

Rezultati kliničnega preskušanja - povzetek za nestrokovnjake

Raziskava o tem, ali daljše zdravljenje z rituksimabom bolnikom z ne-Hodgkinovim limfomom dodatno koristi in ali to vpliva na varnost zdravljenja (raziskava MabCute)

Polni naslov raziskave je naveden na koncu tega povzetka.

Hvala!

Zahvaljujemo se bolnikom, ki so sodelovali v tem kliničnem preskušanju (v tem dokumentu imenovanem »raziskava«). Njihovo velikodušno sodelovanje je raziskovalcem pomagalo do odgovorov na pomembna medicinska vprašanja o ne-Hodgkinovem limfomu (NHL) in o tem, kako lahko raziskovano zdravilo rituksimab uporabljamo za zdravljenje bolnikov s to boleznijo.

Upamo, da vam bo ta povzetek pomagal razumeti rezultate te raziskave in možnost njihove uporabe za boljšo obravnavo bolnikov z NHL.

O tem povzetku

Ta povzetek rezultatov raziskave je pripravljen za:

- širšo javnost in
- bolnike, ki so sodelovali v raziskavi.

Raziskava se je začela decembra 2011 in zadnji bolnik jo je dokončal v avgustu 2018. Ta povzetek je bil napisan po koncu raziskave in temelji na informacijah, znanih v času pisanja (februar 2020).

Ena sama raziskava nam ne more povedati vsega o tveganjih in koristih zdravila. Za ugotovitev vsega, kar moramo vedeti, mora v številnih raziskavah sodelovati veliko oseb. Rezultati te raziskave se lahko razlikujejo od rezultatov drugih raziskav z istim zdravilom. To pomeni, da vaše odločitve ne smejo temeljiti le na tej raziskavi – **pred odločitvami o svojem zdravljenju se vedno posvetujte z zdravnikom.**

Vsebina povzetka

1. Splošne informacije o tej raziskavi
2. Kdo je sodeloval v tej raziskavi?
3. Kaj se je dogajalo med raziskavo?
4. Kakšni so bili rezultati raziskave?
5. Kakšni so bili neželeni učinki?
6. Kako je ta raziskava pomagala pri raziskovanju?
7. So v načrtu še druge raziskave?
8. Kje lahko najdem več informacij?

Ključne informacije o tej raziskavi

- Ta raziskava, imenovana MabCute, je potekala pri bolnikih z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), ki so že prejeli **običajno zdravljenje**. Običajno zdravljenje obsega obdobje **uvodnega zdravljenja** z zdravilom, imenovanim rituksimab, in kemoterapijo (znano kot indukcijsko zdravljenje), ki mu sledi 2-letno obdobje zdravljenja samo z rituksimabom (znano kot »**vzdrževalno zdravljenje I**«). Trenutno bolniki v okviru takšnega običajnega režima zdravljenja prejema rituksimab vsega skupaj približno 2,5 leta.
- Namen raziskave MabCute je bil ugotoviti, ali lahko bolnikom, ki so prejeli običajni režim zdravljenja, koristi **dodatno 2-letno** zdravljenje z rituksimabom – to imenujemo »**vzdrževalno zdravljenje II**«.
- Bolniki, ki so prejeli običajno zdravljenje (**uvodno zdravljenje + vzdrževalno zdravljenje I**), so bili v obdobju »**vzdrževalnega zdravljenja II**« razdeljeni v dve skupini:
 - Ena skupina je prejela rituksimab **dodatni 2 leti** (imenovana **skupina z rituksimabom**).
 - Druga skupina **ni prejela dodatnega** zdravljenja z rituksimabom (temveč so jo le opazovali, imenovana **opazovalna skupina**).
- Uvrstitev vsakega bolnika v eno izmed obeh skupin je bila določena naključno.
- V obdobje »**vzdrževalnega zdravljenja II**« te raziskave je bilo vključenih 276 bolnikov, ki so prejeli običajno zdravljenje.
- Ob koncu raziskave so imeli le maloštevilni bolniki v eni in drugi skupini znake poslabšanja raka (znano kot »napredovanje bolezni«).
 - Ker je bilo število teh bolnikov tako majhno, na podlagi te raziskave ne moremo izpeljati trdnih zaključkov o učinkovitosti **dodatnega** zdravljenja z rituksimabom po **običajnem zdravljenju**.
- Število bolnikov, ki so se jim pojavili neželeni učinki, je bilo v obeh skupinah podobno. Odkritega ni bilo nič novega o celokupni varnosti rituksimaba in neželeni učinki so bili takšni, kot so bili pričakovani na podlagi prejšnjih kliničnih preskušanj rituksimaba.

1. Splošne informacije o tej raziskavi

Zakaj je bila ta raziskava izvedena?

Ne-Hodgkinov limfom (NHL) je rak limfnega sistema. Limfni sistem je pomemben del imunskega sistema in telesu pomaga pri premagovanju okužb. Pomaga tudi pri prenašanju tekočin v telesu. NHL je bolezen, pri kateri začne telo proizvajati preveč nenormalnih (rakavih) limfocitov – celic, ki sodelujejo pri premagovanju okužb. Ti nenormalni limfociti so lahko prisotni kjer koli v limfnem sistemu (na primer v bezgavkah ali vranici), lahko pa se razširijo tudi v druge dele telesa, na primer v jetra ali možgane.

Običajno zdravljenje NHL obsega začetno zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in posebne vrste ciljno usmerjenega zdravljenja z zdravilom, imenovanim rituksimab. Bolniki to kombinacijo prejemajo v 6 do 8 ciklusih zdravljenja in to imenujemo »**indukcijsko zdravljenje**«. Temu sledita 2 leti zdravljenja samo z rituksimabom in to imenujemo »**vzdrževalno zdravljenje I**«. Običajni režim zdravljenja traja skupaj približno 2,5 leta in so ga prejeli vsi bolniki v tej raziskavi.

Namen raziskave je bil ugotoviti, ali lahko uporaba rituksimaba **dodatni** 2 leti po »**vzdrževalnem zdravljenju I**« - imenovana »**vzdrževalno zdravljenje II**« - izboljša izide (manj bolnikov z znaki poslabšanja raka, kar imenujemo »napredovanje bolezni«) v primerjavi z običajnim 2-letnim »**vzdrževalnim zdravljenjem I**«.

Kaj je bilo raziskovano zdravilo?

Predmet te raziskave je bilo zdravilo, imenovano »rituksimab«.

Rituksimab (Rituxan[®] ali MabThera[®]) je zdravilo, odobreno za zdravljenje:

- vrste krvnega raka, imenovanega ne-Hodgkinov limfom,
- vrste krvnega raka, imenovanega kronična limfocitna levkemija,
- revmatoidnega artritisa, ki je avtoimunska bolezen sklepov,
- granulomatoznega poliangiitisa in mikroskopskega poliangiitisa, ki sta dve vrsti avtoimunske bolezni krvnih žil pri odraslih in otrocih,
- navadnega pemfigusa (življenje ogrožajoče avtoimunske bolezni, ki povzroči nastajanje mehurjev na koži, ustni sluznici in drugih sluznicah).

Pri NHL je povečano število nenormalnih (rakavih) limfocitov B. Limfociti B so vrsta belih krvnih celic, ki imajo v imunskem sistemu pomembno vlogo, saj telesu pomagajo pri premagovanju okužb. Rituksimab je učinkovito zdravilo za zdravljenje NHL, ker zmanjša število rakavih limfocitov B v krvi in drugih tkivih.

Kaj so raziskovalci želeli ugotoviti?

- Raziskovalci so izvedli to raziskavo, da bi ugotovili, ali daljše zdravljenje z rituksimabom v obdobju »**vzdrževalnega zdravljenja II**« izboljša uspehe zdravljenja bolnikov (glejte poglavje 4 »Kakšni so bili rezultati raziskave?«).
- Ugotoviti so želeli tudi, kako varno je bilo **dodatno** zdravljenje z rituksimabom v obdobju »**vzdrževalnega zdravljenja II**« - v ta namen so spremljali, koliko bolnikom so se med to raziskavo pojavili neželeni učinki (glejte poglavje 5 »Kakšni so bili neželeni učinki?«).

Glavno vprašanje, na katero so raziskovalci želeli najti odgovor, je bilo:

1. Koliko časa so bolniki ostali brez znakov in simptomov poslabšanja raka (znano kot »napredovanje bolezni«)?

Med drugimi vprašanji, na katera so raziskovalci želeli najti odgovor, sta bili:

2. Ali je **dodatno** zdravljenje z rituksimabom v »**vzdrževalnem zdravljenju II**« bolnikom pomagalo živeti dalj časa?
3. Kako varno je bilo **dodatno** zdravljenje z rituksimabom v »**vzdrževalnem zdravljenju II**« v primerjavi s tistim, ki ni vključevalo dodatnega zdravljenja?

Za kakšno vrsto raziskave je šlo?

To je bila raziskava »**3. faze**«. To pomeni, da je bilo v to raziskavo vključeno veliko število bolnikov z NHL.

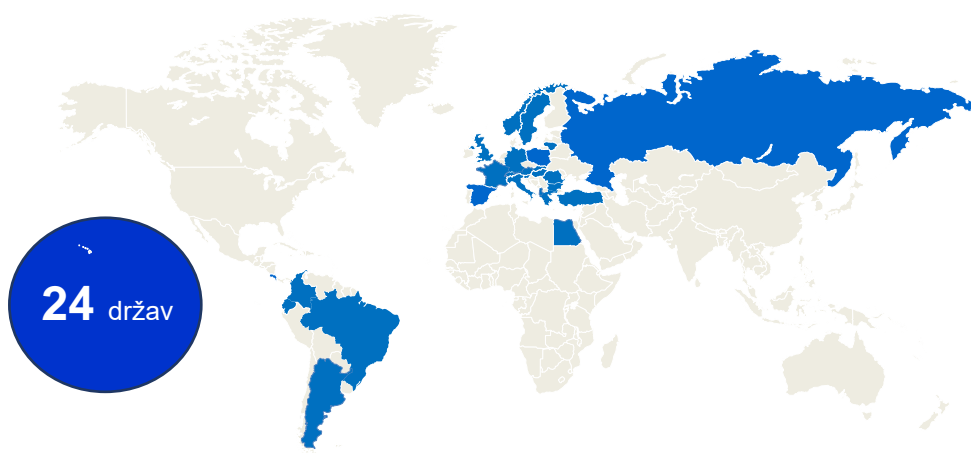
Raziskava je bila »**randomizirana**«. To pomeni, da je bila uvrstitev bolnikov v eno ali drugo skupino določena naključno – kot z metom kovanca.

Raziskava je bila »**odprta**«. To pomeni, da so vsi, tudi raziskovalci in bolniki, vedeli, kakšno zdravljenje bolniki prejemajo.

Kdaj in kje je potekala raziskava?

Raziskava se je začela decembra 2011 in zadnji bolnik je raziskavo dokončal v avgustu 2018. Ta povzetek je bil napisan po koncu raziskave.

Raziskava je potekala v 180 raziskovalnih centrih v 24 državah iz 3 regij. Regije so vključevale Evropo, Južno Ameriko in Afriko (prikazano na spodnjem zemljevidu).



- Albanija
- Argentina
- Avstrija
- Brazilija
- Bolgarija
- Kolumbija
- Ekvador
- Egipt
- Francija
- Nemčija
- Grčija
- Madžarska
- Italija
- Litva
- Norveška
- Romunija
- Rusija
- Slovaška
- Slovenija
- Španija
- Švedska
- Švica
- Turčija
- Združeno kraljestvo

2. Kdo je sodeloval v tej raziskavi?

V tej raziskavi je 692 bolnikov z NHL vsega skupaj približno 2,5 leta prejelo običajno zdravljenje (kombinacijo kemoterapije in rituksimaba, ki ji je sledilo 2-letno zdravljenje z rituksimabom [»**vzdrževalno zdravljenje I**«]).

Od teh bolnikov jih je 276 nadaljevalo, in sicer so ali prejeli **dodatno** zdravljenje z rituksimabom v »**vzdrževalnem zdravljenju II**« do 2 leti (138 bolnikov – **skupina z rituksimabom**) ali niso prejeli dodatnega zdravljenja (138 bolnikov – **opazovalna skupina**).

V **skupini z rituksimabom**, ki je v »**vzdrževalnem zdravljenju II**« prejela **dodatno** zdravljenje z rituksimabom:

- je bilo 74 od 138 bolnikov moških (53,6 %).
- Povprečna starost vseh bolnikov je bila 64 let.

V **opazovalni skupini**, ki **ni** prejela **dodatnega zdravljenja**:

- je bilo 68 od 138 bolnikov moških (49,3 %).
- Povprečna starost vseh bolnikov je bila 65 let.

Bolniki so lahko sodelovali v raziskavi, če so:

- bili stari vsaj 18 let,
- imeli postavljeno diagnozo NHL,
- so za NHL predhodno prejeli zdravljenje, ki ali:
 - ni delovalo ali
 - je nekaj časa delovalo, a se jim je NHL ponovil.

Bolniki niso mogli sodelovati v raziskavi, če:

- so imeli druge pomembne zdravstvene težave.
- Bolnice niso mogle sodelovati, če so bile noseče ali so dojile.

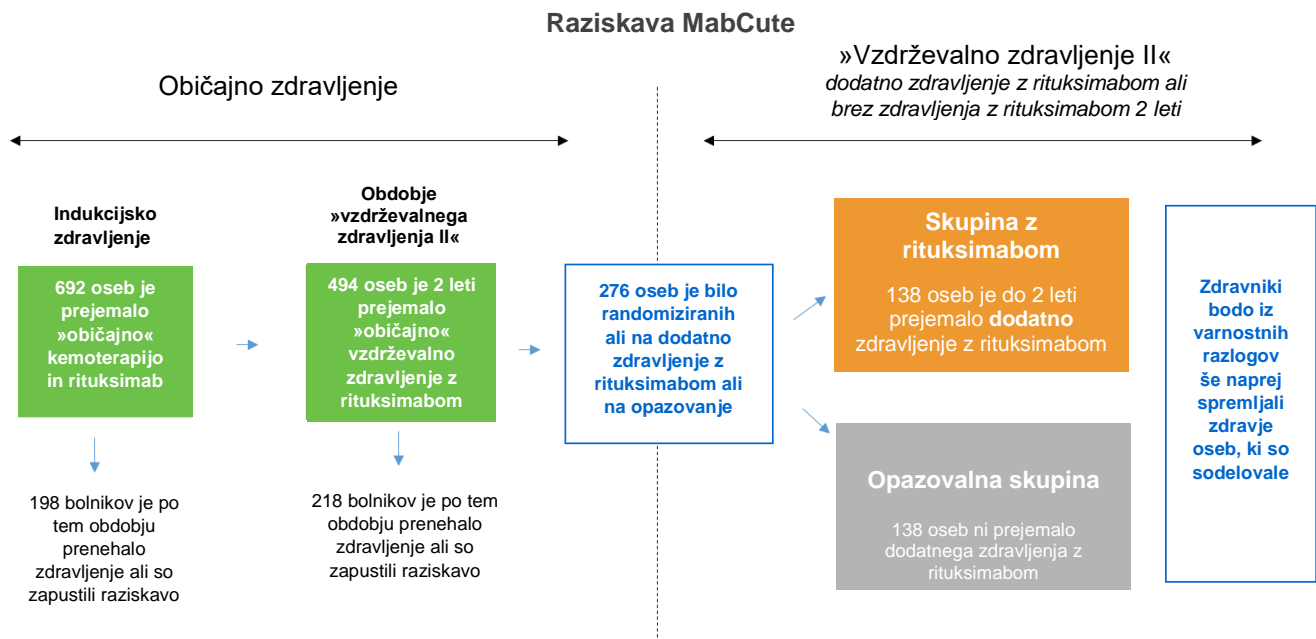
3. Kaj se je dogajalo med raziskavo?

V raziskavi MabCute so bolnike za obdobje »**vzdrževalnega zdravljenja II**« z računalnikom randomizirali (naključno uvrstili) v eno od dveh skupin.

Ti skupini sta bili:

- **Skupina z rituksimabom:** bolnikom so vsakih 8 tednov v obdobju do 2 leti **dodatno** injicirali rituksimab pod kožo.
- **Opazovalna skupina:** bolniki niso prejeli dodatnega zdravljenja.

Spodnji diagram prikazuje celoten potek dogajanja pri bolnikih, ki so vstopili v raziskavo MabCute. V obdobje »**vzdrževalnega zdravljenja II**« niso vstopili vsi bolniki, ki so prejeli običajno zdravljenje (indukcijsko zdravljenje in »**vzdrževalno zdravljenje I**«):



4. Kakšni so bili rezultati raziskave?

1. vprašanje: Koliko časa so bolniki ostali brez znakov in simptomov poslabšanja raka (znano kot »napredovanje bolezni«)?

Do konca raziskave je večina bolnikov ostala brez znakov in simptomov napredovanja bolezni. V celoti so se pri 46 od 276 bolnikov pokazali znaki napredovanja bolezni ali so bolniki umrli (19 v **skupini z rituksimabom**, ki je med obdobjem »vzdrževalnega zdravljenja II« prejela **dodatno** zdravljenje z rituksimabom, in 27 v **opazovalni skupini**, ki med tem obdobjem ni prejela dodatnega zdravljenja).

Skupina z rituksimabom	Opazovalna skupina
19/138 bolnikov	27/138 bolnikov
Napredovanje bolezni (15 bolnikov) Smrt (4 bolniki)	Napredovanje bolezni (22 bolnikov) Smrt (5 bolnikov)

Ker je bilo število bolnikov z napredovanjem bolezni tako majhno, na podlagi raziskave ne moremo izpeljati nobenih trdnih zaključkov o koristih **dodatnega** zdravljenja z rituksimabom v obdobju **»vzdrževalnega zdravljenja II«**.

2. vprašanje: Ali je dodatno zdravljenje z rituksimabom v »vzdrževalnem zdravljenju II« bolnikom pomagalo živeti dalj časa?

Drug podatek, ki so ga zbirali raziskovalci, je bil, kako dolgo so živeli bolniki v raziskavi med prejetjem zdravljenja.

Do konca raziskave ni bilo nobenih znakov, da so bolniki v **skupini z rituksimabom** živeli dlje kot bolniki v **opazovalni skupini**. Toda ker je bilo število bolnikov z napredovanjem bolezni tako majhno, na podlagi raziskave ne moremo izpeljati nobenih trdnih zaključkov.

- Od randomizacije bolnikov v obdobje »vzdrževalnega zdravljenja II« je bilo vsega skupaj 18 smrti (zaradi napredovanja bolezni – glejte zgoraj – ali drugih razlogov).
 - 10 v skupini z rituksimabom
 - 8 v opazovalni skupini

To poglavje prikazuje le ključne rezultate raziskave. Informacije o vseh drugih rezultatih lahko najdete na spletnih mestih, navedenih na koncu tega povzetka (glejte poglavje 8).

5. Kakšni so bili neželeni učinki?

Neželeni učinki so neželene zdravstvene težave (na primer glavobol), ki se pojavijo med raziskavo, ne glede na to, ali so te težave po zdravnikovi presoji povezane z zdravljenjem v raziskavi ali ne.

Vsi neželeni učinki se niso pojavili pri vseh bolnikih v raziskavi.

V nadaljevanju so navedeni resni in pogosti neželeni učinki.

Resni neželeni učinki

Neželen učinek velja za »resnega«, če je življenje ogrožajoč, zahteva oskrbo v bolnišnici ali povzroči trajne težave. V raziskavi so beležili podatke o vseh neželenih učinkih, naj so bili vzrok zanje zdravljenje, bolnikova bolezen ali drugi vzroki.

Med celotno raziskavo (**indukcijsko zdravljenje, »vzdrževalno zdravljenje I« in »vzdrževalno zdravljenje II«**) je imelo 49 % bolnikov vsaj en resen neželen učinek (ki je lahko bil povezan z zdravljenjem z rituksimabom ali pa tudi ne).

Raziskava je spremljala tudi neželene učinke zgolj v delu »vzdrževalnega zdravljenja II« raziskave. Spremljanje je zajelo obe skupini, tudi če neželeni učinki niso bili povezani z raziskovanim zdravilom (to pomeni, da so glede neželenih učinkov spremljali tudi bolnike v **opazovalni skupini**, ki niso prejeli dodatnega zdravljenja z rituksimabom). Med obdobjem »vzdrževalnega zdravljenja II« raziskave je bilo število bolnikov z resnimi neželenimi učinki v **skupini z rituksimabom** (22,5 % bolnikov) podobno kot v **opazovalni skupini** (23,2 % bolnikov). Najpogosteje poročana resna neželena učinka med tem obdobjem sta bila pljučnica (5,8 % in 2,9 %) in zastrupitev krvi (1,4 % v obeh skupinah).

Med obdobjem »vzdrževalnega zdravljenja II« raziskave se je 10 od 138 bolnikov (7,2 %) v **skupini z rituksimabom** odločilo, da zaradi neželenih učinkov prenehajo prejemati zdravilo. Pet bolnikov v **skupini z rituksimabom** in 6 bolnikov v **opazovalni skupini** je imelo vsaj en neželen učinek, ki je povzročil smrt.

Najpogostejši neželeni učinki

V celoti je imelo med obdobjem »**vzdrževalnega zdravljenja II**« v tem preskušanju vsaj en neželen učinek 111 od 138 (80,4 %) bolnikov v **skupini z rituksimabom** v primerjavi z 80 od 138 (58 %) bolnikov v **opazovalni skupini**.

Najpogostejši neželeni učinki so bili kašelj, pljučnica in bronhitis, okužba v prsnem košu, majhno število belih krvnih celic in zamašen nos.

Drugi neželeni učinki

Informacije o drugih neželenih učinkih (ki niso navedeni v zgornjih poglavjih) lahko najdete na spletnih mestih, navedenih na koncu tega povzetka – glejte poglavje 8.

6. Kako je ta raziskava pomagala pri raziskovanju?

Tukaj predstavljene informacije izvirajo iz ene same raziskave pri bolnikih z NHL in ti rezultati so raziskovalcem pomagali, da so izvedeli več o vlogi rituksimaba pri zdravljenju NHL. O koristi **dodatnega** zdravljenja z rituksimabom (opredeljenega kot obdobje »**vzdrževalnega zdravljenja II**«) po običajnem zdravljenju (**indukcijsko zdravljenje in »vzdrževalno zdravljenje I**«) pri teh bolnikih ni bilo mogoče izpeljati nobenih trdnih zaključkov. Vsekakor pa dodatno zdravljenje ni imelo vpliva na varnost rituksimaba in ugotovili niso nobenih novih varnostnih pomislekov.

Ena sama raziskava nam ne more povedati vsega o tveganjih in koristih določenega zdravila. Za ugotovitev vsega, kar moramo vedeti, mora v številnih raziskavah sodelovati veliko oseb. Rezultati te raziskave se lahko razlikujejo od rezultatov drugih raziskav z istim zdravilom.

- To pomeni, da vaše odločitve ne smejo temeljiti le na tem enem povzetku – pred odločitvami o svojem zdravljenju se vedno posvetujte s svojim zdravnikom.

7. So v načrtu še druge raziskave?

Pri bolnikih z NHL ni več načrtovanih nadaljnjih raziskav o koristi **dodatnega** zdravljenja z rituksimabom po običajnem »vzdrževalnem zdravljenju I«.

8. Kje lahko najdem več informacij?

Več informacij o tej raziskavi lahko najdete na spletnih mestih, ki so navedena spodaj:

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

Na koga se lahko obrnem, če imam vprašanja o tej raziskavi?

Če imate po branju tega povzetka dodatna vprašanja:

- Obiščite spletno mesto ForPatients in izpolnite obrazec za stik – <https://forpatients.roche.com>
- Obrnite se na predstavnika v vaši lokalni pisarni podjetja Roche.

Če ste sodelovali v tej raziskavi in imate kakšna vprašanja o rezultatih:

- Posvetujte se z zdravnikom raziskovalcem ali osebjem v bolnišnici ali ambulanti, kjer je potekala raziskava.

Če imate vprašanja o svojem zdravljenju:

- Pogovorite se z zdravnikom, ki je zadolžen za vaše zdravljenje.

Kdo je raziskavo organiziral in plačal?

Raziskavo je organiziralo in plačalo podjetje F. Hoffmann-La Roche Ltd, ki ima sedež v Baslu v Švici.

Polni naslov raziskave in drugi identifikacijski podatki

Polni naslov te raziskave je:

Učinkovitost in varnost podaljšanega vzdrževalnega zdravljenja s subkutanim rituksimabom pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim indolentnim ne-Hodgkinovim limfomom: rezultati raziskave III. faze MabCute.

Raziskava je znana pod imenom »MabCute«.

Številka protokola te raziskave je: MO25455

Identifikacijska oznaka te raziskave na ClinicalTrials.gov je: NCT01461928.

Številka EudraCT te raziskave je: 2010-023407-95