

Kliinilise uuringu tulemused – kokkuvõtte tavalugejale

Uuring venetoklaksi ja obinutuzumabi võrdlemiseks kloorambutsiili ja obinutuzumabiga pikaajalise vere- ja luuüdivähi ehk kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel, kellel on ka teisi haigusi (uuring CLL14)

Uuringu täielikku nimetust vt kokkuvõtte lõpust.

Kokkuvõtte

Kokkuvõtte sisukord

1. [Üldteave uuringu kohta](#)

2. [Kes uuringus osalevad?](#)

3. [Mis on uuringu jooksul toimunud?](#)

4. [Millised on praeguseks saadud uuringutulemused?](#)

5. [Millised on kõrvaltoimed?](#)

6. [Millist kasu toob see uuring teadusele?](#)

7. [Kas kavandatakse ka teisi uuringuid?](#)

8. [Kust ma leian lisateavet?](#)

See kliinilise uuringu (mida selles dokumendis nimetatakse uuringuks) tulemuste kokkuvõtte on mõeldud

- üldsusele ja
- selles uuringus osalenutele.

Kokkuvõtte on kirjutatud uuringu esmaanalüüsi tulemuste põhjal (august 2018). Praeguseks võib olla juba rohkem infot.

Uuring algas 2014. aasta detsembris ja lõpeb 2021. aasta septembris. Kokkuvõtte sisaldab uuringu tulemusi kuni 2018. aasta augustini.

Kokkuvõtte kirjutamise ajal uuring alles kestab, mis tähendab, et kokkuvõttes on toodud uuringu ühe osa mõned olulisemad tulemused.

Mitte ükski uuring ei saa anda infot kõigi ravimiga seotud riskide ja kasude kohta. Selleks, et ravimi kohta kõike vajalikku teada saada, on vaja palju uuringuid mitmetel patsientidel.

Selle uuringu tulemused võivad erineda teiste sama ravimi uuringute tulemustest.

- See tähendab, et te ei tohiks ainult selle kokkuvõtte põhjal midagi otsustada; enne ravimeid puudutavate otsuste tegemist konsulteerige alati arstiga.

Täname selles uuringus osalejaid

Uuringus osalevad patsiendid aitavad teadlastel leida vastuseid olulistele küsimustele kroonilise lümfoidse leukeemia ja uuritavate ravimite kohta.

Põhiteave uuringu kohta

- Uuringu eesmärk on võrrelda hiljuti välja töötatud ravimit (uuringuravim) olemasoleva ravimiga pikaajalise vere- ja lüüdivähi ühe alaliigi, kroonilise lümfoitse leukeemia ehk KLLiga patsientidel.
- Selles uuringus antakse osalejatele kas uuringuravimit (venetoklaks koos obinutuzumabiga) või olemasolevat ravimit (kloorambutsiil koos obinutuzumabiga).
 - See, millist ravi keegi saab, otsustatakse juhuvaliku alusel.
- Uuringu põhifaasis osaleb 432 patsienti 21 riigist.
- Siiani on uuringutulemused näidanud, et venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooni saanutest 88% ei surnud ja nende vähktõbi ei süvenenud vähemalt 2 aasta jooksul pärast ravi alustamist, samal ajal kui kloorambutsiili ja obinutuzumabi saanute seas oli selliseid patsiente 64%.
- Venetoklaksi-obinutuzumabi rühmas esines tõsiseid kõrvaltoimeid umbes 49%-l patsientidest (104 patsiendil 212-st); kloorambutsiili-obinutuzumabi rühmas esines neid 42%-l patsientidest (90 patsiendil 214-st).
- Kõrvaltoimet peetakse tõsiseks, kui see kas
 - lõpeb surmaga,
 - on eluohtlik,
 - nõuab haiglaravi või haiglaravi pikendamist,
 - põhjustab püsiva või tõsise puude või töövõime kaotuse,
 - põhjustab ravimit saanud ema lapsel sünnidefekti,
 - on uuringuarsti hinnangul tõsine.
- Selle kokkuvõtte kirjutamise ajal kestab uuring veel edasi. Uuring lõpeb septembris 2021.

1. Üldteave uuringu kohta

Miks uuringut tehakse?

Enamik KLLiga patsiente põeb lisaks KLLile ka teisi haigusi. Patsientidele antakse sageli koos kahte ravimit – kloorambutsiili ja obinutuzumabi.

Võrreldes teiste ravimitega, võimaldab kloorambutsiil koos obinutuzumabiga mõnel KLLiga patsiendil elada kauem ilma vähktõve süvenemiseta ja pikendab eluiga ka üldiselt. Siiski tapavad keemiaravis kasutatavad ravimid sageli koos vähirakkudega ka terveid rakke, mis viib soovimatute kõrvaltoimete tekkeni.

Selleks, et patsiendid saaksid elada kauem ilma haiguse süvenemiseta, on vaja uusi ravimeid, mida saab ettenähtud aja jooksul keemiaravi kõrvaltoimeid kartmata võtta.

Millised on uuringuravimid?

Obinutuzumab on olemasolev ravim, millega ravitakse KLLiga patsiente, kes põevad lisaks KLLile ka teisi haigusi.

- Seda hääldatakse „o-bi-nu-tu-su-maab“.
- Obinutuzumab aitab immuunsüsteemil vähiga võidelda, selle eesmärk on vähirakkude kasvu ja leviku peatamine.

Millised on uuringuravimid? (jätkub)

Obinutuzumabi määratakse sageli koos teise ravimiga, mille nimi on **kloorambutsiil**.

- Seda hääldatakse „kloor-am-but-siil“.
- Kloorambutsiil on keemiaravis kasutatav ravim, mis hävitab otseselt vähirakke.

Selles uuringus saavad patsiendid obinutuzumabi kloorambutsiili asemel koos uue ravimi **venetoklaksiga**.

- Seda hääldatakse „ve-ne-tok-laks“.
- Venetoklaks on ravim, mis põhjustab vähirakkude surma, kuid teeb seda teisiti kui kloorambutsiil.

Millele teadlased vastuseid otsivad?

- Selle uuringu eesmärk on uurida kahe KLLi raviks kasutatava ravimi kombinatsiooni häid ja halbu toimeid. Üks raviviis on ravimite venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsioon (venetoklaks koos obinutuzumabiga; uuringuravim).
- Teine raviviis on ravimite obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsioon (kloorambutsiil koos obinutuzumabiga; olemasolev ravim).
- Teadlaste eesmärk on võrrelda uuringuravimi ja olemasoleva ravimi toimeid (vt [jaotist 4 „Millised on praeguseks saadud uuringutulemused?“](#)).
- Samuti huvitab neid uuringuravimi ohutus – selleks kontrollitakse, kui paljudel patsientidel tekivad selle uuringu jooksul kummagi ravimikombinatsiooni kasutamisel kõrvaltoimed (vt [jaotist 5 „Millised on kõrvaltoimed?“](#)).

Põhiküsimus, millele teadlased vastust otsivad, on järgmine:

kas KLLiga patsiendid, kellel on ka teisi haigusi, elavad uut ravimit võttes kauem ilma vähktõve süvenemiseta kui olemasolevat ravimit võtavad patsiendid?

Millise uuringuga on tegu?

See on III faasi uuring. See tähendab, et enne seda uuringut katsetati venetoklaksi koos obinutuzumabiga väiksemal arvul KLLiga patsientidel. Selles uuringus võtab suurem arv KLLiga patsiente kas venetoklaksi koos obinutuzumabiga või kloorambutsiili koos obinutuzumabiga (KLLi tavaravi). Uuritakse venetoklaksi ja obinutuzumabi kõrvaltoimeid ning seda, kas venetoklaks koos obinutuzumabiga aitab KLLiga patsientidel elada kauem ilma vähktõve süvenemiseta.

Uuring on randomiseeritud. See tähendab, et otsus, milliseid ravimeid uuringus osalevad patsiendid saavad, otsustatakse juhuvaliku alusel – nii nagu kulli ja kirja visates.

See on avatud uuring. See tähendab, et nii uuringus osaleja kui ka uuringuarst teavad, millist ravi patsient saab.

Millal ja kus uuringut tehakse?

Uuring algas 2014. aasta detsembris, mil toimus väheste patsientidega eeluuring, et saada teavet uuringuravimi esialgsete kõrvaltoimete kohta.

Põhiuuring algas 2015. aasta juulis ja lõpeb 2021. aasta septembris. Kokkuvõtte sisaldab uuringu esmaanalüüsi tulemusi kuni augustini 2018. Kokkuvõtte kirjutamise ajal uuring alles kestab, mis tähendab, et kokkuvõttes on toodud uuringu ühe osa täielikud tulemused.

Uuringut tehakse 196 uuringukeskuses 21 riigis Euroopas, Lõuna-Ameerikas, Põhja-Ameerikas ja Austraalias. Järgmisel kaardil on märgitud riigid, kus uuringut tehakse.

- Argentina
- Austraalia
- Austria
- Brasiilia
- Bulgaaria
- Kanada
- Horvaatia
- Taani
- Eesti
- Prantsusmaa
- Saksamaa
- Itaalia
- Mehhiko
- Uus-Meremaa
- Poola
- Rumeenia
- Venemaa
- Hispaania
- Šveits
- Ühendkuningriik
- Ameerika Ühendriigid



2. Kes uuringus osalevad?

Uuringus osaleb 445 KLLiga patsienti, kellel on ka mõni teine haigus, 13 neist eeluuringus ja 432 põhiuuringus.

Põhiuuringus osalejad olid uuringuga liitumise ajal 41- kuni 89-aastased. 289 patsienti 432-st (67%) on mehed ja 143 patsienti 432-st (33%) on naised.

2. Kes uuringus osalevad? (jätkub)

Uuringuga said liituda patsiendid:

- kellel oli KLL ja kes vajasid seetõttu vähiravi,
- kes ei olnud varem vähiravi saanud,
- kellel oli ka mõni teine haigus.

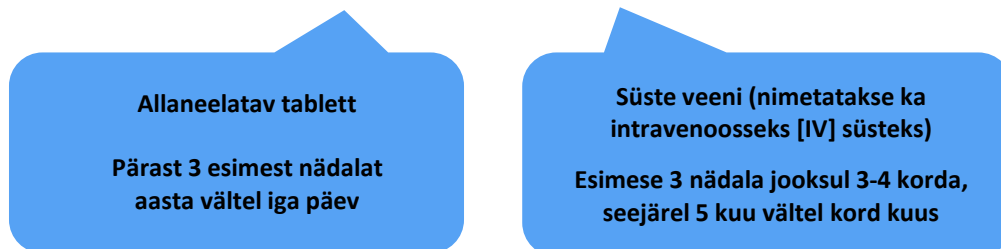
3. Mis on uuringu jooksul toimunud?

Enne põhiuuringu algust uuriti venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooni kõrvaltoimeid väikeses eeluuringus, kus osales 13 patsienti.

Põhiuuringus jagati patsiendid juhuslikkuse alusel saama ühte kahest ravimikombinatsioonist. Saadava ravi valis juhuslikkuse alusel arvuti. Arvutiprogramm oli kirjutatud nii, et patsiendil oli ligikaudu võrdne võimalus saada kas uuringuravimit või olemasolevat ravimit.

Kaks ravivõimalust on järgmised.

Uuringuravim = venetoklaks koos obinutuzumabiga



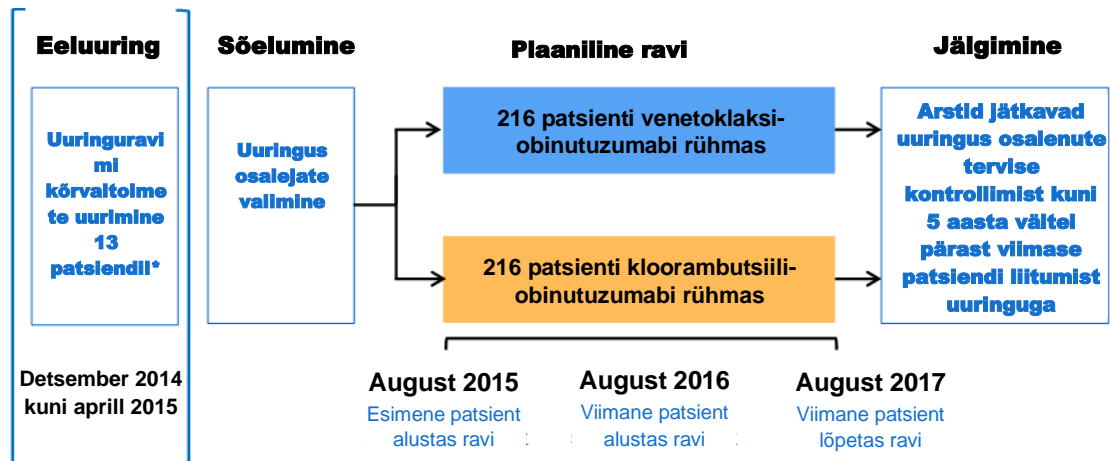
Olemasolev ravim = kloorambutsiil koos obinutuzumabiga



Uuring ei ole veel lõppenud, kuid patsiendid ei saa enam ei uuringu- ega olemasolevat ravimit. Sellegipoolest kutsutakse patsiente regulaarselt uuringukeskuste visiitidele, et kontrollida nende üldist tervislikku seisundit.

Altpoolt leiate rohkem infot selle kohta, mis on uuringus siiani toimunud ja millised on järgmised etapid.

3. Mis on uuringu jooksul toimunud? (jätkub)



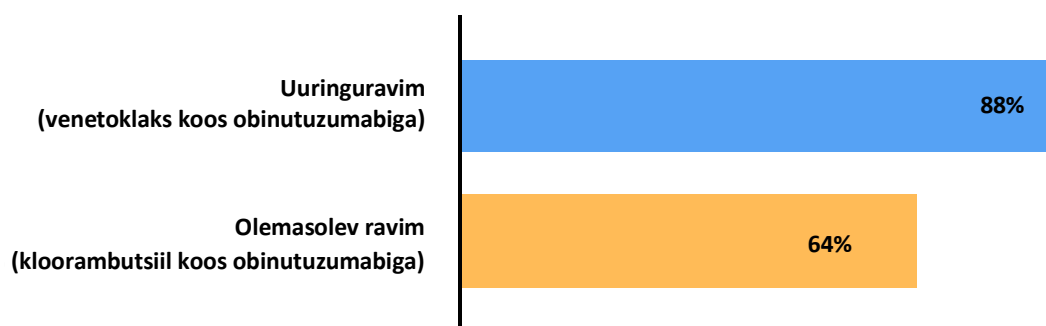
* Üks patsient katkestas eeluuringu osalemise, kuna tal tekkis esimese obinutuzumabiannuse saamisel tõsine kõrvaltoime.

4. Millised on praeguseks saadud uuringutulemused?

Küsimus. Kui palju oli patsiente, kes ei surnud ja kelle vähktõbi ei süvenenud vähemalt 2 aasta jooksul pärast uuringuga liitumist?

Venetoklaksi-obinutuzumabi rühma patsientidest moodustasid need, kes ei surnud ja kelle vähktõbi ei süvenenud vähemalt 2 aasta jooksul pärast uuringuga liitumist, 88%. Kloorambutsiili koos obinutuzumabiga saanute seas oli vastav näitaja 64%; see oli parem kui uuringus, milles esmakordselt tõestati kloorambutsiili ja obinutuzumabi kombinatsiooni tõhusust KLLi ravis.

Kui palju oli patsiente, kes ei surnud ja kelle vähktõbi ei süvenenud vähemalt 2 aasta jooksul pärast uuringuga liitumist?



Need tulemused andsid vastuse teadlaste põhiküsimusele ning näitasid, et KLLi ja kaasuvate haigustega patsiendid, kes said uut ravimit, elasid ilma vähktõve süvenemiseta kauem kui need patsiendid, kes said olemasolevat ravi.

Küsimus. Kui palju oli patsiente, kes ei surnud ja kelle vähktõbi ei süvenenud vähemalt 2 aasta jooksul pärast uuringuga liitumist? (jätkub)

Selle aja jooksul, mil uuringus osalevaid patsiente jälgiti, suri 37 inimest.

- Uuringuravimit (venetoklaks koos obinutuzumabiga) saanud ravirühmas suri 20 inimest 216-st (9,3%).
- Olemasolevat ravimit (kloorambutsiil koos obinutuzumabiga) saanud ravirühmas suri 17 inimest 216-st (7,9%).

Patsientide surma põhjuseks võis olla haiguse süvenemine, ravimi tõsised kõrvaltoimed või mõni muu põhjus. Siiski oli arstide arvamus, et enamikul juhtudest ei põhjustanud patsiendi surma KLLi ravi.

Praegu on veel liiga vara öelda, kas uuringuravim pikendab olemasoleva ravimiga võrreldes ka uuringus osalejate **üldist** eluiga. Sellele küsimusele loodavad teadlased leida vastuse uuringu lõpuks.

Selles jaotises on toodud ainult mõned uuringus praeguseks saadud põhitulemused. Kõigi teiste tulemuste kohta leiate infot tavalugejale mõeldud kokkuvõtte lõpus toodud veebilehtedelt (vt [jaotis 8](#)).

5. Millised on kõrvaltoimed?

Kõrvaltoimed ehk kõrvalnähud on soovimatud terviseprobleemid (näiteks peavalu), mis tekivad uuringu jooksul. Need ei pruugi ravimi võtmisega seotud olla. Kõigil uuringus osalejatel ei esinenud kõiki kõrvaltoimeid.

Milliseid kõrvaltoimeid selles randomiseeritud uuringus esines?

Uuringu jooksul tekkinud kõrvaltoimed on sarnased nende ravimite eelmistes uuringutes esinenud kõrvaltoimetega ning võimalikke uusi kõrvaltoimeid ei leitud.

Järgmistes jaotistes on loetletud sagedad ja tõsised kõrvaltoimed.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed

Uuringu jooksul esines 97 patsiendil 100-st (97%) vähemalt üks kõrvaltoime. Uuringuravimit võtnutest tekkis kõrvaltoime 94%-l, samal ajal kui olemasolevat ravimit võtnutest tekkis kõrvaltoime 99%-l.

Järgmises tabelis on toodud 10 kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimet.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, millest uuringu põhiosas teatati	Uuringuravi saanud inimesed (kokku 212 inimest)*	Olemasolevat ravi saanud inimesed (kokku 214 inimest)*
Vere valgeliblede vähesus (leukopeenia)	58% (122 patsienti 212-st)	57% (122 patsienti 214-st)
Reaktsioon ravimi veeni tilgutamisele	45% (95 patsienti 212-st)	51% (110 patsienti 214-st)
Kõhulahtisus	28% (59 patsienti 212-st)	15% (32 patsienti 214-st)
Verel hüübida aitavate vererakkude (vereliistakud ehk trombotsüüdid) vähesus ehk trombotsütopeenia	24% (51 patsienti 212-st)	23% (50 patsienti 214-st)
Palavik	23% (48 patsienti 212-st)	15% (33 patsienti 214-st)
liveldus	19% (40 patsienti 212-st)	21% (46 patsienti 214-st)
Vere punaliblede vähesus (aneemia)	17% (35 patsienti 212-st)	19% (40 patsienti 214-st)
Köha	16% (34 patsienti 212-st)	12% (25 patsienti 214-st)
Väsimus	15% (32 patsienti 212-st)	14% (30 patsienti 214-st)
Kõhukinnisus	13% (28 patsienti 212-st)	9% (19 patsienti 214-st)

* Kuus patsienti (neli, kes pidid saama uuringuravi, ja kaks, kes pidid saama olemasolevat ravi) ei saanud kumbagi ravi. Kolm patsienti ei saanud ravi, kuna nende haigus süvenes; üks võttis tagasi nõusoleku uuringus osaleda; ühe patsiendi osalemise uuringus tühistas arst ning üks patsient suri enne ravi alustamist. Kuna need patsiendid ei saanud kumbagi uuritavat ravi, ei ole neid kõrvaltoimete tabelis arvestatud.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõrvaltoimet peetakse tõsiseks, kui see lõpeb surmaga, on eluohtlik, nõuab haiglaravi või haiglaravi pikendamist, põhjustab püsiva või tõsise puude või töövõime kaotuse, põhjustab ravimit saanud ema lapsel sünnidefekti või on uuringuarsti hinnangul tõsine.

Uuringu jooksul esines kokku 46 patsiendil 100-st (46%) vähemalt üks tõsine kõrvaltoime. Venetoklaksi koos obinutuzumabiga saanutest tekkis 49%-l tõsine kõrvaltoime, samal ajal kui kloorambutsiili ja obinutuzumabi kombinatsiooni saanutest tekkis kõrvaltoime 42%-l.

Tõsised kõrvaltoimed, mis esinesid vähemalt kolmel patsiendil 100-st (3%) kummaski ravirühmas, on toodud järgmises tabelis.

Tõsised kõrvaltoimed, millest teatati uuringu põhiosas	Uuringuravi saanud inimesed (kokku 212 inimest)*	Olemasolevat ravi saanud inimesed (kokku 214 inimest)*
Palavik ja vere valgeliblede vähesus	5% (11 patsienti 212-st)	4% (8 patsienti 214-st)
Kopsupõletik (kopsunakkus)	5% (10 patsienti 212-st)	4% (9 patsienti 214-st)
Palavik	4% (8 patsienti 212-st)	3% (7 patsienti 214-st)
Tõsine reaktsioon nakkusele (nimetatakse ka veremürgistuseks või sepsiseks)	3% (6 patsienti 212-st)	1% (2 patsienti 214-st)

* Kuus patsienti (neli, kes pidid saama uuringuravi, ja kaks, kes pidid saama olemasolevat ravi) ei saanud kumbagi ravi. Kolm patsienti ei saanud ravi, kuna nende haigus süvenes; üks võttis tagasi nõusoleku uuringus osaleda; ühe patsiendi osalemise uuringus tühistas arst ning üks patsient suri enne ravi alustamist. Kuna need patsiendid ei saanud kumbagi uuritavat ravi, ei ole neid kõrvaltoimete tabelis arvestatud.

Teised kõrvaltoimed

Teiste kõrvaltoimete kohta (mida eelmistes jaotistes ei ole loetletud) leiate infot kokkuvõtte lõpus toodud veebisaitidelt, vt [jaotist 8](#).

6. Millist kasu toob see uuring teadusele?

Uuringu üldtulemuste alusel registreeriti uuringuravim 2019. aastal Ameerika Ühendriikides, mis tähendab, et arstid võivad seda seal KLLi raviks välja kirjutada ka väljaspool uuringut. Ilmselt järgneb sellele ravimi registreerimine ka teistes riikides.

Siin toodud info on pärit ühest uuringust, mis tehti 432-l KLLiga patsiendil, kellel oli ka mõni teine haigus. Uuringu tulemused annavad teadlastele rohkem infot venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooni kasutusvõimalustest seda tüüpi vähiga patsientidel.

6. Millist kasu toob see uuring teadusele? (jätkub)

Uuringust nähtub, et patsiente, kes ei surnud ja kelle vähktõbi ei süvenenud vähemalt 2 aasta jooksul pärast uuringuga liitumist, oli uuringuravi (venetoklaks koos obinutuzumabiga) saajate seas rohkem kui olemasoleva ravi (kloorambutsiil koos obinutuzumabiga) saajate seas. Uuringu jooksul tekkinud kõrvaltoimed on sarnased eelmistes nende ravimite kõrvaltoimete uuringutes esinenutega.

Mitte ükski uuring ei saa anda infot kõigi ravimiga seotud riskide ja kasude kohta. Selleks, et ravimi kohta kõike vajalikku teada saada, on vaja palju uuringuid mitmetel patsientidel. Selle uuringu tulemused võivad erineda teiste sama ravimi uuringute tulemustest.

- See tähendab, et te ei tohiks ainult selle kokkuvõtte põhjal midagi otsustada; enne ravimeid puudutavate otsuste tegemist konsulteerige alati arstiga.

7. Kas kavandatakse ka teisi uuringuid?

Venetoklaksi toimeid uuritakse ka teistes käimasolevates uuringutes. Ühes uues uuringus (NCT04285567) võrreldakse sama ravimikombinatsiooni toimet KLLiga patsientidel erinevate olemasolevate raviviisidega. Erinevalt sellest uuringust ei pea uues uuringus osalejatel olema ühtegi teist haigust.

8. Kust ma leiän lisateavet?

Lisateavet uuringu kohta leiate alltoodud veebisaitidelt:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02242942>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001810-24/DE>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-compare-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzu-46860.html>

Kui soovite lisateavet uuringutulemuste kohta, siis vastava teadusartikli täispealkiri on „Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions“. Teadusartikli autorid on K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon jt. Artikkel avaldati ajakirja The New England Journal of Medicine 380. numbris lk 2225–2236.

Eeluuringu kohta kirjutatud teadusartikli pealkiri on „Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia“. Teadusartikli autorid on K. Fischer, O. Al-Sawaf, A.-M. Fink, M. Dixon, J. Bahlo jt. Artikkel avaldati ajakirja Blood 129. numbris lk 2702–2705.

Kellega võin ühendust võtta, kui mul on uuringu kohta küsimusi?

Kui teil on pärast kokkuvõtte lugemist veel küsimusi:

- minge platvormile ForPatients ja täitke kontaktvorm
<https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-compare-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzu-46860.html>
- võtke ühendust ettevõtte Roche kohaliku kontoriga
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.html

Kui osalete selles uuringus ja teil on küsimusi uuringu tulemuste kohta,

- rääkige uuringuarsti või uuringut tegeva haigla või kliiniku personaliga.

Kui teil on küsimusi enda ravi kohta,

- rääkige oma raviarstiga.

Kes uuringut korraldab ja rahastab?

Uuringut korraldab ja rahastab ettevõtte F. Hoffmann–La Roche Ltd, mille peakorter asub Baselis Šveitsis. Uuringut CLL14 tehakse koostöös Saksamaa KLLi uurimisrühmaga, mille eesotsas on Michael Hallek, MD, Kölni Ülikoolist.

Venetoklaksi töötavad välja ettevõtted F. Hoffmann–La Roche ja AbbVie Inc. Ameerika Ühendriikides tegelevad selle turuletoomisega ühiselt AbbVie ja Genentech ning väljaspool Ameerika Ühendriike AbbVie.

Uuringu täielik nimetus ja muu tuvastusteave

Uuringu täielik nimetus on „Prospektiivne avatud mitmekeskuseline randomiseeritud III faasi uuring obinutuzumabi ja venetoklaksi (GDC-0199 [ABT-199]) kombineeritud raviskeemi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks obinutuzumabi ja kloorambutsiili efektiivsuse ja ohutusega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga (KLL) patsientidel, kellel on kaasuvaid haigusi“.

Uuringu lühinimetus on CLL14.

- Uuringuplaani number on BO25323.
- Uuringu tunnuscode veebilehel ClinicalTrials.gov on NCT02242942.
- Uuringu EudraCT-number on 2014-001810-24.