

Výsledky klinické studie

Tento souhrn přináší výsledky pouze jedné 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: PF-07081532 (lotiglipron)

Číslo protokolu: C3991004

Data konání studie: 27. října 2022 až 22. září 2023

Název této studie: Klinické hodnocení zkoumající hodnocený léčivý přípravek (PF-07081532) a přípravek Rybelsus® u osob s diabetem 2. typu a samostatně podávaný přípravek PF-07081532 u osob s obezitou

[Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2 s paralelními skupinami zjišťující rozsah dávek a dávku k hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku PF-07081532 a otevřeně podávaného perorálního semaglutidu u dospělých s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaným metforminem a přípravku PF-07081532 podávaného samostatně v porovnání s odpovídajícím

placebem u dospělých s obezitou, ale bez
diabetu 2. typu]

Datum této zprávy: 1. dubna 2024

– Děkujeme Vám. –

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

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

Proč byla tato studie uskutečněna?

Co je diabetes 2. typu a obezita?

Diabetes 2. typu je častá forma diabetu. Časem může způsobit, že hladina cukru v krvi bude vyšší, než je normální. To může poškodit zdraví osoby s diabetem 2. typu.

Inzulín je hormon neboli chemický přenašeč, který řídí množství cukru v krvi po jídle. Osoba s diabetem 2. typu buď nevyrábí dostatek inzulínu, nebo její tělo neumí řádně využít inzulín, který vyrábí. Někáký cukr v krvi potřebuje každý člověk, protože tělo ho používá na energii. Pokud má člověk diabetes 2. typu a má v krvi příliš mnoho cukru, může mu to způsobit hodně různých zdravotních problémů včetně mrtvice, a dokonce to může vést ke smrti.

Některým lidem s diabetem 2. typu se daří regulovat množství cukru v krvi pomocí diety, ale jiní potřebují lék, který jim s tím pomůže.

Obezita je zdravotní problém. Jde o to, že má člověk příliš mnoho tělesného tuku, což mu poškozuje zdraví. Obezita může zvyšovat riziko rozvoje diabetu 2. typu.

Co je lotiglipron?

Lotiglipron je známý také jako PF-07081532. Je to zkoumaný léčivý přípravek, což znamená, že není schválen k použití mimo výzkumné studie. Užívá se ústy.

Lotiglipron je typ léčivého přípravku známý jako „agonista receptoru glukagonu podobného peptidu 1“. Léčivé přípravky tohoto typu mohou pomáhat:

- udržovat zdravou hladinu krevního cukru zvyšováním množství inzulínu uvolňovaného do krve,
- zpomalovat trávení potravy a mohou zvyšovat pocit plnosti po jídle. Tím se může snížit množství přijímané potravy.

Výzkumní pracovníci se domnívali, že lotiglipron může pomoci snižovat hladinu cukru v krvi a snižovat tělesnou hmotnost, pokud se užívá za současného dodržování diety a cvičení. Zadavatel se však rozhodl, že na základě bezpečnostních obav a toho, jak lotiglipron působil v těle, jak bylo pozorováno u účastníků v této studii a ve 2 dalších studiích (C3991040 a C3991047) s lotiglipronem, ukončí tuto studii i vývoj lotiglipronu.

Co bylo účelem této studie?

Hlavním účelem této studie bylo zjistit, zda by různé dávky lotiglipronu mohly:

- **snižovat hladinu cukru v krvi** u účastníků, kteří mají diabetes 2. typu špatně kontrolovaný metforminem (skupina 1),

Metformin je léčivý přípravek schválený k napomáhání kontrole hladiny cukru v krvi.

- **snižovat tělesnou hmotnost** u účastníků, kteří mají obezitu bez diabetu 2. typu a současně dodržují dietu a cvičí (skupina 2).

Výzkumní pracovníci chtěli zjistit toto:

- Měli účastníci s diabetem 2. typu po 32 týdnech užívání lotiglipronu nižší hladinu cukru v krvi?
- Zhubli účastníci s obezitou po 32 týdnech užívání lotiglipronu?
- Jaké zdravotní problémy účastníci pociťovali v průběhu studie?

Co se v průběhu studie odehrávalo?

Jak byla studie provedena?

Lotiglipron byl testován ve 2 skupinách účastníků studie s cílem zjistit, zda by mohl pomoci účastníkům s diabetem 2. typu (skupina 1) nebo s obezitou (skupina 2). Některým účastníkům s diabetem 2. typu byl pro porovnání podáván semaglutid ve formě tablet užívaných ústy (**Rybelsus[®]**).

Rybelsus[®] je léčivý přípravek schválený k léčbě diabetu 2. typu.

Předtím, než jim byla přiřazena hodnocená léčba, užívali všichni účastníci po dobu 2 týdnů během „zaváděcího“ období placebo. Během tohoto období výzkumní pracovníci sledovali, zda účastníci užívají placebo řádně podle pokynů.

Placebo neobsahuje žádnou léčivou látku. Placebo pro tuto studii vypadalo stejně jako lotiglipron.

Účastníci v obou skupinách byli zařazeni k hodnocené léčbě, kterou užívali 1krát denně ráno.

Skupina 1:

Účastníci s **diabetem 2. typu** byli náhodně zařazeni k užívání 1 ze 7 hodnocených léčeb:

- **lotiglipron** v 1 z 5 úrovní dávky s konečnou dávkou („udržovací dávkou“) v rozmezí od 20 do 260 miligramů (mg),
- **placebo**, nebo
- **Rybelsus[®]** 14 mg.

Skupina 2:

Účastníci s **obezitou** byli náhodně zařazeni k užívání 1 ze 6 hodnocených léčeb:

- **lotiglipron** v 1 z 5 úrovní dávky s udržovací dávkou v rozmezí od 80 do 260 miligramů (mg), nebo
- **placebo**.

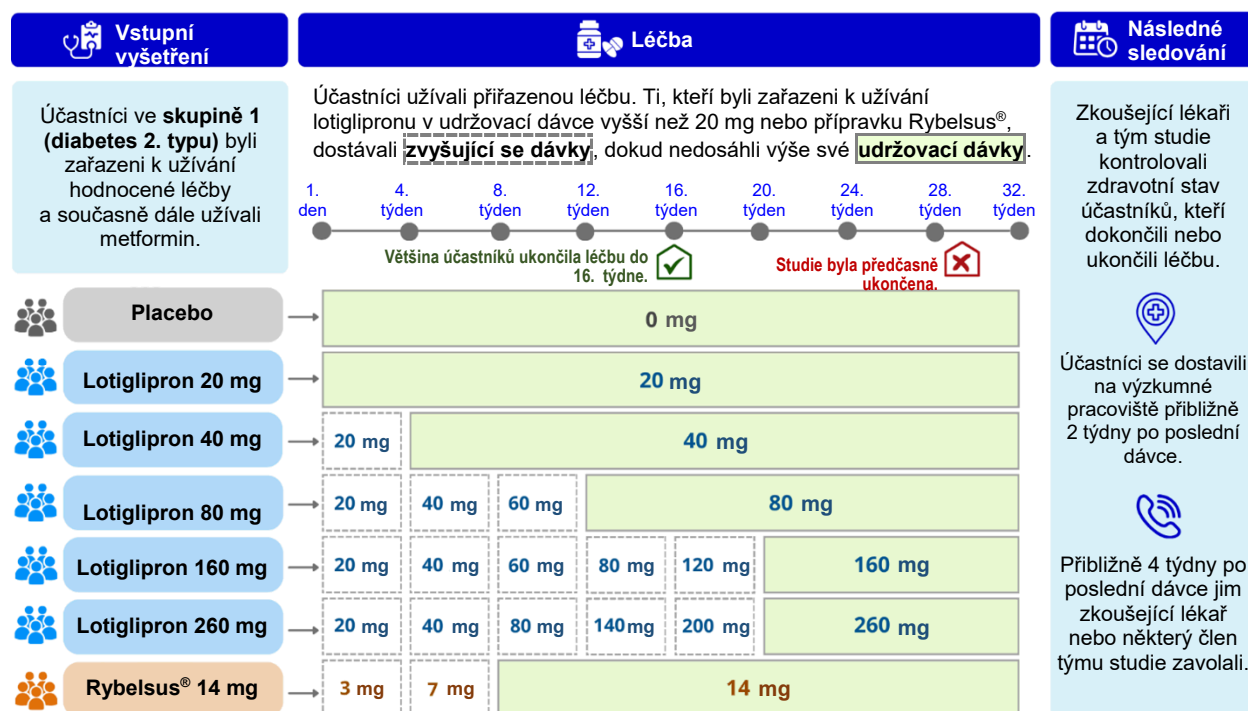
Většina účastníků měla užívat hodnocenou léčbu po dobu 32 týdnů. První skupina účastníků, kteří byli zařazeni, měla hodnocenou léčbu užívat po dobu přibližně 44 týdnů. Jak je uvedeno na obrázcích 1 a 2 níže:

- Účastníci ve skupině 1 (obrázek 1), kteří byli zařazeni k užívání lotiglipronu 20 mg jakožto udržovací dávky, užívali tuto dávku po celé období léčby.
- Pro ty, kdo byli zařazeni k užívání lotiglipronu v udržovací dávce vyšší než 20 mg ve skupinách 1 a 2 (obrázky 1 a 2), bylo 20 mg počáteční dávkou, kterou užívali po dobu prvních 4 týdnů. Dávka byla zvyšována každé 4 týdny, dokud účastníci nedosáhli výše své přiřazené udržovací dávky, kterou užívali po zbytek období léčby.
- Ti, kdo byli zařazeni k užívání přípravku Rybelsus[®] ve skupině 1 (obrázek 1), měli po dobu prvních 4 týdnů počáteční dávku 3 mg.

Na další 4 týdny byla dávka zvýšena na 7 mg. Poté užívali účastníci udržovací dávku 14 mg.

Obrázek 1 níže uvádí, co se dělo s účastníky ze skupiny 1 v této studii.

Obrázek 1. Jak byla studie naplánována pro skupinu 1?



Skupina 1 (diabetes 2. typu) – Když studie skončila:

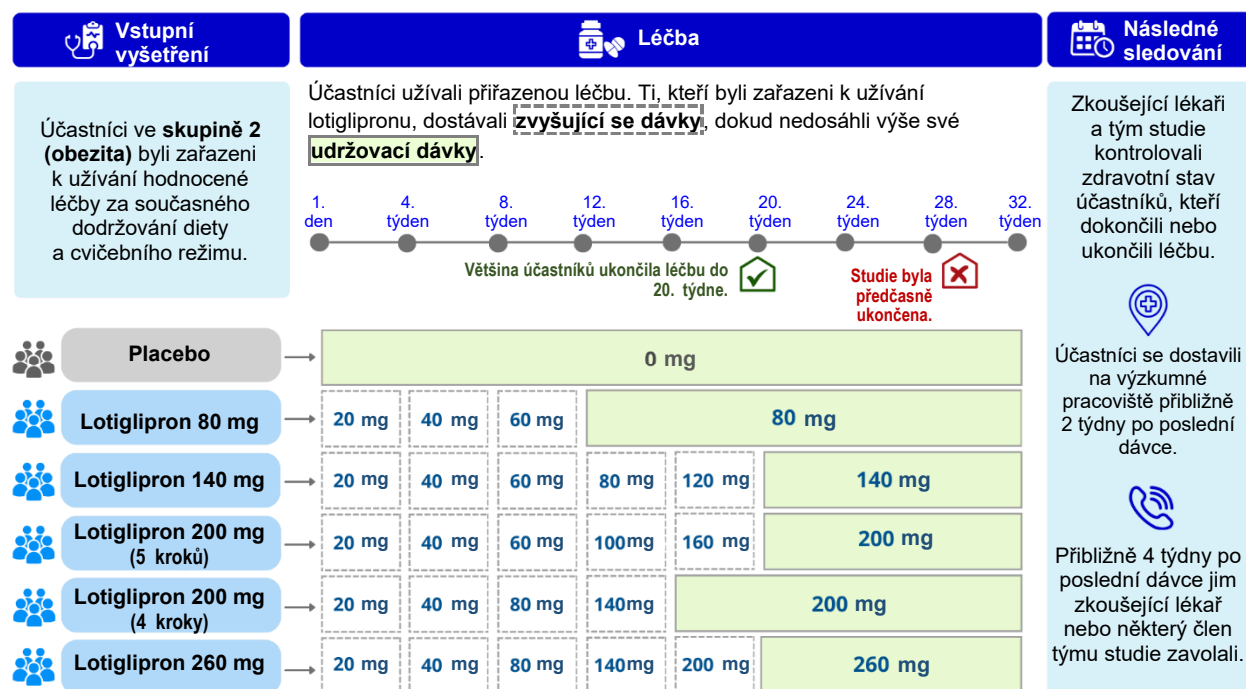
- Nejméně 85 % účastníků ve skupinách užívajících 20 mg, 40 mg a 80 mg lotiglipronu a ve skupině užívající 14 mg přípravku Rybelsus® dosáhlo své přiřazené udržovací dávky.
- Nejméně 8 % účastníků ve skupinách užívajících 160 mg a 260 mg lotiglipronu dosáhlo své přiřazené udržovací dávky.

V tabulce níže je uvedeno, kolik účastníků ve skupině 1 dosáhlo své udržovací dávky do doby, kdy tato studie skončila:

Placebo	Lotiglipron 20 mg	Lotiglipron 40 mg	Lotiglipron 80 mg	Lotiglipron 160 mg	Lotiglipron 260 mg	Rybelsus® 14 mg
75 ze 75 účastníků (100 %)	73 ze 73 účastníků (100 %)	71 ze 72 účastníků (99 %)	62 ze 73 účastníků (85 %)	7 ze 72 účastníků (10 %)	6 ze 74 účastníků (8 %)	70 ze 73 účastníků (96 %)

Obrázek 2 níže uvádí, co se dělo s účastníky ze skupiny 2 v této studii.

Obrázek 2. Jak byla studie naplánována pro skupinu 2?



Skupina 2 (obezita) – Když studie skončila:

- Nejméně 80 % účastníků ve skupině užívající 80 mg lotiglipronu dosáhlo své přiřazené udržovací dávky.
- Nejméně 44 % účastníků ve skupinách užívajících 140 mg, 200 mg (5 kroků a 4 kroky) a 260 mg lotiglipronu dosáhlo své přiřazené udržovací dávky.

V tabulce níže je uvedeno, kolik účastníků ve skupině 2 dosáhlo své udržovací dávky do doby, kdy tato studie skončila:

Placebo	Lotiglipron 80 mg	Lotiglipron 140 mg	Lotiglipron 200 mg (5 kroků)	Lotiglipron 200 mg (4 kroky)	Lotiglipron 260 mg
64 ze 64 účastníků (100 %)	53 ze 66 účastníků (80 %)	37 ze 64 účastníků (58 %)	38 ze 65 účastníků (59 %)	43 ze 66 účastníků (65 %)	28 ze 64 účastníků (44 %)

V průběhu celé studie sledovali výzkumní pracovníci zdravotní stav každého účastníka ve skupinách 1 a 2. Účastníkům byly prováděny krevní testy a jiné zdravotní kontroly.

Ve skupinách 1 a 2 byly výsledky účastníků užívajících lotiglipron porovnávány s výsledky účastníků užívajících placebo. Ve skupině 1 byly výsledky účastníků užívajících přípravek Rybelsus® také porovnávány s výsledky účastníků užívajících placebo.

- Účastníci ani výzkumní pracovníci nevěděli, kdo užíval přípravek lotiglipron a kdo užíval placebo. Taková studie je označována jako „zaslepená“.
- Účastníci a výzkumní pracovníci věděli, zda účastníci užívali přípravek Rybelsus®.

Kde se tato studie uskutečnila?

Zadavatel tuto studii uskutečnil v 78 lokalitách v 7 zemích.

- Bulharsko
- Kanada
- Česká republika
- Maďarsko
- Japonsko
- Polsko
- Spojené státy americké včetně Portorika

Kdy se tato studie uskutečnila?

Byla zahájena 27. října 2022 a ukončena 22. září 2023.

Kdo se této studii účastnil?

Studie zahrnovala 2 skupiny dospělých účastníků, kteří splňovali různá kritéria:

- **Skupina 1:** Účastníci, kteří mají diabetes 2. typu špatně kontrolovaný metforminem.
- **Skupina 2:** Účastníci s obezitou na základě indexu BMI, kteří nemají diabetes 2. typu.

Této studii se zúčastnilo celkem 902 účastníků, z nichž 901 užívalo hodnocenou léčbu.

Skupina 1:

Hodnocenou léčbu užívalo
512 účastníků s **diabetem**
2. typu:

- Účastnilo se 280 (55 %) mužů a 232 (45 %) žen.
- Účastníci byli ve věku 28 až 76 let.

Skupina 2:

Hodnocenou léčbu užívalo
389 účastníků s **obezitou:**

- Účastnilo se 152 (39 %) mužů a 237 (61 %) žen.
- Účastníci byli ve věku 18 až 76 let.

Nikdo z účastníků nedokončil období léčby. Nejčastějším důvodem pro to byl fakt, že zadavatel studii předčasně ukončil z bezpečnostních důvodů, které jsou vysvětleny na další straně.

Celkem 42 účastníků nedokončilo období následného sledování.

- 21 účastníků se během období následného sledování nepodařilo kontaktovat.
- 20 účastníků odešlo z vlastní vůle ještě před předčasným ukončením studie.

- 1 účastník, který užíval placebo ve skupině 1, zemřel na srdeční zástavu, což je situace, kdy srdce náhle přestane bít.

Jak dlouho studie trvala?

Bylo plánováno, že účastníci se budou studie účastnit po dobu přibližně 36 až 48 týdnů. Než byla celá studie předčasně ukončena, probíhala přibližně 47 týdnů.

Po skončení studie v září 2023 započal zadavatel s hodnocením získaných údajů. Poté vytvořil zprávu s výsledky. Tento dokument obsahuje souhrn této zprávy.

Zadavatel se rozhodl tuto studii a vývoj lotiglipronu ukončit. Důvodem byly bezpečnostní obavy a to, jak lotiglipron působil v těle, jak bylo pozorováno u účastníků v této studii a ve 2 dalších studiích (C3991040 a C3991047) s lotiglipronem.

Ve všech těchto 3 studiích:

- Bylo pozorováno, že někteří účastníci mají v krvi vysokou hladinu jaterních enzymů, jako je alaninaminotransferáza (ALT) a aspartátaminotransferáza (AST). Vysoká hladina těchto jaterních enzymů může být známkou zdravotního problému, jako je jaterní onemocnění nebo zranění jater.
- Někteří účastníci měli v krvi nečekaně vysoké množství lotiglipronu. To mohlo být způsobeno tím, že lotiglipron snižuje schopnost jater rozkládat léky v těle, včetně lotiglipronu.
- U žádného účastníka nedošlo k selhání jater a žádný účastník s vysokou hladinou jaterních enzymů nepotřeboval léky.

Poté, co zadavatel rozhodl o ukončení této studie a vývoje lotiglipronu, dostali všichni účastníci pokyn, aby hodnocenou léčbu

přestali užívat a absolvovali návštěvy v rámci následného sledování. Účastníci s vysokou hladinou jaterních enzymů měli kontroly v rámci následného sledování, dokud jim tyto hladiny neklesly a nedostaly se na podobnou úroveň, jakou měly před první dávkou hodnocené léčby.

Jaké byly výsledky studie?

Měli účastníci s diabetem 2. typu po 32 týdnech užívání lotiglipronu nižší hladinu cukru v krvi?

Zhubli účastníci s obezitou po 32 týdnech užívání lotiglipronu?

Tyto 2 otázky nemohly být zodpovězeny, protože studie byla ukončena, ještě než mohli účastníci dokončit 32 týdnů užívání hodnoceného přípravku.

Před 32. týdnem však výzkumní pracovníci zaznamenali tyto výsledky:

- **Skupina 1 (diabetes 2. typu):**
Po 16 týdnech byl u účastníků užívajících lotiglipron a u těch, kdo užívali přípravek Rybelsus®, pozorován větší pokles hladiny cukru v krvi než u účastníků užívajících placebo.
- **Skupina 2 (obezita):**
Po 20 týdnech byl u účastníků užívajících lotiglipron pozorován větší pokles tělesné hmotnosti než u účastníků užívajících placebo.

Protože byla tato studie ukončena dříve, než bylo plánováno, výše popsané výsledky nevypovídají o tom, zda by účastníkům s diabetem 2. typu nebo účastníkům s obezitou mohl lotiglipron pomoci.

S lotiglipronem nejsou plánovány žádné budoucí studie z důvodu bezpečnostních obav a z důvodu toho, jak lotiglipron působil v těle, jak bylo pozorováno u účastníků v této studii a ve 2 dalších studiích.

Jaké zdravotní problémy účastníci pociťovali v průběhu studie?

Výzkumní pracovníci zaznamenali všechny zdravotní problémy, které účastníci v průběhu studie pociťovali. Účastníci mohli pociťovat 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 hodnocený léčivý přípravek na účastníka mít.

Celkově zjistili výzkumní pracovníci, že:

- lotiglipron byl lépe snášen účastníky s diabetem 2. typu (skupina 1) než účastníky s obezitou (skupina 2),
- u 5 % účastníků v této studii byly pozorovány vysoké hladiny jaterních enzymů v krvi, když byl lotiglipron užíván v opakovaných dávkách 40 mg nebo vyšších.

Kvůli bezpečnostním obavám a tomu, jak lotiglipron působil v těle, jak bylo pozorováno u účastníků v této studii a ve 2 dalších studiích s lotiglipronem, se zadavatel rozhodl, že tuto studii a vývoj lotiglipronu ukončí.

Skupina 1 (diabetes 2. typu):

303 z 512 účastníků (59,2 %) ve skupině 1 pociťovalo během studie nejméně 1 zdravotní problém.

Celkem 51 účastníků (10,0 %) přestalo užívat hodnocený léčivý přípravek z důvodu zdravotních problémů. Jeden (1) účastník (0,2 %) opustil studii z důvodu zdravotních problémů.

Skupina 2 (obezita):

317 z 389 účastníků (81,5 %) ve skupině 2 pociťovalo během studie nejméně 1 zdravotní problém.

Celkem 97 účastníků (24,9 %) přestalo užívat hodnocený léčivý přípravek z důvodu zdravotních problémů. Dva (2) účastníci (0,5 %) opustili studii z důvodu zdravotních problémů.

Nejčastější zdravotní problémy, tedy problémy hlášené více než 5 % účastníků v celkové skupině, jsou uvedeny v tabulkách níže.

- Tabulka 1 pro skupinu 1 (účastníci s diabetem 2. typu)
- Tabulka 2 pro skupinu 2 (účastníci s obezitou)

Níže jsou uvedeny pokyny, jak tabulku 1 a tabulku 2 číst.

Pokyny k porozumění tabulce 1 a tabulce 2

- **První** sloupec každé tabulky uvádí zdravotní problémy, které byly během studie často hlášeny ve skupině 1 (**tabulka 1**) a ve skupině 2 (**tabulka 2**). Jsou uvedeny všechny zdravotní problémy, které nahlásilo více než 5 % účastníků v celkové skupině.

- V **dalších** sloupcích od **2.** do posledního je uvedeno, kolik účastníků užívajících placebo, různé dávky lotiglipronu nebo přípravek Rybelsus® (pouze skupina 1, tabulka 1) jednotlivé zdravotní problémy hlásilo. Vedle těchto hodnot je uvedeno procento z těchto účastníků, kteří daný zdravotní problém nahlásili.
- V **posledním** sloupci je uvedeno, kolik účastníků tyto jednotlivé zdravotní problémy nahlásilo celkově, napříč různými léčebnými skupinami uvedenými v předchozích sloupcích. Vedle této hodnoty je uvedeno procento z těchto účastníků, kteří daný zdravotní problém nahlásili.
- Například v tabulce 1 (pro skupinu 1) je vidět, že 3 ze 75 účastníků (4,0 %) ve skupině s placebem nahlásili nevolnost. Celkem 11 ze 73 účastníků (15,1 %) ve skupině s 20 mg lotiglipronu nahlásilo nevolnost.

Tabulka 1. Zdravotní problémy často hlášené účastníky studie ve skupině 1 (diabetes 2. typu)

Zdravotní problém	Placebo 75 účastníků	Lotiglipron 20 mg 73 účastníků	Lotiglipron 40 mg 72 účastníků	Lotiglipron 80 mg 73 účastníků	Lotiglipron 160 mg 72 účastníků	Lotiglipron 260 mg 74 účastníků	Rybelsus® 14 mg 73 účastníků	Celkem 512 účastníků
Nevolnost	3 účastníci (4,0 %)	11 účastníků (15,1 %)	17 účastníků (23,6 %)	21 účastníků (28,8 %)	14 účastníků (19,4 %)	19 účastníků (25,7 %)	10 účastníků (13,7 %)	95 účastníků (18,6 %)
Průjem	1 účastník (1,3 %)	8 účastníků (11,0 %)	9 účastníků (12,5 %)	8 účastníků (11,0 %)	4 účastníci (5,6 %)	8 účastníků (10,8 %)	6 účastníků (8,2 %)	44 účastníků (8,6 %)
Zvracení	1 účastník (1,3 %)	1 účastník (1,4 %)	6 účastníků (8,3 %)	11 účastníků (15,1 %)	6 účastníků (8,3 %)	11 účastníků (14,9 %)	6 účastníků (8,2 %)	42 účastníků (8,2 %)
Zácpa	1 účastník (1,3 %)	2 účastníci (2,7 %)	7 účastníků (9,7 %)	3 účastníci (4,1 %)	4 účastníci (5,6 %)	6 účastníků (8,1 %)	4 účastníci (5,5 %)	27 účastníků (5,3 %)

Tabulka 2. Zdravotní problémy často hlášené účastníky studie ve skupině 2 (obezita)

Zdravotní problém	Placebo 64 účastníků	Lotiglipron 80 mg 66 účastníků	Lotiglipron 140 mg 64 účastníků	Lotiglipron 200 mg (5 kroků) 65 účastníků	Lotiglipron 200 mg (4 kroky) 66 účastníků	Lotiglipron 260 mg 64 účastníků	Celkem 389 účastníků
Nevolnost	8 účastníků (12,5 %)	34 účastníků (51,5 %)	30 účastníků (46,9 %)	38 účastníků (58,5 %)	40 účastníků (60,6 %)	32 účastníků (50,0 %)	182 účastníků (46,8 %)
Zácpa	5 účastníků (7,8 %)	14 účastníků (21,2 %)	15 účastníků (23,4 %)	15 účastníků (23,1 %)	23 účastníků (34,8 %)	17 účastníků (26,6 %)	89 účastníků (22,9 %)
Průjem	12 účastníků (18,8 %)	10 účastníků (15,2 %)	10 účastníků (15,6 %)	16 účastníků (24,6 %)	17 účastníků (25,8 %)	17 účastníků (26,6 %)	82 účastníků (21,1 %)
Zvracení	1 účastník (1,6 %)	7 účastníků (10,6 %)	10 účastníků (15,6 %)	21 účastníků (32,3 %)	19 účastníků (28,8 %)	22 účastníků (34,4 %)	80 účastníků (20,6 %)
Žaludeční reflux (vracení se žaludeční kyseliny) nebo pálení žáhy	1 účastník (1,6 %)	10 účastníků (15,2 %)	6 účastníků (9,4 %)	5 účastníků (7,7 %)	13 účastníků (19,7 %)	6 účastníků (9,4 %)	41 účastníků (10,5 %)
Bolest hlavy	5 účastníků (7,8 %)	7 účastníků (10,6 %)	4 účastníci (6,3 %)	7 účastníků (10,8 %)	9 účastníků (13,6 %)	5 účastníků (7,8 %)	37 účastníků (9,5 %)
Nechutenství	5 účastníků (7,8 %)	5 účastníků (7,6 %)	7 účastníků (10,9 %)	3 účastníci (4,6 %)	8 účastníků (12,1 %)	8 účastníků (12,5 %)	36 účastníků (9,3 %)
Únava	5 účastníků (7,8 %)	7 účastníků (10,6 %)	5 účastníků (7,8 %)	6 účastníků (9,2 %)	5 účastníků (7,6 %)	5 účastníků (7,8 %)	33 účastníků (8,5 %)
Zažívací potíže	2 účastníci (3,1 %)	6 účastníků (9,1 %)	4 účastníci (6,3 %)	6 účastníků (9,2 %)	9 účastníků (13,6 %)	4 účastníci (6,3 %)	31 účastníků (8,0 %)
Bolest v oblasti žaludku	4 účastníci (6,3 %)	3 účastníci (4,5 %)	6 účastníků (9,4 %)	2 účastníci (3,1 %)	10 účastníků (15,2 %)	4 účastníci (6,3 %)	29 účastníků (7,5 %)
Infekce močových cest	2 účastníci (3,1 %)	2 účastníci (3,0 %)	2 účastníci (3,1 %)	6 účastníků (9,2 %)	5 účastníků (7,6 %)	3 účastníci (4,7 %)	20 účastníků (5,1 %)

Během studie mělo 44 z 901 účastníků (5 %) napříč skupinami 1 a 2 vysokou hladinu jednoho nebo obou těchto jaterních enzymů v krvi:

- alaninaminotransferáza (ALT),
- aspartátaminotransferáza (AST).

U těchto účastníků byla hladina ALT a AST více než 3krát vyšší než horní limit normálního rozmezí (ULN). To znamená, že výsledky byly 3krát vyšší než normální nejvyšší hladina.

V tabulkách níže je uvedeno, kolik účastníků v každé skupině mělo během studie vysokou hladinu ALT a AST v krvi.

- Tabulka 3 pro skupinu 1 (účastníci s diabetem 2. typu)
- Tabulka 4 pro skupinu 2 (účastníci s obezitou)

Tabulka 3. Účastníci ve skupině 1 (diabetes 2. typu) s vysokou hladinou ALT a AST

Jaterní enzym	Placebo 75 účastníků	Lotiglipron 20 mg 73 účastníků	Lotiglipron 40 mg 72 účastníků	Lotiglipron 80 mg 73 účastníků	Lotiglipron 160 mg 72 účastníků	Lotiglipron 260 mg 74 účastníků	Rybelsus® 14 mg 73 účastníků	Celkem 512 účastníků
ALT více než 3x vyšší než ULN	0 účastníků (0 %)	0 účastníků (0 %)	5 účastníků (6,9 %)	6 účastníků (8,3 %)	4 účastníci (5,6 %)	8 účastníků (11,0 %)	0 účastníků (0 %)	23 účastníků (4,5 %)
AST více než 3x vyšší než ULN	0 účastníků (0 %)	0 účastníků (0 %)	3 účastníci (4,2 %)	3 účastníci (4,2 %)	3 účastníci (4,2 %)	3 účastníci (4,1 %)	0 účastníků (0 %)	12 účastníků (2,4 %)

Tabulka 4. Účastníci ve skupině 2 (obezita) s vysokou hladinou ALT a AST

Jaterní enzym	Placebo 64 účastníků	Lotiglipron 80 mg 66 účastníků	Lotiglipron 140 mg 64 účastníků	Lotiglipron 200 mg (5 kroků) 65 účastníků	Lotiglipron 200 mg (4 kroky) 66 účastníků	Lotiglipron 260 mg 64 účastníků	Celkem 389 účastníků
ALT více než 3x vyšší než ULN	1 účastník (1,6 %)	2 účastníci (3,2 %)	6 účastníků (9,5 %)	2 účastníci (3,2 %)	8 účastníků (12,1 %)	1 účastník (1,6 %)	20 účastníků (5,2 %)
AST více než 3x vyšší než ULN	0 účastníků (0 %)	1 účastník (1,6 %)	2 účastníci (3,2 %)	1 účastník (1,6 %)	2 účastníci (3,0 %)	0 účastníků (0 %)	6 účastníků (1,6 %)

Výzkumní pracovníci chtěli zjistit, zda tělo zpracovává lotiglipron jinak u účastníků s vysokou hladinou ALT a AST v porovnání s účastníky, kteří vysokou hladinu ALT a AST neměli. Výzkumní pracovníci měřili toto:

- Množství lotiglipronu v krvi před užitím ranní dávky. Tomu se říká také „**údolní koncentrace**“.
Výzkumní pracovníci upravili vypočítané výsledky podle dávky, kterou jednotliví účastníci užívali. Tak je porovnání spravedlivé, i když účastníci užívali rozdílné dávky.
- Množství lotiglipronu v krvi po užití ranní dávky lotiglipronu. Tomu se říká také „**koncentrace po podání dávky**“.

Výzkumní pracovníci zjistili, že průměrně byla údolní koncentrace a koncentrace po podání dávky lotiglipronu vyšší u účastníků s vysokou hladinou ALT a AST v porovnání s účastníky, kteří neměli vysokou hladinu ALT a AST.

Tyto vyšší údolní koncentrace a koncentrace po podání dávky lotiglipronu v krvi u účastníků s vysokou hladinou ALT a AST byly pozorovány již ve

4. týdnu užívání hodnoceného přípravku a vrcholily (s maximálním nárůstem hodnot lotiglipronu) v 8. týdnu užívání hodnoceného přípravku.

Měli účastníci studie nějaké závažné zdravotní problémy?

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

Skupina 1 (diabetes 2. typu):

Během studie mělo alespoň 1 závažný zdravotní problém 11 z 512 účastníků (2,1 %) ve skupině 1. Žádný konkrétní závažný zdravotní problém nebyl nahlášen více než 1 účastníkem v kterékoli skupině.

Celkem 3 účastníci nahlásili následující závažné zdravotní problémy týkající se vyšší hladiny jaterních enzymů v krvi.

- Vysoká hladina jaterních enzymů v krvi – 1 účastník ve skupině se 160 mg lotiglipronu.
- Abnormální výsledky testů funkce jater – 1 účastník ve skupině s 80 mg lotiglipronu.
- Zvýšené výsledky testů funkce jater – 1 účastník ve skupině s 260 mg lotiglipronu.

Výzkumní pracovníci jsou přesvědčeni, že 2 z výše uvedených závažných zdravotních problémů – abnormální výsledky testů funkce jater a zvýšené výsledky testů funkce jater – mohou souviset s lotiglipronem.

Dále jsou výzkumní pracovníci přesvědčeni, že následující závažný zdravotní problém nahlášený účastníkem může souviset s přípravkem Rybelsus®:

- Mdloby – 1 účastník ve skupině s přípravkem Rybelsus® 14 mg.

Skupina 2 (obezita):

Během studie mělo alespoň 1 závažný zdravotní problém 10 z 389 účastníků (2,6 %) ve skupině 2. Žádný konkrétní závažný zdravotní problém nebyl nahlášen více než 1 účastníkem v kterékoli skupině.

Celkem 3 účastníci nahlásili následující závažné zdravotní problémy týkající se vyšší hladiny jaterních enzymů v krvi. Výzkumní pracovníci jsou přesvědčeni, že tyto závažné zdravotní problémy mohou souviset s lotiglipronem:

- Vysoká hladina jaterních enzymů v krvi – 1 účastník ve skupině s 80 mg lotiglipronu a 1 účastník ve skupině s 200 mg (4 kroky) lotiglipronu.
- Vysoká hladina ALT a alkalické fosfatázy (enzymu, který se nachází v játrech a dalších tělesných orgánech) v krvi – 1 účastník ve skupině s 200 mg (4 kroky) lotiglipronu.

V této studii 1 účastník zemřel. Tento účastník, který užíval placebo ve skupině 1 (diabetes 2. typu), zemřel na srdeční zástavu. Výzkumní pracovníci jsou přesvědčeni, že tento závažný zdravotní problém nesouvisel s hodnocenou léčbou.

Kde se mohu o této studii dozvědět více?

Pokud máte dotazy ohledně výsledků studie, promluvte si s lékařem nebo personálem výzkumného pracoviště.

Podrobnější informace o protokolu studie naleznete na adrese:

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

Použijte číslo protokolu
C3991004.

Úplná vědecká zpráva o této studii je k dispozici online na adrese:

www.clinicaltrials.gov

Použijte identifikační kód studie
NCT05579977

www.clinicaltrialsregister.eu

Použijte identifikační kód studie
2022-002834-15.

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!