

Результаты клинического исследования — обзор для неспециалистов

Исследование, в котором сравнивается применение комбинации венетоклакса с обинутузумабом и комбинации хлорамбуцила с обинутузумабом у людей, длительно болеющих раком крови и костного мозга («хроническим лимфоцитарным лейкозом») и имеющих сопутствующие заболевания (исследование CLL14)

Полное название исследования приведено в конце этого обзора.

Об этом обзоре

Содержание обзора

1. [Общая информация об этом исследовании](#)

Здесь представлен обзор результатов клинического испытания (называемого «исследование» в этом документе), составленный для:

- широкой общественности и
- людей, участвовавших в этом исследовании.

2. [Кто участвует в этом исследовании?](#)

Этот обзор составлен на основе информации, полученной в результате предварительного анализа этого исследования (август 2018 г.). К настоящему моменту, возможно, уже появилась дополнительная информация.

3. [Какие этапы исследования проведены?](#)

Исследование началось в декабре 2014 г. и будет завершено в сентябре 2021 г. В этот обзор включены результаты, полученные на август 2018 г.

4. [Каковы результаты исследования на данный момент?](#)

На момент составления этого обзора проведение исследования все еще продолжалось: в этом обзоре представлены некоторые основные результаты одной части исследования.

5. [Каковы побочные эффекты?](#)

6. [Каков вклад этого исследования в развитие медицинской науки?](#)

Ни одно исследование в отдельности не может дать нам всю информацию о рисках и преимуществах, связанных с применением того или иного лекарства. Чтобы получить полную информацию, которую нам необходимо знать, требуется проведение многих исследований с участием множества людей.

7. [Планируются ли другие исследования?](#)

Результаты этого исследования могут отличаться от других исследований, в которых изучается этот же препарат.

8. [Где можно получить более подробную информацию?](#)

- Это значит, что вы не должны принимать какие-либо решения на основании только этого обзора: перед принятием решений о своем лечении всегда консультируйтесь со своим врачом.

Мы благодарны людям, участвующим в этом исследовании

Люди, участвующие в исследовании, помогают исследователям найти ответы на важные вопросы о хроническом лимфоцитарном лейкозе и об исследуемых препаратах.

Основная информация об этом исследовании

- Это исследование проводится для того, чтобы сравнить применение недавно разработанного лекарства («исследуемого препарата») и существующего препарата у людей, длительно болеющих раком крови и костного мозга, который называется «хронический лимфоцитарный лейкоз», сокращенно «ХЛЛ».
- В этом исследовании участники получают либо исследуемый препарат («венетоклакс + обинутузумаб»), либо существующий препарат («хлорамбуцил + обинутузумаб»).
 - Какой вид лечения будет получать каждый из участников, определялось методом случайного выбора.
- В основном этапе исследования принимает участие 432 человека в 21 стране.
- Согласно имеющимся на данный момент результатам исследования, 88% участников, получающих венетоклакс + обинутузумаб, прожили не менее 2 лет после начала лечения без летального исхода или прогрессирования рака, по сравнению с 64% участников, получающих хлорамбуцил + обинутузумаб.
- Примерно у 49% (104 из 212) участников, получающих венетоклакс + обинутузумаб, были серьезные побочные эффекты, по сравнению с приблизительно 42% (90 из 214) участников, получающих хлорамбуцил + обинутузумаб.
- Серьезные нежелательные явления — это побочные эффекты, которые:
 - приводят к летальному исходу;
 - угрожают жизни;
 - требуют госпитализации или ее продления;
 - приводят к стойкой или значительной инвалидизации или нетрудоспособности;
 - вызывают врожденные пороки развития у детей, чьи матери получали этот препарат;
 - являются серьезными по мнению врача-исследователя.
- На момент составления этого обзора проведение исследования все еще продолжается. Исследование завершится в сентябре 2021 г.

1. Общая информация об этом исследовании

Зачем проводится это исследование?

Большинство больных ХЛЛ имеют также другие заболевания («сопутствующие заболевания»). Такие люди зачастую получают одновременно два препарата: хлорамбуцил и обинутузумаб.

По сравнению с другими лекарствами комбинация «хлорамбуцил + обинутузумаб» позволяет некоторым людям с ХЛЛ прожить дольше без прогрессирования рака и вообще прожить дольше в целом. Тем не менее, химиотерапевтические препараты часто уничтожают не только раковые, но и здоровые клетки, что вызывает нежелательные побочные эффекты.

Необходимы новые виды лечения, которые позволят людям жить дольше без прогрессирования заболевания и которые можно применять в течение определенного периода времени без побочных эффектов химиотерапии.

Какие препараты исследуются?

Обинутузумаб — это существующий препарат, назначаемый людям с ХЛЛ, у которых есть сопутствующие заболевания.

- Название этого препарата произносится «обинутузумаб».
- Действие этого препарата заключается в том, что он помогает иммунной системе организма бороться с раком, способствуя остановке роста и распространения раковых клеток.

Какие препараты исследуются? (продолжение)

Обинутузумаб часто назначают в комбинации с другим препаратом, который называется «**хлорамбуцил**».

- Название этого препарата произносится «хлорамбуцил».
- Хлорамбуцил — это химиотерапевтический препарат, который непосредственно уничтожает раковые клетки.

В этом исследовании обинутузумаб также применяют в комбинации с новым препаратом, называемым «**венетоклак**», вместо хлорамбуцила.

- Название этого препарата произносится «венетоклак».
- Венетоклак вызывает гибель раковых клеток, однако его механизм действия отличается от хлорамбуцила.

Что исследователи хотят узнать?

- Цель этого исследования — изучить эффекты (хорошие и плохие) двух комбинаций препаратов при лечении ХЛЛ. Один вид лечения — это комбинация венетоклакса и обинутузумаба (далее называется «венетоклак + обинутузумаб», или «исследуемый препарат»).
- Другой вид лечения — комбинация обинутузумаба и хлорамбуцила (далее называется «хлорамбуцил + обинутузумаб», или «существующий препарат»).
- Исследователи хотят сравнить, насколько хорошо действуют исследуемый и существующий препараты (см. [раздел 4 «Каковы результаты исследования на данный момент?»](#)).
- Кроме того, они хотят узнать, насколько безопасен исследуемый препарат. Для этого определяют, у скольких людей, получающих каждую из комбинаций препаратов во время этого исследования, возникали побочные эффекты (см. [раздел 5 «Каковы побочные эффекты?»](#)).

Основной вопрос, на который исследователи стремятся получить ответ:

Живут ли люди с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями, получающие новый вид лечения, дольше без прогрессирования рака по сравнению с теми, кто получает существующий вид лечения?

К какому типу относится это исследование?

Это исследование «фазы 3». Это означает, что перед этим исследованием применение венетоклакса + обинутузумаба было проверено на небольшой группе людей с ХЛЛ. В этом же исследовании лечение венетоклаксом + обинутузумабом или хлорамбуцилом + обинутузумабом (стандартное лечение ХЛЛ) получает большее количество людей с ХЛЛ, чтобы узнать, каковы побочные эффекты венетоклакса + обинутузумаба и помогает ли эта комбинация людям с ХЛЛ прожить дольше без прогрессирования рака.

Это «рандомизированное» исследование. Это означает, что вид лечения, который получают участники исследования, определяется методом случайного выбора — наподобие подбрасывания монеты.

Это «открытое» исследование. Это означает, что участники этого исследования, а также врачи-исследователи, знают, какой именно вид лечения получают участники.

Когда и где проводится исследование?

Проведение исследования началось в декабре 2014 г. с «предварительного» исследования, в котором изучали побочные эффекты исследуемого препарата, возникающие в начале лечения, в небольшой группе пациентов.

Проведение основной части исследования началось в июле 2015 г. и будет завершено в сентябре 2021 г. В этот обзор включены предварительные результаты, полученные на август 2018 г. На момент составления этого обзора проведение исследования все еще продолжалось: в этом обзоре представлены полные результаты одной части исследования.

Это исследование проводится в 196 исследовательских центрах в 21 стране Европы, Южной Америки, Северной Америки и Австралии. Ниже представлена карта, на которой обозначены страны, в которых проводится это исследование.

- Аргентина
- Австралия
- Австрия
- Бразилия
- Болгария
- Канада
- Хорватия
- Дания
- Эстония
- Франция
- Германия
- Италия
- Мексика
- Новая Зеландия
- Польша
- Румыния
- Россия
- Испания
- Швейцария
- Великобритания
- Соединенные Штаты Америки



2. Кто участвует в этом исследовании?

Это исследование проводится с участием 445 человек с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями, 13 из которых участвовали в предварительном исследовании, а 432 — в основном исследовании.

На момент зачисления в исследование возраст участников основной части исследования составлял от 41 до 89 лет. Из 432 участников 289 (67%) — лица мужского пола, а 143 (33%) — женского пола.

2. Кто участвует в этом исследовании? (продолжение)

В это исследование могли быть зачислены пациенты, которые:

- больны ХЛЛ и нуждаются в лечении этого злокачественного заболевания;
- ранее не получали лечения этого злокачественного заболевания;
- имеют сопутствующие заболевания.

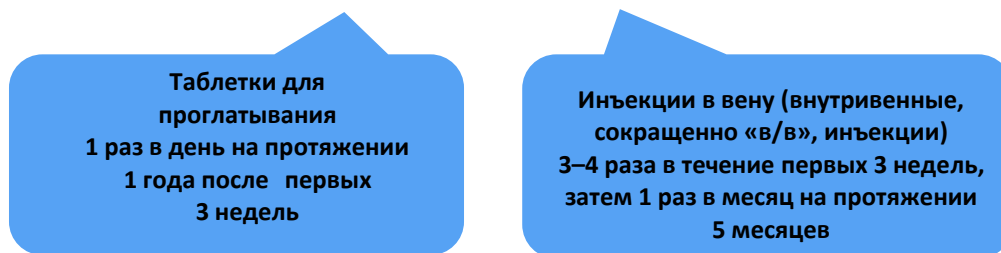
3. Какие этапы исследования проведены?

Перед проведением основной части исследования изучали ранние побочные эффекты венетоклакса + обинутузумаба в небольшом «предварительном» исследовании, в котором участвовало 13 пациентов.

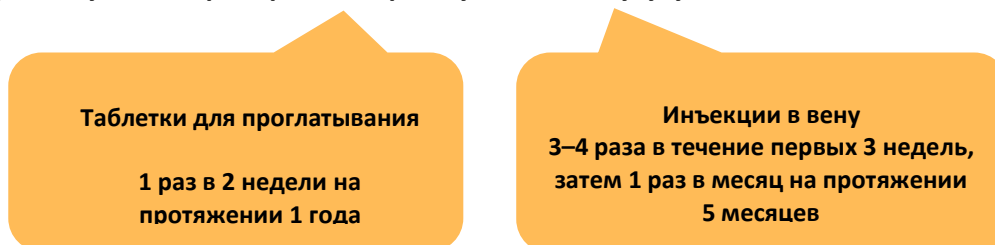
В основной части исследования участникам назначали методом случайного выбора один из двух видов лечения. Назначение проводилось случайным методом при помощи компьютера. Компьютерная программа была настроена таким образом, что у пациентов были приблизительно равные шансы получать либо исследуемый препарат, либо существующий препарат.

Эти два вида лечения включают:

Исследуемый препарат = венетоклакс + обинутузумаб



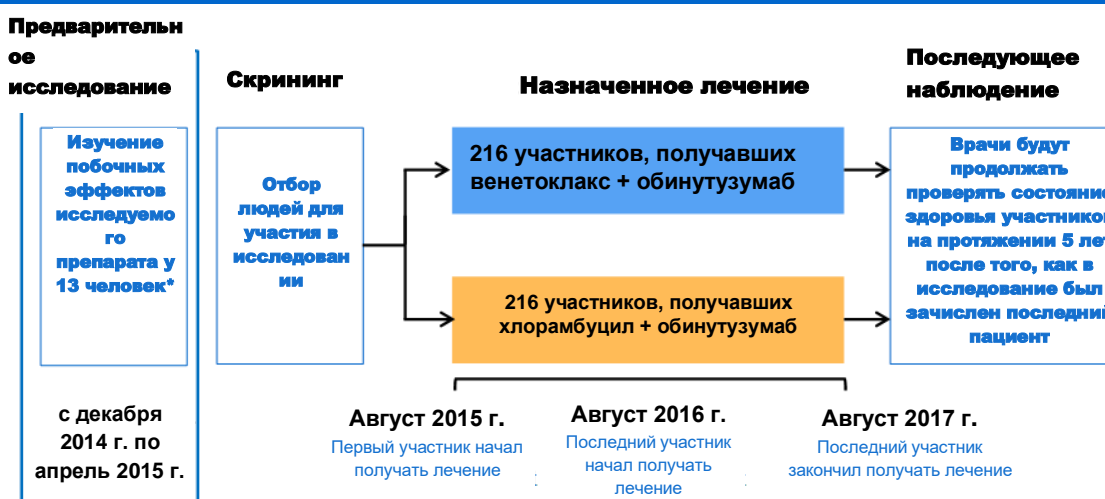
Существующий препарат = хлорамбуцил + обинутузумаб



Проведение этого исследования все еще продолжается, однако участники уже не получают ни исследуемый, ни существующий препарат. Тем не менее, их просят регулярно приходить в исследовательский центр, чтобы проверить их состояние здоровья.

Ниже описано более подробно, какие этапы исследования уже проведены, а какие еще предстоит провести.

3. Какие этапы исследования проведены? (продолжение)



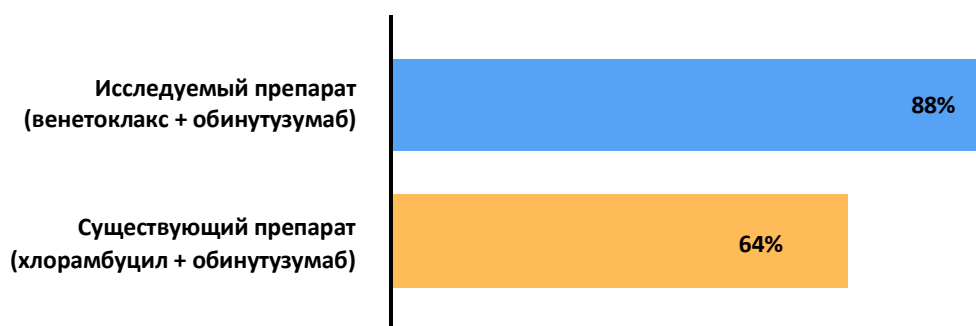
*Один человек вышел из предварительного исследования досрочно, поскольку у него возникла тяжелая реакция после первого введения обинутузамаба.

4. Каковы результаты исследования на данный момент?

Вопрос: сколько человек прожило по меньшей мере 2 года после зачисления в исследование без летального исхода и прогрессирования рака?

Среди людей, получавших венетоклак + обинутузумаб, 88% прожило по меньшей мере 2 года после зачисления в исследование без летального исхода и прогрессирования рака. Среди людей, получавших хлорамбуцил + обинутузумаб, этот показатель составил 64%, при этом данный показатель оказался выше, чем в исследовании, в котором впервые была доказана эффективность хлорамбуцила + обинутузумаба при лечении ХЛЛ.

Сколько человек прожило по меньшей мере 2 года после зачисления в исследование без летального исхода и прогрессирования рака?



Эти результаты позволили ответить на основной вопрос, который ставили перед собой исследователи, и показали, что люди с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями, получавшие новый вид лечения, жили дольше **без прогрессирования рака**, чем люди, которые получали существующий вид лечения.

Вопрос: сколько человек прожило по меньшей мере 2 года после зачисления в исследование без летального исхода и прогрессирования рака? (продолжение)

За период, в течение которого наблюдали участников исследования, умерло 37 человек:

- Из 216 участников, получавших исследуемый препарат (венетоклак + обинутузумаб), умерло 20 человек (9,3%).
- Из 216 участников, получавших существующий препарат (хлорамбуцил + обинутузумаб), умерло 17 человек (7,9%).

Причиной смерти этих пациентов могли быть прогрессирование заболевания, очень тяжелые побочные эффекты лечения или другие причины. Тем не менее, врачи большинства этих пациентов посчитали, что их смерть не была вызвана лечением от ХЛЛ.

В настоящее время еще слишком рано делать выводы о том, позволяет ли исследуемый препарат участникам исследования прожить дольше **в целом** по сравнению с существующим препаратом. Исследователи надеются получить ответ на этот вопрос по завершении исследования.

В этом разделе представлены только некоторые основные результаты исследования, полученные на данный момент. Обо всех остальных результатах можно прочитать на веб-сайтах, указанных в конце этого обзора (см. [раздел 8](#)).

5. Каковы побочные эффекты?

Побочные эффекты, называемые также «нежелательными явлениями», — это нежелательные изменения состояния здоровья (например, головная боль), которые произошли во время исследования. Они необязательно связаны с применяемым лечением. Перечисленные ниже побочные эффекты возникали не у всех участников исследования.

Какие побочные эффекты возникали в этом рандомизированном исследовании?

Побочные эффекты, которые возникали в этом исследовании, были сходными с теми, что отмечались в предыдущих исследованиях этих препаратов, и никаких новых побочных эффектов зарегистрировано не было.

Ниже перечислены частые и серьезные побочные эффекты.

Наиболее частые побочные эффекты

На протяжении этого исследования по меньшей мере один побочный эффект возникал у 97 из каждых 100 человек (97%). Среди участников, получавших исследуемый препарат, побочные эффекты возникли у 94%, по сравнению с более чем 99% среди участников, которые получали существующий препарат.

В таблице ниже указаны 10 наиболее частых побочных эффектов.

Наиболее частые побочные эффекты, зарегистрированные в основной части этого исследования	Участники, получавшие исследуемый препарат (всего 212 человек)*	Участники, получавшие существующий препарат (всего 214 человек)*
Низкий уровень лейкоцитов (лейкопения)	58% (122 из 212)	57% (122 из 214)
Реакция на внутривенное введение препарата	45% (95 из 212)	51% (110 из 214)
Диарея	28% (59 из 212)	15% (32 из 214)
Низкий уровень тромбоцитов — кровяных клеток, способствующих свертыванию крови (тромбоцитопения)	24% (51 из 212)	23% (50 из 214)
Высокая температура	23% (48 из 212)	15% (33 из 214)
Тошнота	19% (40 из 212)	21% (46 из 214)
Низкий уровень эритроцитов (анемия)	17% (35 из 212)	19% (40 из 214)
Кашель	16% (34 из 212)	12% (25 из 214)
Утомляемость	15% (32 из 212)	14% (30 из 214)
Запор	13% (28 из 212)	9% (19 из 214)

* Шесть пациентов (4 из числа тех, кому был назначен исследуемый препарат, и 2 из числа тех, кому был назначен существующий препарат) не получили назначенного лечения. Трое из этих пациентов не получили лечения из-за прогрессирования заболевания, один пациент отозвал согласие на участие в исследовании, один пациент был выведен из исследования врачом, один пациент умер до начала лечения. Поскольку эти пациенты не получали ни один из препаратов, применяемых в этом исследовании, они не учтены в таблице побочных эффектов.

Серьезные побочные эффекты

Побочный эффект считается «серьезным», если он приводит к летальному исходу, угрожает жизни, требует госпитализации или ее продления, приводит к стойкой или значительной инвалидизации или нетрудоспособности, вызывает врожденные пороки развития у детей, чьи матери получали этот препарат, или является серьезным по мнению врача-исследователя.

На протяжении этого исследования по меньшей мере один серьезный побочный эффект возникал у 46 из каждых 100 человек (46%). Среди участников, получавших венетоклакс + обинутузумаб, серьезные побочные эффекты возникли у 49%, по сравнению с 42% среди участников, которые получали хлорамбуцил + обинутузумаб.

В таблице ниже перечислены серьезные побочные эффекты, которые возникали по меньшей мере у 3 из 100 человек (3%) в какой-либо из групп исследования.

Серьезные побочные эффекты, зарегистрированные в основной части этого исследования	Участники, получавшие исследуемый препарат (всего 212 человек)*	Участники, получавшие существующий препарат (всего 214 человек)*
Высокая температура и низкий уровень лейкоцитов	5% (11 из 212)	4% (8 из 214)
Пневмония (инфекция легких)	5% (10 из 212)	4% (9 из 214)
Высокая температура	4% (8 из 212)	3% (7 из 214)
Серьезная реакция на инфекцию (иногда называемая «заражение крови», или «сепсис»)	3% (6 из 212)	1% (2 из 214)

* Шесть пациентов (4 из числа тех, кому был назначен исследуемый препарат, и 2 из числа тех, кому был назначен существующий препарат) не получили назначенного лечения. Трое из этих пациентов не получили лечения из-за прогрессирования заболевания, один пациент отозвал согласие на участие в исследовании, один пациент был выведен из исследования врачом, один пациент умер до начала лечения. Поскольку эти пациенты не получали ни один из препаратов, применяемых в этом исследовании, они не учтены в таблице побочных эффектов.

Другие побочные эффекты

Информацию о других побочных эффектах (не упомянутых выше) можно найти на веб-сайтах, указанных в конце этого обзора — см. [раздел 8](#).

6. Каков вклад этого исследования в развитие медицинской науки?

На основании общих результатов исследования в 2019 г. исследуемый препарат был одобрен к применению в США. Это значит, что врачи могут назначать исследуемый препарат людям с ХЛЛ, не участвующим в исследовании. Ожидается, что вскоре исследуемый препарат будет одобрен и в других странах.

Информация, представленная в этом обзоре, основана на одном исследовании, в которое было зачислено 432 человека с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями. Результаты этого исследования помогут исследователям больше узнать о возможности использования комбинации венетоклакс + обинутузумаб для лечения этого злокачественного заболевания.

6. Каков вклад этого исследования в развитие медицинской науки? (продолжение)

Результатам исследования показывают, что среди участников, получавших венетоклакс + обинутузумаб, прожило не менее 2 лет после начала лечения без летального исхода или прогрессирования рака больше людей, чем среди участников, получавших хлорамбуцил + обинутузумаб. Побочные эффекты, наблюдаемые в этом исследовании, были сходными с теми, что отмечались в предыдущих исследованиях этих препаратов.

Ни одно исследование в отдельности не может дать нам всю информацию о рисках и преимуществах, связанных с применением того или иного лекарства. Чтобы получить полную информацию, которую нам необходимо знать, требуется проведение многих исследований с участием множества людей. Результаты этого исследования могут отличаться от других исследований, в которых изучается этот же препарат.

- Это означает, что вы не должны принимать какие-либо решения на основании только этого обзора: перед принятием решений о своем лечении всегда консультируйтесь со своим врачом.

7. Планируются ли другие исследования?

В данное время проводятся и другие исследования, в которых изучается действие венетоклакса. В новом исследовании (NCT04285567) применение этой же комбинации препаратов у людей с ХЛЛ сравнивается с различными общепризнанными видами лечения. В отличие от этого исследования, в новом исследовании могут принимать участие пациенты независимо от наличия сопутствующих заболеваний.

8. Где можно получить более подробную информацию?

Более подробную информацию об этом исследовании можно найти на следующих веб-сайтах:

- <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>

Если вы захотите узнать подробнее о результатах этого исследования, полное название соответствующей научной статьи на английском языке выглядит так: «Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions». Авторы статьи: К. Fischer, О. Al-Sawaf, J. Bahlo, А.-М. Fink, М. Tandon и другие. Статья опубликована в журнале «The New England Journal of Medicine», том 380, стр. 2225–2236.

Название научной статьи о предварительном исследовании на английском языке: «Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia». Авторы статьи: К. Fischer, О. Al-Sawaf, А.-М. Fink, М. Dixon, J. Bahlo и другие. Статья опубликована в журнале «Blood», том 129, стр. 2702–2705.

К кому я могу обратиться, если у меня будут вопросы об этом исследовании?

Если у вас возникнут дополнительные вопросы после прочтения этого обзора:

- Посетите веб-сайт для пациентов по нижеуказанной ссылке и заполните форму обратной связи — <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-compare-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzu-46860.html>.
- Свяжитесь с местным представительством компании «Рош». https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.html

Если вы участвуете в этом исследовании и хотите спросить о результатах:

- Обратитесь к врачу-исследователю или другим сотрудникам медицинского учреждения, в котором проводится исследование.

Если вы хотите задать вопросы о собственном лечении:

- Обратитесь в своему лечащему врачу.

Кто организовал и финансировал это исследование?

Это исследование организовано и финансируется компанией «Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд.», расположенной в городе Базель, Швейцария. Исследование CLL14 проводится в сотрудничестве с немецкой группой по изучению ХЛЛ, возглавляемой Михаэлем Халлеком (Michael Hallek), доктором медицины из Кёльнского университета.

Венетоклакс разрабатывается компаниями «Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд.» и «AbbVie Inc.». Реализацией препарата в США совместно занимаются компании «AbbVie» и «Genentech», а за пределами США — компания «AbbVie».

Полное название исследования и другие идентификаторы

Полное название исследования: «Перспективное, открытое, многоцентровое, рандомизированное исследование III фазы с целью сравнения эффективности и безопасности комбинации обинутузумаба с венетоклаксом (GDC-0199/ABT-199) и обинутузумаба с хлорамбуцилом у пациентов с хроническим лимфолейкозом, ранее не получавших лечения и имеющих сопутствующие заболевания».

Сокращенное обозначение этого исследования — «CLL14».

- Номер протокола этого исследования: BO25323.
- Идентификатор этого исследования на веб-сайте ClinicalTrials.gov: NCT02242942.
- Номер EudraCT этого исследования: 2014-001810-24.