

## Klinik Araştırma Sonuçları - Meslek Dışı Kişilere

**Daha uzun süreli rituximab tedavisinin Hodgkin dışı lenfoma hastalarına ek yarar sağlayıp sağlamadığını ve bu durumun tedavinin güvenilirliğini etkileyip etkilemediğini incelemek üzere yapılan çalışma (MabCute çalışması)**

Çalışmanın tam başlığı için özeti sonuna bakınız.

### *Teşekkürler!*

Bu klinik araştırmaya (bu dokümanda 'çalışma' olarak adlandırılmaktadır) katılan hastalara teşekkür ederiz. Çalışmaya bu kadar fazla sayıda gönüllünün katılımı, araştırmacıların Hodgkin dışı lenfomaya (NHL) ve çalışma ilacı rituximab'ın bu hastaların tedavisi için nasıl kullanılabileceğine ilişkin önemli sağlık sorularını yanıtlamasına yardımcı olmaktadır.

Bu özeti, söz konusu çalışmadan elde edilen sonuçları ve bu sonuçların NHL hastalarına uygulanan tedaviyi geliştirmek için nasıl kullanılabileceğini anlamanıza yardımcı olmasını ümit ediyoruz.

### Bu özete ilişkin bilgiler

Bu, aşağıda belirtilen kişilere yönelik olarak yazılmış olan bir çalışma sonuçları özettir:

- toplumu oluşturan bireyler ve
- bu çalışmaya katılan hastalar.

Çalışma Aralık 2011 tarihinde başlamış ve son hasta Ağustos 2018'de çalışmayı tamamlamıştır. Bu özet çalışmanın sona ermesinden sonra yazılmıştır. Elinizdeki bu özet yazıldığı tarihte (Şubat 2020) mevcut olan bilgilere dayanmaktadır.

Tek bir çalışma, bir ilacın riskleri ve yararları konusunda her şeyi anlamamızı sağlayamaz. Bilmemiz gereken her şeyi öğrenebilmemiz için pek çok kişinin katıldığı pek çok çalışma yapılması gereklidir. Bu çalışmanın sonuçları, aynı ilaçla başka çalışmalardan elde edilen sonuçlardan farklı olabilir. Bu, söz konusu olan tek bir özete dayanarak karar vermemeniz gerektiğini ifade etmektedir - **tedavinizle ilgili herhangi bir karar vermeden önce daima doktorunuzla konuşmalısınız.**

### Özetin içeriği

1. Bu çalışmayla ilgili genel bilgiler
2. Bu çalışmaya kimler katıldı?
3. Çalışma sırasında neler yapıldı?
4. Çalışmadan hangi sonuçlar elde edildi?
5. Hangi yan etkiler ortaya çıktı?
6. Bu çalışma, araştırmaya nasıl yardımcı oldu?
7. Başka çalışmalar planlanıyor mu?
8. Daha fazla bilgiyi nerede bulabilirim?

## Bu çalışmayla ilgili anahtar bilgiler

- MabCute adı veriler bu çalışma, halen **standart tedavi** uygulanan Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarında yapılmıştır. Standart tedavi, rituximab adı verilen bir ilaç ve kemoterapinin uygulandığı bir **başlangıç tedavisini** (indüksiyon olarak bilinmektedir) ve ardından 2 yıl boyunca tek başına rituximab uygulanan bir dönemi (**'idame I'** olarak bilinmektedir) içermektedir. Şu anda geçerli olan bu standart tedavi rejiminde, rituximab toplam olarak yaklaşık 2,5 yıl boyunca uygulanmaktadır.
- MabCute, **'idame II'** olarak adlandırılan **2 yıllık ek** rituximab tedavisinin standart tedavi rejimi almış olan hastalara yarar sağlayıp sağlamayacağını anlamak üzere yapılmıştır.
- Standart tedavi (**başlangıç tedavisi + idame I**) almış olan hastalar, **'idame II'** fazı için iki gruba ayrılmıştır:
  - Bir gruba 2 yıllık **ek** bir süre boyunca rituximab verilmiştir (**Rituximab grubu** olarak adlandırılmaktadır)
  - Diğer gruba **ek rituximab tedavisi uygulanmamıştır (Gözlem grubu)** olarak adlandırılan bu hastalarda yalnızca gözlem yapılmıştır).
- Her bir hastanın hangi gruba katılacağı tesadüfi olarak belirlenmiştir.
- Standart tedavi almış olan 276 hasta bu çalışmanın **'idame II'** fazına dahil edilmiştir
- Çalışmanın sonunda, her iki grupta yalnızca az sayıda hastada kanserin kötüleştiğini yansıtan belirtiler ('hastalık progresyonu' olarak bilinmektedir) görülmüştür.
  - Bu hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle, çalışmada **standart tedaviden sonra uygulanan ek rituximab tedavisinin** etkililiği konusunda kesin sonuçlara varılamamaktadır.
- Yan etkilerin ortaya çıktığı hasta sayısı her iki grupta da benzer düzeyde yolmuştur. Rituximab'ın genel güvenliliği konusunda hiçbir yeni bulgu saptanmamıştır ve yan etkiler, daha önce rituximab ile yapılan klinik çalışmalara dayanarak beklendiği şekilde gerçekleşmiştir.

## 1. Bu çalışmayla ilgili genel bilgiler

### Bu çalışma niçin yapıldı?

Hodgkin dışı lenfoma (NHL), lenfatik sistemde ortaya çıkan bir kanserdir. Lenfatik sistem, immün sistemin (bağışıklık sistemi) önemli bir bölümüdür ve vücudun enfeksiyonlarla mücadele etmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca sıvıların vücutta taşınmasına da yardımcı olmaktadır. NHL, vücudun çok fazla sayıda anormal (kanseroz) enfeksiyonla mücadele eden hücre (lenfositler olarak adlandırılmaktadır) üretmeye başladığı bir hastalıktır. Bu anormal lenfositler, lenfatik sistemin herhangi bir bölümünde (örneğin lenf nodları ya da dalak) bulunabilmekte, ancak vücudun karaciğer ya da beyin gibi başka bölümlerine de yayılabilmektedir.

**NHL'nin standart tedavisi**, kemoterapi ve rituximab adı verilen hedefe yönelik bir tedavi tipinin kombinasyon halinde uygulandığı başlangıç tedavisini içermektedir. Bu kombinasyon 6-8 tedavi kürü olarak uygulanmakta ve **'indüksiyon tedavisi'** olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemi, **'idame I'** olarak adlandırılan ve rituximab'ın tek başına uygulandığı 2 yıllık tedavi dönemi izlemektedir. Bu standart tedavi rejimi yaklaşık olarak toplam 2,5 sürmektedir ve bu çalışmada tüm hastalara uygulanmıştır.

Bu çalışma, **'idame I'** döneminden sonra 2 yıl boyunca **ek** rituximab uygulamasının - **'idame II'** olarak adlandırılmaktadır - standart 2 yıllık **'idame I'** tedavisine kıyasla daha iyi sonuçlar sağlamanın (daha az sayıda hastada "hastalık progresyonu" olarak bilinen kanserde kötüleşme belirtileri görülmesi) mümkün olup olmadığını anlamak üzere yapılmıştır.

### Çalışma ilacı olarak ne kullanıldı?

'Rituximab' adı verilen ilaç, bu çalışmanın odak noktasını oluşturmuştur.

Rituximab (Rituxan® ya da MabThera®), aşağıda belirtilen hastalıkların tedavisi için onaylanmış olan bir ilaçtır:

- Hodgkin dışı lenfoma adı verilen bir kan kanseri tipi
- Kronik lenfositik lösemi adı verilen bir kan kanseri tipi
- Eklemleri tutan bir otoimmün hastalık olan romatoid artrit
- Erişkinler ve çocuklarda kan damarlarında ortaya çıkan 2 otoimmün hastalık tipi olan granülomatoz polianjiit ve mikroskopik polianjiit
- Pemfigus vulgaris (deri üzerinde ve ağız kaplayan tabakada ve diğer muköz membranlarda kabarcıkların oluştuğu yaşamı tehdit eden bir otoimmün hastalık)

NHL'de, anormal (kanseroz) B lenfositlerin (vücudun enfeksiyonla mücadele etmesine yardımcı olarak immün sistemde önemli rol oynayan bir beyaz kan hücresi tipi) sayısında artış ortaya çıkmaktadır. Rituximab, kan ve diğer dokulardaki kanseroz B lenfositlerin sayısını azaltarak etki göstermesi nedeniyle NHL için etkili bir tedavidir.

### Araştırmacıların ulaşmak istediği bilgi neydi?

- Araştırmacılar bu çalışmayı, **'idame II'** fazındaki daha uzun süreli rituximab tedavisinin bu hastalar için daha iyi sonuçlar sağlayıp sağlamadığını anlamak için gerçekleştirmiştir (bkz. bölüm 4 "Çalışmadan hangi sonuçlar elde edildi?")
- Araştırmacılar ayrıca, bu çalışma sırasında kaç hastada yan etkiler ortaya çıktığını kontrol ederek **'idame II'** fazındaki **ek** rituximab tedavisinin ne ölçüde güvenli olduğunu saptamayı da gerekli görmüştür (bkz. bölüm 5 "Hangi yan etkiler ortaya çıktı?").

### Araştırmacıların yanıtlamak istediği temel soru:

1. Hastalarda, kanserlerinin kötüleştiğini (hastalık progresyonu olarak bilinen) gösteren belirti ya da semptomlar ortaya çıkmadan geçen sürenin uzunluğu ne oldu?

### Araştırmacıların yanıtlamak istediği diğer sorular aşağıdakileri içermiştir:

2. "İdame II" döneminde rituximab içeren **ek** tedavi hastaların yaşam süresinin uzamasını sağladı mı?
3. "İdame II" fazında uygulanan **ek** rituximab tedavisi, ek tedavi uygulanmamasına kıyasla ne ölçüde güvenlidir?

### Yapılan bu çalışma hangi türdeydi?

Bu çalışma, çok sayıda NHL hastasının çalışmaya katıldığını ifade eden bir '**Faz 3**' çalışmadır.

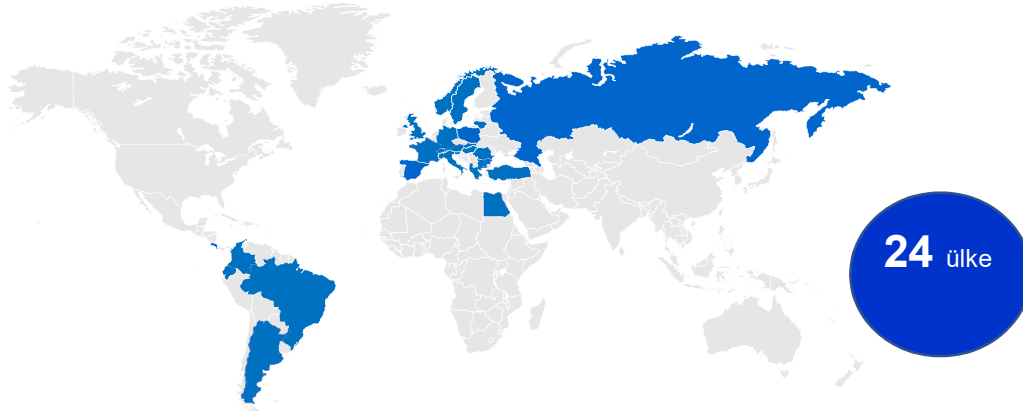
Çalışma '**randomize**' olarak yürütölmüştür. Randomize, her bir hastanın katılacağı grubun tesadüfi olarak belirlendiği (yazı-tura atışı gibi) anlamını taşımaktadır.

Bu çalışma '**açık etiketli**' olarak yürütölmüştür. Bu, araştırmacılar ve hastalar da dahil olmak üzere, herkesin hastalara uygulanan tedaviyi bildiği anlamına gelmektedir.

### Çalışma ne zaman ve nerede yapıldı?

Çalışma Aralık 2011 tarihinde başlamış ve son hasta Ağustos 2018'de çalışmayı tamamlamıştır. Bu özet, çalışma sona erdikten sonra yazılmıştır.

Çalışma 180 merkezde - üç bölgedeki 24 ölkede - gerçekteştirilmiştir. Bu bölgeler Avrupa, Güney Amerika ve Afrika'yı (harita aşağıda gösterilmiştir) içermiştir.



- Romanya
- Rusya
- Slovakya
- Slovenya
- İspanya
- İsviçre
- Arnavutluk
- Arjantin
- Avusturya
- Brezilya
- Bulgaristan
- İsveç
- Kolombiya
- Ekvador
- Mısır
- Fransa
- Almanya
- Türkiye
- Yunanistan
- Macaristan
- İtalya
- Litvanya
- Norveç
- Birlişik Krallık

## 2. Bu çalışmaya kimler katıldı?

Bu araştırmada 692 NHL hastası, yaklaşık olarak toplam 2,5 yıl boyunca standart tedavi almıştır (kemoterapi ve rituximab kombinasyonu ve ardından 2 yıllık rituximab tedavisi ['**idame I**']).

Bu hastaların 276'sı çalışmaya devam etmiş ve 2 yıla varan bir süre boyunca '**idame II**' fazında **ek** rituximab uygulanan (138 hasta - **Rituximab grubu**) ya da ek tedavi uygulanmayan (138 hasta - **Gözlem grubu**) iki gruba ayrılmıştır.

**'idame II'** fazında **ek** rituximab tedavisi alan **Rituximab grubunda**:

- 74/138 gönüllü (%53,6) erkek hastalardır.
- Hastaların ortalama yaşı 64'tür (yıl).

**Ek tedavi uygulanmayan Gözlem grubunda**:

- 68/138 gönüllü (%49,3) erkek hastalardır.
- Hastaların ortalama yaşı 65'tir (yıl).

Hastalar, aşağıdaki koşulların mevcut olması durumunda çalışmaya katılabilmştir:

- En az 18 yaşında olmaları,
- NHL tanısı konmuş olması,
- Daha önce NHL nedeniyle aşağıdaki sonuçların elde edildiği tedavi görmüş olmaları:
  - tedavi etki göstermemiş ya da
  - bir süre etki göstermiş, ancak hastadaki NHL geri dönmüştür.

Hastalar, aşağıdaki koşulların mevcut olması durumunda çalışmaya katılamamıştır:

- Başka önemli sağlık sorunlarının mevcut olması,
- Gebe ya da emzirme döneminde olmaları,

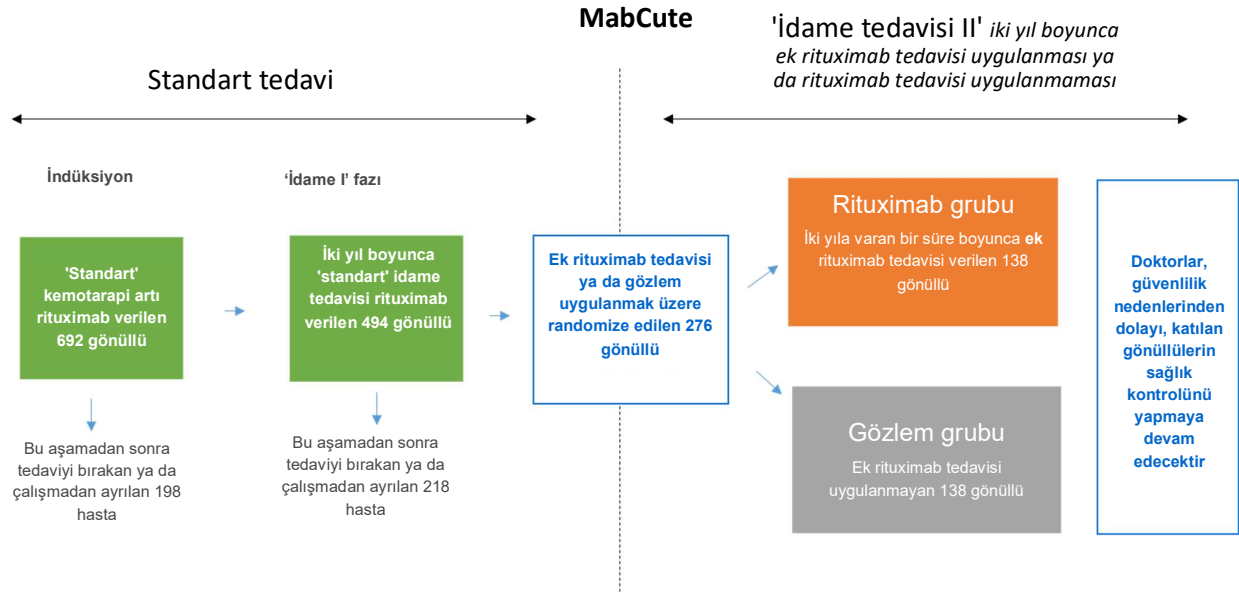
## 3. Çalışma sırasında neler yapıldı?

MabCute çalışmasında, hastalar bilgisayar aracılığıyla '**idame II**' fazındaki iki gruptan birine randomize edilmiştir (tesadüfi olarak seçilmiştir).

Gruplar aşağıda belirtilmiştir:

- **Rituximab grubu: ek** rituximab tedavisi, 2 yıla varan bir süre boyunca, 8 haftada bir enjeksiyon yoluyla hastaların deri altına uygulanmıştır.
- **Gözlem grubu:** hiçbir ek tedavi verilmemiştir.

Aşağıda yer alan diyagramda, MabCute çalışmasına katılan hastaların çalışmadaki tüm seyri gösterilmektedir. Standart tedavi (indüksiyon ve 'idame I') alan hastaların tümü, çalışmanın 'idame II' fazına katılmamıştır:



#### 4. Çalışmadan hangi sonuçlar elde edildi?

**Soru 1:** Hastalarda, kanserlerinin kötüleştiğini (hastalık progresyonu olarak bilinen) gösteren belirti ya da semptomlar ortaya çıkmadan geçen sürenin uzunluğu ne oldu?

Çalışma sona erdiğinde, hastaların çoğunda hala hastalık progresyonunu yansıtan belirti ve semptomlar olmadığı belirlenmiştir. Toplam olarak 46/276 hasta hastalık progresyonu belirtileri göstermiş ya da ölmüştür (**ek rituximab tedavisi alan Rituximab grubundaki** 19 hasta ve 'idame II' fazında ek tedavi uygulanmamış olan **Gözlem grubundaki** 27 hasta).

<u>Rituximab grubu</u>	<u>Gözlem grubu</u>
<b>19/138 hasta</b>	<b>27/138 hasta</b>
Hastalık progresyonu (15 hasta) Ölüm 4 hasta)	Hastalık progresyonu (22 hasta) Ölüm (5 hasta)

Hastalık progresyonu gelişen hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle, bu çalışmada 'idame II' fazında uygulanan **ek rituximab tedavisinin** yararları konusunda kesin sonuçlara varılamamaktadır.

## Soru 2: "İdame II" döneminde rituximab içeren ek tedavi hastaların yaşam süresinin uzamasını sağladı mı?

Araştırmacıların topladığı bir diğer bilgi, tedavinin uygulandığı dönem boyunca, çalışmada yer alan hastaların yaşam süresini içermiştir.

Çalışma sona erdiğinde, **Rituximab grubundaki** hastalarda yaşam süresinin **Gözlem grubundaki** hastalara kıyasla daha uzun olduğu yönünde bir bulgu ortaya çıkmamıştır. Ancak hastalık progresyonu gelişen hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle, çalışmada kesin bir sonuca varılamamaktadır.

- Hastaların **'idame II'** fazı için randomize edildiği zaman noktasından itibaren, toplam olarak 18 ölüm meydana gelmiştir (hastalık progresyonu nedeniyle - yukarıdaki bölüme bakınız - ya da başka nedenlerden dolayı).
  - Rituximab grubunda 10
  - Gözlem grubunda 8

Bu bölümde yalnızca çalışmanın anahtar sonuçları gösterilmektedir. Diğer tüm sonuçlara ilişkin bilgileri, bu özetin sonunda belirtilen web sitelerinde bulabilirsiniz (bkz. bölüm 8).

## 5. Hangi yan etkiler ortaya çıktı?

Yan etkiler, çalışma sırasında meydana gelen, hekim tarafından tedaviyle ilişkili olarak değerlendirilebilen ya da bu şekilde değerlendirilemeyen istenmeyen tıbbi sorunlardır (baş ağrısı gibi).

Bu çalışmada, hastaların tümünde belirtilen tüm yan etkiler ortaya çıkmamıştır.

Ciddi ve yaygın yan etkiler aşağıdaki bölümlerde belirtilmektedir.

### Ciddi yan etkiler

Yaşamı tehdit edici nitelikte olması, hastanede yatarak tedavi gerektirmesi ya da uzun süren sorunlara neden olması durumunda, bir yan etkinin 'ciddi' olduğu kabul edilmektedir. Gerek tedaviye, gerek hastada mevcut olan hastalığa, gerekse başka nedenlere bağlı olan yan etkilere ilişkin tüm bilgiler toplanmıştır.

Tüm çalışma boyunca (**indüksiyon, 'idame I' ve 'idame II'** fazları), hastaların %49'unda en az bir ciddi yan etki (rituximab tedavisiyle ilişkili olabilen ya da ilişkili olmayan) ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada, yalnızca çalışmanın **'idame II'** fazında ortaya çıkan yan etkiler incelenmiştir. Bu inceleme, yan etkiler çalışma tedavisiyle ilişkili olmadığında dahi her iki grup için yapılmıştır (herhangi bir rituximab tedavisi almamış olan **Gözlem grubundaki** hastaların da herhangi bir yan etki açısından kontrol edildiğini ifade etmektedir). Çalışmanın **'idame II'** döneminde, ciddi yan etki gelişen hasta sayısı **Rituximab grubu** (hastaların %22,5'i) ve **Gözlem grubu** (hastaların %23,2'si) arasında benzerlik göstermiştir. Bu dönemde en yaygın olarak bildirilen ciddi yan etkiler pnömوني (%5,8 ve %2,9) ve kan zehirlenmesini (her iki grup için %1,4) içermiştir.

Çalışmanın **'idame II'** döneminde, **Rituximab** grubundaki 138 hastanın 10'unda (%7,2) yan etkiler nedeniyle ilaç kullanımının bırakılmasına karar verilmiştir. **Rituximab grubundaki** beş hasta ve **Gözlem grubundaki** 6 hastada ölüme yol açan en az bir yan etki ortaya çıkmıştır.

## En yaygın yan etkiler

Çalışmanın '**idame II**' bölümünde, **Gözlem grubundaki** 80/138 (%58) hastaya kıyasla, **Rituximab grubundaki** toplam 111/138 (%80,4) hastada en az bir yan etki ortaya çıkmıştır.

En yaygın yan etkiler öksürük, pnömoni ve bronşit, göğüs enfeksiyonu, düşük beyaz kan hücresi sayısı ve burun tıkanıklığını içermiştir.

## Diğer yan etkiler

Diğer yan etkilere (yukarıdaki bölümlerde gösterilmemiş olan) ilişkin bilgileri, bu özeti sonunda belirtilmiş olan web sitelerinde bulabilirsiniz - bkz. bölüm 8.

## 6. Bu çalışma, araştırmaya nasıl yardımcı oldu?

Burada sunulan bilgiler NHL hastalarıyla yapılan tek bir çalışmaya aittir ve bu sonuçlar, araştırmacıların NHL tedavisinde rituximab'ın oynadığı rol konusunda daha fazla bilgi edinmesine yardımcı olmuştur. Bu hastalarda standart tedaviden (**indüksiyon ve 'idame I'**) sonra uygulanan **ek** rituximab tedavisinin (**'idame II'** olarak tanımlanmıştır) yararı konusunda kesin sonuçlara varılmamıştır. Ancak ek tedavi, rituximab'ın güvenliliği üzerinde etki göstermemiş ve yeni güvenlilik sonuçları ortaya çıkmamıştır.

Tek bir çalışma, bir ilacın riskleri ve yararları konusunda her şeyi anlamamızı sağlayamaz. Bilmemiz gereken her şeyi öğrenebilmemiz için pek çok kişinin katıldığı pek çok çalışma yapılması gereklidir. Bu çalışmanın sonuçları, aynı ilaçla başka çalışmalardan elde edilen sonuçlardan farklı olabilir.

- Bu, söz konusu olan tek bir özete dayanarak karar vermemeniz gerektiğini ifade etmektedir - tedavinizle ilgili herhangi bir karar vermeden önce daima doktorunuzla konuşmalısınız.

## 7. Başka çalışmalar planlanıyor mu?

NHL hastalarında standart 'idame I' tedavisinden sonra uygulanan **ek** rituximab tedavisinin sağladığı yararın inceleneceği başka çalışmalar planlanmamaktadır.

## 8. Daha fazla bilgiyi nerede bulabilirim?

Bu çalışmaya ilişkin daha ayrıntılı bilgiyi aşağıda sıralanmış olan web sitelerinde bulabilirsiniz:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01461928>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-023407-95/results>
- <https://forpatients.roche.com>

## Bu çalışma konusunda sorularım olması durumunda kiminle iletişim kurabilirim?

Bu özeti okuduktan sonra ek olarak herhangi bir sorunuz olması durumunda:

- ForPatients (Hastalar İçin) platformunu ziyaret ederek iletişim formu doldurunuz - <https://forpatients.roche.com>
- Yerel Roche ofisindeki temsilciyle görüşünüz.

Bu çalışmaya katıldıysanız ve sonuçlar konusunda herhangi bir sorunuz varsa:

- Çalışmanın yürütüldüğü hastane ya da klinikte çalışma doktoruyla veya çalışma görevlileriyle konuşunuz.



Kendi tedavinizle ilgili sorularınız varsa:

- Tedavinizden sorumlu olan doktorla konuşunuz.

### **Bu çalışmayı kim düzenledi ve sponsorluğunu kim üstlendi?**

Bu çalışmayı düzenleyen ve sponsorluğunu üstlenen şirket, merkezi Basel, İsviçre'de bulunan F. Hoffmann-La Roche Ltd'dir.

### **Çalışmanın tam başlığı ve diğer tanımlayıcı bilgiler**

Çalışmanın tam başlığı aşağıda sunulmaktadır:

Subkütan rituksimab bazlı immünokemoterapi indüksiyonu ve 2 yıllık subkütan rituksimab idame tedavisini tamamlayan ve yanıt veren, relaps/refrakter indolen non-Hodgkin lenfoma hastalarında, gözlem ile progresyona kadar subkütan rituksimab idame tedavisinin karşılaştırıldığı randomize çalışma.

Bu çalışma 'MabCute' olarak bilinmektedir.

Çalışmanın protokol numarası: MO25455

Bu çalışmanın ClinicalTrials.gov tanımlama kodu: NCT01461928.

Bu çalışmanın EudraCT numarası: 2010-023407-95