associata a CKD viene spesso somministrato un tipo di farmaco chiamato “agente stimolante l'eritropoiesi” (o “ESA”), che agisce in modo simile all'eritropoietina.

I ricercatori hanno dimostrato in molti studi che gli ESA, tra cui “darbepoietina alfa”, “darbepoietina alfa/beta” e C.E.R.A., sono efficaci nel trattamento dell'anemia associata a CKD. C.E.R.A. può essere somministrato meno spesso di altri ESA e richiedere pertanto meno iniezioni. È stato testato sugli adulti in numerosi studi clinici ed è usato dal 2017 per il trattamento di diversi adulti con anemia associata a CKD. Sono stati tuttavia condotti meno studi con C.E.R.A. su bambini e giovani.

Da un precedente studio clinico noto come studio “DOLPHIN” è emerso che bambini e giovani (di età compresa tra 6 e 17 anni) con anemia associata a CKD sottoposti a emodialisi sono potuti passare in sicurezza dal trattamento con darbepoietina alfa o epoetina alfa/beta “e.v.” (e.v. - somministrata tramite iniezione endovenosa, ossia in vena) a C.E.R.A. e.v.

C.E.R.A. e.v. somministrato una volta ogni 4 settimane è risultato tanto efficace nel trattamento dell'anemia quanto darbepoietina alfa o epoetina alfa/beta e.v. somministrata più di frequente. La quantità (dose) di C.E.R.A. e.v. somministrato una volta ogni 4 settimane è stata calcolata in base alla dose di darbepoietina alfa e.v. o epoetina alfa/beta e.v. somministrata prima di iniziare lo studio.

Nello studio SKIPPER, i ricercatori desideravano stabilire quale fosse la dose iniziale ideale di C.E.R.A. s.c. per il trattamento dell'anemia in bambini e giovani (di età compresa tra 3 mesi e 17 anni) con CKD.

Qual era il farmaco in studio?

Lo studio era incentrato su un farmaco chiamato C.E.R.A., somministrato tramite iniezione sottocutanea (C.E.R.A. s.c.).

- C.E.R.A. tratta l'anemia agendo in modo simile all'eritropoietina. Aderisce alle cellule presenti nel midollo osseo ordinando loro di produrre i globuli rossi.
- C.E.R.A. potrebbe pertanto aiutare i pazienti con anemia a ottenere un livello di globuli rossi nella norma.
 - In questo studio, ai pazienti è stato somministrato C.E.R.A. s.c. ogni 4 settimane da un medico o un'infermiere/a.

Qual era l'obiettivo dei ricercatori?

- I ricercatori hanno condotto questo studio per stabilire quale fosse la dose iniziale ideale di C.E.R.A. s.c. per il trattamento dell'anemia in bambini e giovani con CKD (in dialisi o non ancora in dialisi) al momento del passaggio dal precedente trattamento con ESA.
- I ricercatori hanno valutato l'efficacia di C.E.R.A. s.c. misurando la quantità media di emoglobina (una sostanza presente nei globuli rossi) nel sangue per determinare se rimanesse a un livello stabile dopo il passaggio a C.E.R.A. s.c. (vedere paragrafo 4 "Quali sono stati i risultati dello studio?").
- I ricercatori intendevano inoltre stabilire la sicurezza di C.E.R.A. s.c. verificando quanti pazienti manifestassero effetti indesiderati (collaterali) e valutando la gravità di questi effetti (vedere paragrafo 5 "Quali sono stati gli effetti indesiderati?").

Il principale interrogativo a cui i ricercatori desideravano dare una risposta era il seguente:

1. C.E.R.A. s.c. (somministrato una volta ogni 4 settimane) ha consentito di mantenere la quantità di emoglobina a livelli stabili in bambini e giovani che hanno effettuato il passaggio dal precedente trattamento con ESA?

Di seguito si riportano altri interrogativi a cui i ricercatori desideravano dare una risposta:

2. Quanti bambini e giovani hanno registrato livelli di emoglobina all'interno o al di fuori dell'intervallo di riferimento e quanti hanno registrato livelli di emoglobina simili ai rispettivi livelli all'inizio dello studio?
3. La dose di C.E.R.A. s.c. somministrata a bambini e giovani è cambiata con il passare del tempo?
4. Le iniezioni di C.E.R.A. s.c. sono state più dolorose delle iniezioni di darbepoietina alfa s.c. o epoetina alfa/beta s.c.?

Di che genere di studio si è trattato?

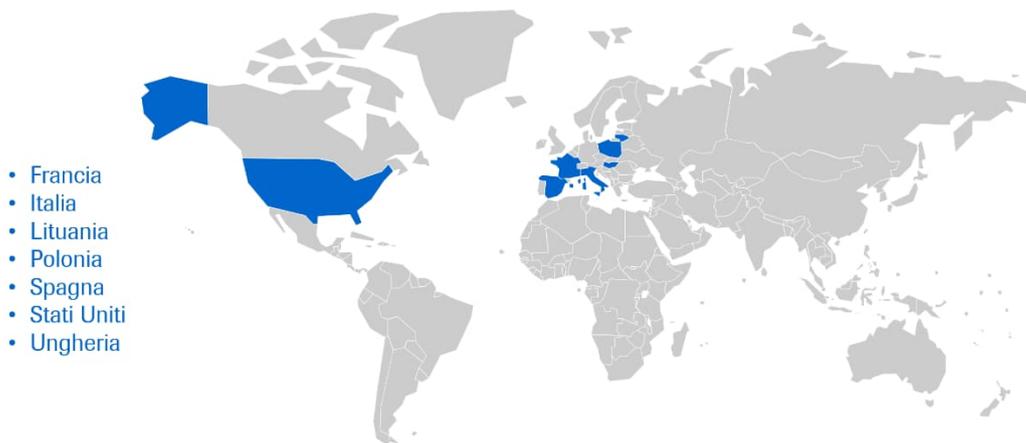
Bambini e giovani (di età compresa tra 3 mesi e 17 anni) hanno ricevuto C.E.R.A. s.c. una volta ogni 4 settimane dopo il passaggio dal precedente trattamento con darbepoetina alfa s.c. o epoetina alfa/beta s.c.

Lo studio era "in aperto" e "a braccio singolo", ossia tutti i bambini e i giovani partecipanti allo studio sono stati trattati con C.E.R.A. s.c. ed erano a conoscenza del farmaco somministrato.

Quando e dove è stato condotto lo studio?

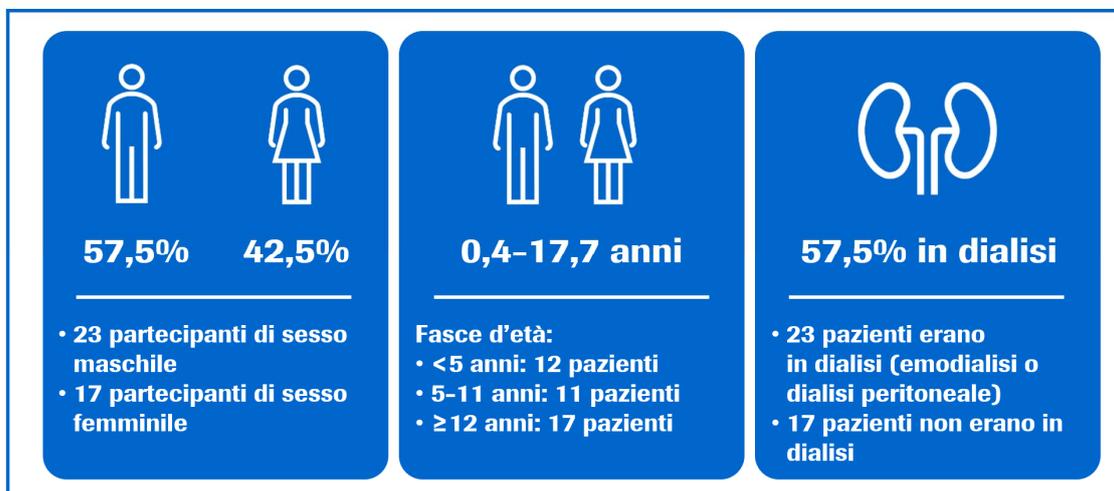
Lo studio è iniziato ad agosto 2018 e si è concluso a luglio 2021. Il riassunto è stato redatto dopo la fine della sperimentazione.

Lo studio è stato condotto presso 20 centri sperimentali in sette paesi. La mappa che segue mostra i paesi in cui si è svolto lo studio.



2. Chi ha partecipato allo studio?

Hanno partecipato allo studio 40 bambini e giovani (di età compresa tra 3 mesi e 17 anni) con anemia associata a CKD. I pazienti potevano essere in dialisi o non ancora in dialisi. Di seguito si riportano maggiori informazioni sui partecipanti:



I pazienti potevano partecipare allo studio:

- Se avevano un'età compresa tra 3 mesi e 17 anni
- Se erano affetti da anemia dovuta a CKD, erano in trattamento con un ESA e presentavano emoglobina (Hb) stabile
- Se presentavano una quantità iniziale di emoglobina compresa tra 10 e 12 g/dL*
- Se erano regolarmente in trattamento con quantità stabili di darbepoetina alfa s.c. o epoetina alfa/beta s.c.
- Se erano sottoposti a dialisi efficace (per i pazienti in dialisi)

I pazienti NON potevano partecipare allo studio:

- Se presentavano sanguinamento visibile nell'apparato digerente
- Se presentavano pressione del sangue elevata non trattata
- Se erano stati sottoposti a un trapianto di rene e avevano ricevuto farmaci che riducono le risposte del sistema immunitario, ma peggiorano anche l'anemia
- Se erano stati sottoposti a una trasfusione di globuli rossi entro 8 settimane dallo screening dello studio
- Se presentavano condizioni con effetto sui globuli rossi o sull'emoglobina diverse dall'anemia associata a CKD

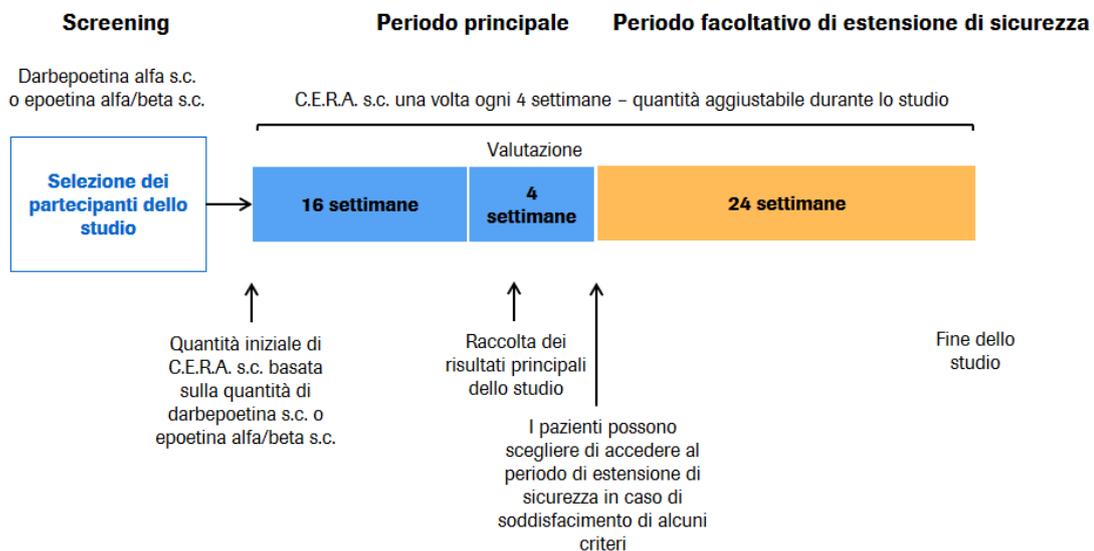
* g/dL = grammi per decilitro (un decimo di litro).

3. Cos'è accaduto durante lo studio?

Durante lo studio, bambini e giovani hanno ricevuto C.E.R.A. s.c. una volta ogni 4 settimane. La dose iniziale di C.E.R.A. s.c. di ogni paziente è stata calcolata in base alla dose di darbepoetina alfa o epoetina alfa/beta somministrata prima di iniziare lo studio.

Tutti i partecipanti dello studio sono stati trattati con C.E.R.A. s.c. La dose del farmaco in studio somministrata poteva essere modificata durante la sperimentazione in base alla quantità di emoglobina presente nel sangue.

Di seguito sono riportate maggiori informazioni su cosa è accaduto durante lo studio. Questo riassunto copre i risultati del periodo principale (ossia la parte principale dello studio comprendente tutti i partecipanti). I pazienti che hanno registrato quantità stabili di emoglobina hanno avuto la possibilità di partecipare al periodo facoltativo di estensione di sicurezza. I risultati del periodo di estensione di sicurezza sono stati simili a quelli del periodo principale.

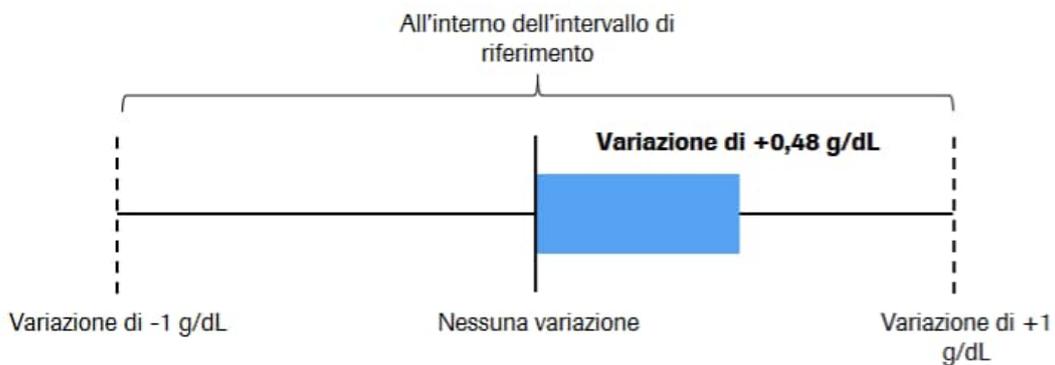


Lo studio si è concluso a luglio 2021; il riassunto è stato redatto circa un anno dopo la fine della sperimentazione.

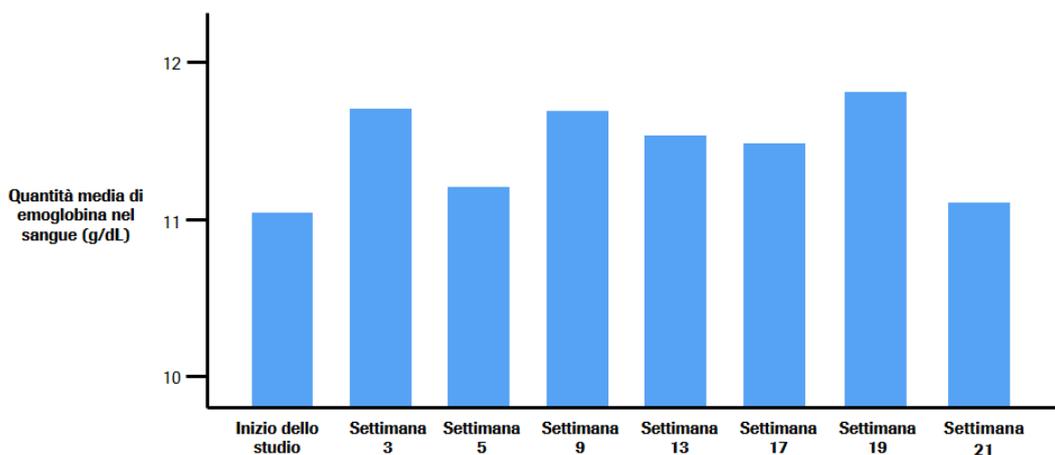
4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Domanda 1: C.E.R.A. s.c. (somministrato una volta ogni 4 settimane) ha consentito di mantenere la quantità di emoglobina a livelli stabili in bambini e giovani che hanno effettuato il passaggio dal precedente trattamento con ESA?

I ricercatori hanno esaminato la variazione della quantità di emoglobina nel sangue tra l'inizio dello studio e il periodo di valutazione, misurando la variazione in ogni partecipante dello studio e poi calcolando la media. Come mostrato sotto, la variazione media della quantità di emoglobina è stata di +0,48 g/dL, ossia rientrante nell'intervallo di riferimento compreso tra -1 e +1 g/dL.



Inoltre, come illustrato di seguito, la quantità media di emoglobina nel sangue è risultata stabile nel tempo e si è mantenuta nell'intervallo di riferimento di 10-12 g/dL.



Domanda 2: Quanti bambini e giovani hanno registrato livelli di emoglobina all'interno o al di fuori dell'intervallo di riferimento e quanti hanno registrato livelli di emoglobina simili ai rispettivi livelli all'inizio dello studio?

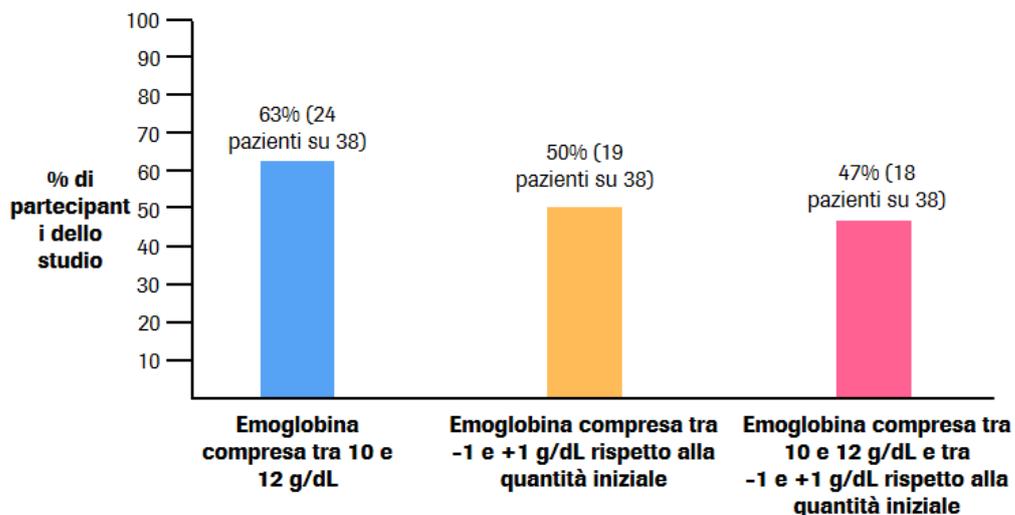
I ricercatori desideravano stabilire il numero di pazienti:

- che registravano una quantità media di emoglobina rientrante nell'intervallo di riferimento di 10-12 g/dL;
- che registravano una quantità media di emoglobina compresa tra -1 e +1 g/dL rispetto alla quantità iniziale;
- che soddisfacevano entrambi questi criteri di riferimento.

Trentotto bambini e giovani su 40 hanno completato il periodo principale dello studio. Dei due pazienti che non l'hanno completato, uno è stato sottoposto a un trapianto di rene, mentre l'altro ha assunto un farmaco non ammesso in base ai requisiti dello studio.

Dei 38 bambini e giovani che hanno completato il periodo principale:

- il 63% ha registrato una quantità media di emoglobina rientrante nell'intervallo di riferimento di 10-12 g/dL;
- il 50% ha registrato una quantità media di emoglobina compresa tra -1 e +1 g/dL rispetto alla quantità iniziale;
- il 47% ha soddisfatto entrambi questi criteri di riferimento, come mostrato di seguito.

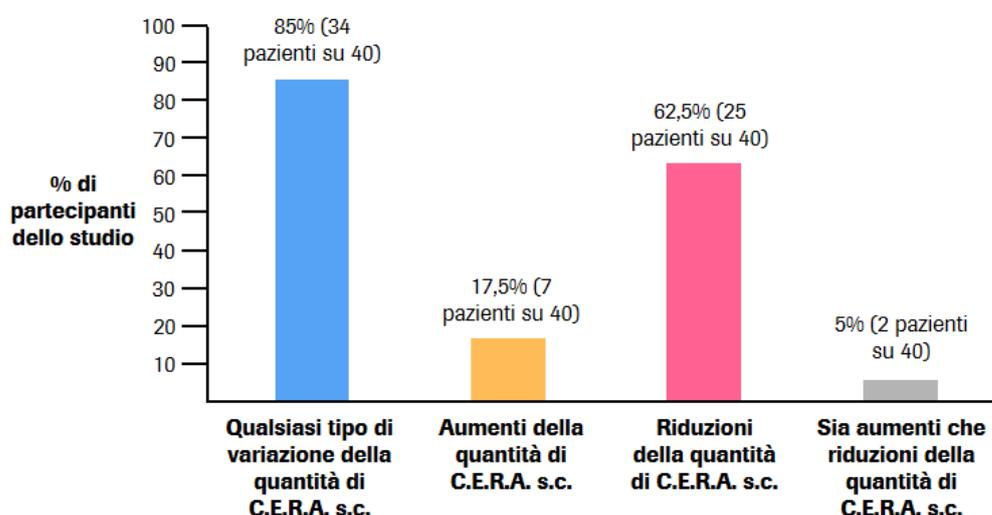


Domanda 3: La dose di C.E.R.A. s.c. somministrata a bambini e giovani è cambiata con il passare del tempo?

I ricercatori desideravano stabilire se venissero apportate modifiche alla dose di C.E.R.A. s.c. somministrata ai pazienti nel corso del tempo. Queste modifiche sono state apportate in caso di aumento o riduzione della quantità di emoglobina dei pazienti, con l'obiettivo di mantenere il livello di emoglobina nel sangue il più stabile possibile.

Dalla Settimana 1 alla Settimana 17 dello studio, la dose media di C.E.R.A. s.c. somministrata ai pazienti si è ridotta da 75 µg a 50 µg (1 µg = un milionesimo di grammo). La maggior parte (85%) dei partecipanti dello studio ha necessitato di

modifiche della dose di C.E.R.A. s.c. ricevuta. Di questi, come mostrato di seguito, la maggioranza (62,5%) ha richiesto dosi inferiori di C.E.R.A. s.c.



Domanda 4: Le iniezioni di C.E.R.A. s.c. sono state più dolorose delle iniezioni di darbepoetina alfa s.c. o epoetina alfa/beta s.c.?

I ricercatori desideravano stabilire se le iniezioni di C.E.R.A. s.c. fossero più dolorose di quelle degli ESA precedenti.

Bambini e giovani partecipanti allo studio, così come genitori e infermieri che hanno somministrato le iniezioni, hanno assegnato un punteggio alla dolorosità delle iniezioni di C.E.R.A. s.c. Questi punteggi sono stati confrontati con quelli assegnati alle iniezioni degli ESA precedenti.

In media, le iniezioni di C.E.R.A. s.c. sono state ritenute meno dolorose rispetto a quelle degli ESA precedenti sia da bambini e giovani partecipanti allo studio sia da genitori e infermieri.

5. Quali sono stati gli effetti indesiderati osservati nello studio?

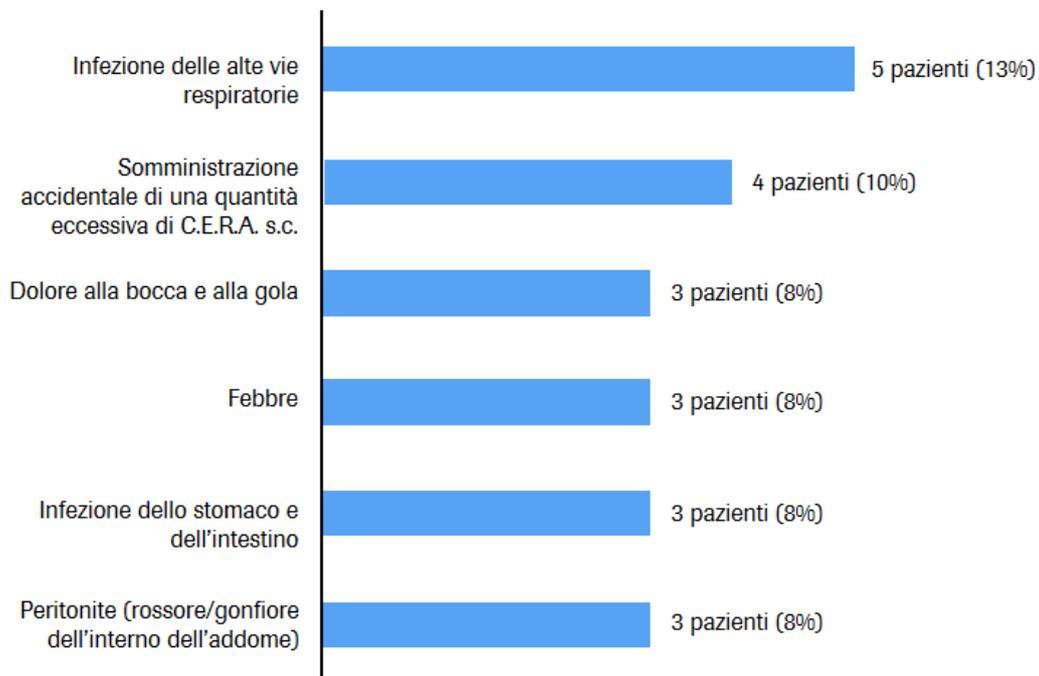
Gli effetti indesiderati sono problemi medici (per esempio capogiri) che si verificano durante lo studio. Non tutti i partecipanti dello studio hanno manifestato tutti gli effetti indesiderati.

Nella sperimentazione non sono stati riscontrati effetti indesiderati nuovi o imprevisti rispetto agli studi clinici precedenti su C.E.R.A. in adulti o pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Due pazienti (5%) hanno manifestato effetti indesiderati che dai medici sono stati ritenuti correlati a C.E.R.A. s.c. Un paziente ha manifestato due effetti indesiderati: dolore in corrispondenza del punto in cui è stato somministrato il farmaco e formazione di un piccolo livido (causato dalla fuoriuscita di sangue da un vaso sanguigno danneggiato). L'altro paziente ha manifestato un effetto indesiderato: dolore in corrispondenza del punto in cui è stata somministrata l'iniezione.

Non sono stati osservati effetti indesiderati correlati a C.E.R.A. s.c. ritenuti "gravi" (potenzialmente letali, necessitanti di cure ospedaliere o comportanti problemi persistenti).

La maggior parte (80%) dei pazienti ha manifestato almeno un effetto indesiderato durante lo studio (perlopiù ritenuti non correlati a C.E.R.A. s.c. secondo il medico dello studio). Di seguito si riportano i sei più comuni di questi effetti indesiderati.



Non è deceduto nessuno durante lo studio e non sono stati osservati effetti indesiderati correlati a C.E.R.A. s.c. che hanno comportato l'interruzione del trattamento con C.E.R.A. s.c. o una modifica della dose di C.E.R.A. s.c. ricevuta.

Altri effetti indesiderati

Per informazioni su altri effetti indesiderati (non riportati nel precedente paragrafo), consultate i siti web indicati alla fine del riassunto (vedere paragrafo 8).

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

Le informazioni presentate in questo documento sono tratte da un unico studio condotto su 40 bambini e giovani con anemia associata a CKD in dialisi o non ancora in dialisi. La dose di C.E.R.A. s.c. somministrata ai pazienti è stata calcolata in base alla dose di darbepoetina alfa s.c. o epoetina alfa/beta s.c. ricevuta in precedenza.

Lo studio ha dimostrato che le dosi di C.E.R.A. s.c. utilizzate hanno consentito di gestire l'anemia e di mantenere la quantità di emoglobina nel sangue stabile e all'interno dell'intervallo di riferimento. La dose di C.E.R.A. s.c. somministrata ai pazienti poteva essere aggiustata durante lo studio in base alla quantità di emoglobina misurata nel sangue. Il farmaco in studio ha causato pochi effetti indesiderati.

Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a stabilire che C.E.R.A. s.c. è efficace nel trattamento dell'anemia in bambini e giovani che effettuano il passaggio dai farmaci ESA precedenti.

7. Sono previsti altri studi?

Al momento della stesura di questo riassunto non sono previsti altri studi su C.E.R.A. s.c.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni sullo studio, consultate i siti web indicati di seguito:

<https://peripazienti.roche.it/it/trials/kidney-disorder/ckd/ascertain-the-optimal-starting-dose-of-mircera-given-subcutaneous.html>

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552393>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004779-39/results>

Chi posso contattare in caso di domande sullo studio?

In caso di altre domande dopo la lettura del riassunto:

- Visitate la piattaforma ForPatients e compilate il modulo di contatto - <https://peripazienti.roche.it/it/trials/kidney-disorder/ckd/ascertain-the-optimal-starting-dose-of-mircera-given-subcutaneous.html>
- Contattate un rappresentante della sede locale di Roche.

Se avete partecipato allo studio e avete delle domande sui risultati:

- Rivolgetevi al medico o al personale dello studio presso l'ospedale o la clinica in cui è stata condotta la sperimentazione.

In caso di domande sul vostro trattamento:

- Rivolgetevi al vostro medico curante.

Chi ha organizzato e finanziato lo studio?

Lo studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede a Basilea, in Svizzera.

Titolo completo dello studio e altre informazioni identificative

Il titolo completo dello studio è: "Studio multicentrico, in aperto e a braccio singolo volto a stabilire la dose iniziale ottimale di MIRCERA® somministrato per via sottocutanea per il trattamento di mantenimento dell'anemia in pazienti pediatriche affette da malattia renale cronica in dialisi o non ancora in dialisi".

Lo studio è noto come "SKIPPER".

- Il numero di protocollo dello studio è: NH19708.
- Il codice identificativo ClinicalTrials.gov dello studio è: NCT03552393.
- Il numero EudraCT dello studio è: 2016-004779-39.