

Klinikai vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Hosszú távú vizsgálat annak megállapítására, hogy a krovalimab mennyire biztonságos és mennyire hatásos a „paroxizmális nokturnális hemoglobinuria” (PNH) nevű vérbetegségben szenvedő betegeknél

A vizsgálat teljes címét lásd az összefoglaló végén.

Erről az összefoglalóról

Ez az összefoglaló egy klinikai vizsgálat (ebben a dokumentumban „vizsgálat”) eredményeiről készült az alábbiak számára:

- a nyilvánosság; és
- a vizsgálat résztvevői.

Ez az összefoglaló a megírásakor ismert információkon alapul.

A vizsgálat 2017 májusában kezdődött, és ez az összefoglaló a 2020 januárjában és 2021 novemberében gyűjtött és elemzett eredményeket tartalmazza. Ez az összefoglaló bemutatja a vizsgálat kezdeti szakaszának eredményeit (miután a vizsgálat résztvevői 20 hétig, vagyis az úgynevezett „elsődleges kezelési időszakban” kezelésben részesültek) és a vizsgálat kiterjesztett szakaszának eredményeit (miután a vizsgálat résztvevői körülbelül 3 évig, vagyis az úgynevezett „kiterjesztett kezelési időszakban” kaptak kezelést). Az összefoglaló megírásakor ez a vizsgálat még folyamatban van – az orvosok még mindig gyűjtik az információkat a gyógyszer hosszú távú kockázatairól és előnyeiről.

Nincs olyan vizsgálat, amelyből minden meg lehet tudni egy gyógyszer kockázatairól és előnyeiről. Számos vizsgálatra és sok emberre van szükség ahhoz, hogy mindent megtudjunk, amit kell. Ennek a vizsgálatnak az eredményei eltérhetnek az ugyanezzel a gyógyszerrel végzett más vizsgálatok eredményeitől. Ezt a gyógyszert ebben a vizsgálatban adták először embereknek.

Ez azt jelenti, hogy nem szabad döntéseket hozni ennek az egy összefoglalónak az alapján – mindig beszéljen orvosával, mielőtt bármilyen döntést hozna a kezelésével kapcsolatban.

Az összefoglaló tartalma

1. A vizsgálattal kapcsolatos általános tudnivalók
2. Ki vesz részt ebben a vizsgálatban?
3. Mi történt eddig a vizsgálat során?
4. Mik a vizsgálat eddigi eredményei?
5. Milyen mellékhatásokat észleltek mostanáig?
6. Hogyan segítette ez a vizsgálat a kutatást?
7. Terveznek-e egyéb vizsgálatokat?
8. Hol kaphatok további tájékoztatást?

Szójegyzék

- PNH = paroxizmális
nokturnális
hemoglobinuria
- Ekulizumab = C5-
gátló gyógyszer
- Hemolízis =
vörösvértestek
pusztulása

Köszönjük mindazoknak, akik részt vesznek ebben a vizsgálatban

A résztvevők segítettek a kutatóknak fontos kérdéseket megválaszolni a paroxizmális nokturnális hemoglobinuriával (PNH) és a vizsgálat alatt álló gyógyszerrel – a „krovalimabbal” – kapcsolatosan.

A vizsgálattal kapcsolatos legfontosabb tudnivalók

- Ezt a vizsgálatot azért végezték, hogy megállapítsák, mennyire biztonságos a kroválimab a PNH-ban szenvedő betegeknél.
 - Közülük néhányan még soha nem szedtek ilyen típusú gyógyszert a PNH-ra.
 - Mások egy hasonló típusú, „ekulizumab” nevű gyógyszert szedtek a PNH-ra, mielőtt bekapcsolódtak ebbe a vizsgálatba.
- Ebben a vizsgálatban minden résztvevő kroválimabot kapott, de csoportokra osztották őket, és különböző időközönként különböző mennyiségeket vettek be belőle. Az eredményeket két különböző időpontban rögzítették és elemezték:
 - miután a vizsgálatban részt vevő betegek 20 hétig, vagyis az „elsődleges kezelési időszakban” kroválimab-kezelést kaptak;
 - miután a résztvevők körülbelül 3 évig, vagyis a „kiterjesztett kezelési időszakban” kaptak kroválimab-kezelést.
- Ebben a vizsgálatban 44, PNH-ban szenvedő beteg vesz részt 6 országban.
- Miután a résztvevők körülbelül 3 évig szedték a kroválimabot, a vizsgálat kimutatta, hogy:
 - A betegek összesen 32%-ánál (a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 14-nél) jelentkeztek olyan mellékhatások, amelyeket orvosaik véleménye szerint a kroválimab okozott.
 - A betegek nagyjából 5%-ánál (a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 2-nél) jelentkezett súlyos mellékhatás, amelyet orvosaik véleménye szerint a kroválimab okozott.
 - A laktát-dehidrogenáz (LDH – egy fehérje, amelynek szintje megemelkedik a vérben a vörösvértestek szétesésekor) szintje egységesen a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alatt maradt a résztvevők 80–100%-ánál a kiterjesztett kezelési időszak alatt. A magas LDH-szint a vörösvértestek lebomlására utalhat.
 - A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő, mérhető fehérje, amelynek szintje csökken, ha több vörösvértest pusztul el) szintje a résztvevők 79–88%-ánál egyenesen maradt a kiterjesztett kezelési időszaknak mind a nyolc 24 hetes szakaszában.
 - A résztvevők 83–92%-ánál nem volt szükség vérátömlesztésre a kiterjesztett kezelési időszak nyolc 24 hetes szakaszának egyikében sem.
- Miután 10–20 hétig szedték a kroválimabot, azok a betegek, akik korábban nem szedtek gyógyszert a PNH-ra, kevésbé érezték fáradtnak magukat, jobban tudták végezni a napi tevékenységeiket, és összességében jobban érezték magukat (jobb volt az „életminőségük”), mint a kroválimab szedésének elkezdése előtt.
 - Azoknál, akik a vizsgálati részvételük előtt ekulizumabot szedtek, a fáradtság szintje, a napi tevékenységek végzésének képessége és az életminőség egyenesen maradt a kroválimab szedésének ideje alatt.
- A jelen összefoglaló megírásakor a hosszú távú utánkövetés még folyamatban van.

1. A vizsgálattal kapcsolatos általános tudnivalók

Miért végzik ezt a vizsgálatot?

A PNH vérképzőszervi rendellenesség, amely a vörösvértestek lebomlásához („hemolízishez”) vezet.

A PNH-t a vörösvérsejtek genetikai változása (mutációja) okozza. Ennek a mutációnak a hatására a szervezetben bizonyos fehérjék elpusztítják a vörösvértesteket, ezáltal vérszegénységet (alacsony hemoglobinszintet – a magyarázatot lásd alább) és egyéb problémákat okoznak. Mindez különféle tünetekhez vezethet, mint például fáradtság, fejfájások, légzési nehézség, étvágycsökkenés, testmozgási vagy koncentrációs nehézség, valamint gyomorfájás vagy mellkasi fájdalom. Ha a hemolízis miatt túl sok vörösvértest pusztul el, előfordulhat, hogy a betegnek vért kell kapnia egy véradótól (vérátömlesztés). A PNH-s betegeknek nagyobb a vérrögképződés kockázata is.

Az orvosok a PNH-s betegek vörösvértestjeinek károsodását vérvizsgálatokkal tudják mérni az alábbiak szintjének megállapítása céljából:

- Laktát-dehidrogenáz (LDH – egy fehérje, amelynek szintje megemelkedik a vérben a vörösvértestek szétesésekor). A magas LDH-szint a vörösvértestek lebomlására utalhat.
- Hemoglobin (a vörösvértestekben található fehérje, amely a vér vörös színét adja, és oxigént szállít a tüdőből a test többi részébe). Az alacsony hemoglobinszint azt jelenti, hogy vörösvértestek pusztulnak el.

A PNH a „C5-gátlóknak” nevezett gyógyszerfajttal kezelhető. Ez a típusú gyógyszer blokkolja (gátolja) a C5 fehérjét, azon fehérjék egyikét, amelyek lehetővé teszik a vörösvértestek pusztulását. A PNH kezelésére már engedélyezett C5-gátlók sok betegnél csökkentik a PNH tüneteit és hatásait. A jelenleg rendelkezésre álló C5-gátlókat többnyire vénába adott injekcióban (úgynevezett intravénás, vagyis iv. infúzióban) adják be, ami azt jelenti, hogy a betegeknek az orvosukhoz vagy kórházba kell menniük, hogy megkapják a kezelést. Előfordulhat az is, hogy ezek a C5-gátlók nem hatnak olyanoknál, akik egy bizonyos genetikai mutációt hordoznak. A C5-gátlókat szedők némelyikénél továbbra is károsodnak a vörösvértestek, ha a gyógyszer nem gátolja teljesen a C5-fehérjéket – ezt „áttöréses hemolízisnek” nevezik.

Ezért továbbra is szükség van a PNH új és továbbfejlesztett kezeléseire.

A krovalimab egy új C5-gátló, amelyet az orvos által vagy a kórházban beadott első adagok után a beteg az otthonában bőr alá adott injekcióban (úgynevezett szubkután injekcióban) alkalmazhat. A PNH-s beteg beadhatja az injekciót otthon (akár ő saját magának, akár a gondozója neki), vagy beadathatja azt egészségügyi intézményben. A krovalimab-injekció beadása mindössze néhány percet vesz igénybe.

Ebben a vizsgálatban a kutatók azt szeretnék megállapítani, hogy a krovalimab biztonságos-e – és mennyire hatásos – olyan PNH-s betegeknek, akik:

- korábban soha nem szedtek C5-gátlót; vagy
- az ekulizumab nevű gyógyszert szedték, mielőtt bekapcsolódtak ebbe a vizsgálatba.

A kutatók a biztonságosságot úgy mérték, hogy megfigyelték a résztvevők által ebben a vizsgálatban tapasztalt mellékhatásokat és azok súlyosságát. A mellékhatások olyan egészségügyi problémák (például szédülés), amelyek a krovalimab szedésének ideje alatt

fordulnak elő. A kutatók a krovalimab hatásosságát is mérték oly módon, hogy megvizsgálták a résztvevők vérében az LDH és a hemoglobin szintjét, valamint figyelték, hogy közülük hányan volt áttöréses hemolízise vagy hányan szorultak vérátömlesztésre. Kérdőívek segítségével azt is mérték, hogy a résztvevők mennyire érezték jól magukat a krovalimab szedésének ideje alatt.

Milyen gyógyszert vizsgálnak?

A vizsgált gyógyszer ebben az esetben a **krovalimab**.

- Ezt úgy kell kiejteni, hogy „krovalimab”.
- A krovalimab C5-gátlónak nevezett gyógyszerfajta.
- A szervezetben található egyik fehérje, a vörösvértestek lebomlását lehetővé tévő C5 gátlásával fejt ki hatását.
- A krovalimab csökkentheti a hemolízist és a hemolízis okozta problémákat, ezért javulhat a betegek közérzete, és aktívabbak lehetnek a mindennapi életükben.

Mit szeretnének kideríteni a kutatók?

A kutatók azért végzik ezt a vizsgálatot, hogy megtudják, mennyire biztonságos a krovalimab – ennek érdekében ellenőrzik, hogy hány betegnél jelentkeznek mellékhatások a vizsgálat során, és azok mennyire súlyosak (lásd az 5. pontot: „Milyen mellékhatásokat észleltek mostanáig?”). Azt is szeretnék kideríteni, hogy a krovalimab mennyire hatásos a hemolízisnek és annak hatásainak megelőzésében.

A kutatók a következő fő kérdésekre szeretnének választ kapni:

1. Hányan tapasztaltak mellékhatásokat a krovalimab szedésének ideje alatt?
2. Hányan tapasztaltak súlyos mellékhatásokat a krovalimab szedésének ideje alatt?

Egyéb kérdések, amelyekre a kutatók szeretnének választ, hogy megállapíthassák, mennyire hatásos a krovalimab:

3. Mi történt a vér LDH-szintjével azoknál, akik krovalimabot szedtek?
4. Mi történt a hemoglobinszinttel azoknál, akik krovalimabot szedtek?
5. A krovalimabot szedő betegek közül hányan nem szorulnak vérátömlesztésre?
6. Hány betegnek volt áttöréses hemolízise a krovalimab szedésének ideje alatt?
7. Milyen volt a betegek „életminősége” a krovalimab szedésének ideje alatt (jobban vagy rosszabbul érezték magukat)?

Milyen típusú vizsgálat ez?

„1/2. fázisú” vizsgálat, ami azt jelenti, hogy ez a krovaimab első vizsgálata.

Ez a vizsgálat 4 részből állt. A **2. rész**, a **3. rész** és a **4. rész** eredményei azért szerepelnek ebben az összefoglalóban, mert ezek azok a részek, amelyek a PNH-s betegeket érintik.

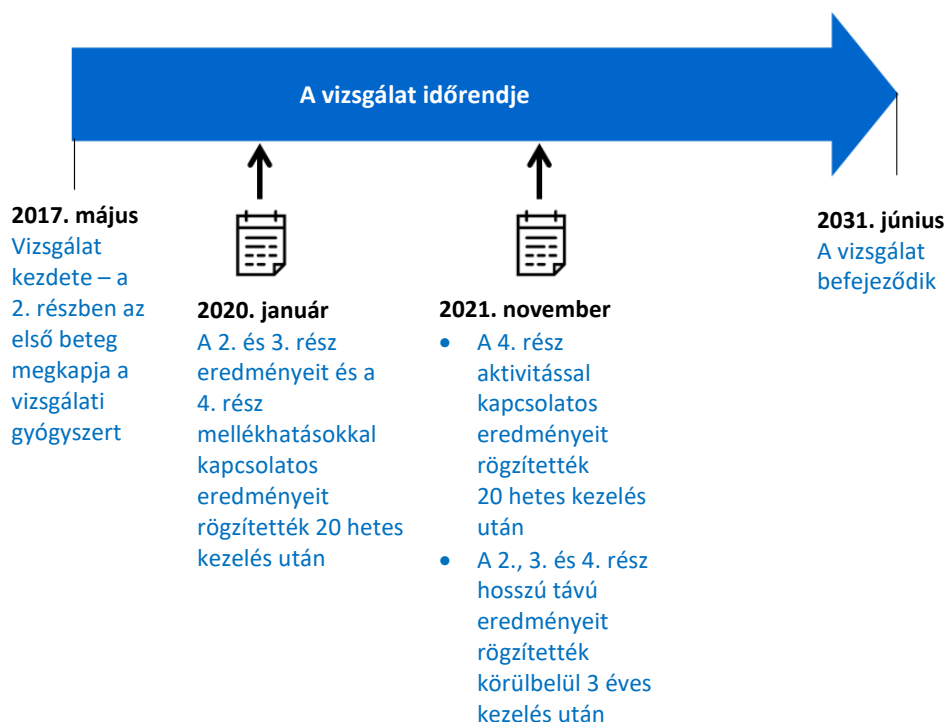
- Az **1. részben** kisszámú egészséges személy szedett krovaimabot, és a kutatók orvosi vizsgálatokat végeztek, hogy további ismereteket szerezzenek a krovaimabról és arról, hogy az hogyan hatott ezekre a személyekre.
 - Ennek célja annak megállapítása volt, hogy a krovaimab biztonságos-e embereknél, és hogy a vizsgálat következő részeiben a krovaimab milyen adagját lehet biztonságosan alkalmazni.
 - **Az 1. rész eredményei nem szerepelnek ebben az összefoglalóban**, mivel egészséges embereken, nem pedig PNH-s betegeken végezték.
- A **2. részben** kisszámú PNH-s beteg szedett krovaimabot. Ezek a személyek korábban még soha nem szedtek C5-gátló gyógyszert a PNH-ra.
 - Ennek célja annak megállapítása volt, hogy a krovaimab biztonságos-e olyan PNH-s betegeknél, akik korábban nem szedtek C5-gátlót.
- A **3. részben** kisszámú PNH-s beteg különböző időközönként különböző adagban szedett krovaimabot. Mielőtt bekapcsolódtak ebbe a vizsgálatba, ezek a személyek az ekulizumab nevű C5-gátlót szedték.
 - Ennek célja annak megállapítása volt, hogy a krovaimab biztonságos-e olyan PNH-s betegeknél, akik korábban ekulizumabot szedtek, valamint az, hogy meghatározzák a legjobb adagot a 4. részben végzendő további vizsgálatokhoz.
- A **4. részben** PNH-s betegek két csoportja vett részt:
 1. olyanok, akik korábban soha nem szedtek C5-gátlót (**A. csoport**)
 2. olyanok, akik ekulizumabot szedtek a PNH-juk kezelésére, mielőtt bekapcsolódtak a vizsgálatba (**B. csoport**)
 - Mielőtt jövőbeli vizsgálatokban alkalmaznák, a **4. részben** még több PNH-s betegnél **megvizsgálták** a krovaimabnak azt az adagját és azt a kezelési ütemtervet, amelyik a 3. részben a legjobban bevált és a legbiztonságosabb volt.
- Ennek a vizsgálatnak az eredményeit két különböző időpontban elemezték és rögzítették:
 - miután a vizsgálat résztvevői 20 hétig, vagyis az „elsődleges kezelési időszakban” krovaimab-kezelést kaptak;
 - miután a résztvevők körülbelül 3 évig, vagyis a „kiterjesztett kezelési időszakban” kaptak krovaimab-kezelést. Ez azt jelenti, hogy azok a betegek, akik részt vettek a vizsgálat korábbi részében (az elsődleges kezelési időszakban), a 20 hetes kezelés befejezése után folytatták a krovaimab szedését. A kutatók azt kívánták vizsgálni, hogy a krovaimab mennyire biztonságos hosszú távon. Azt is meg akarták figyelni, hogy a betegek szervezete hosszú távon hogy bírja a krovaimabot.

A vizsgálat 3. része „**randomizált**” volt. Ez azt jelenti, hogy véletlenszerűen (pénzfeldobáshoz hasonlóan) döntötték el, hogy a krovalimab három különböző adagja közül melyiket kapják a résztvevők. Az adag véletlenszerű kiválasztásával nagyobb a valószínűsége annak, hogy az egyes dóziscsoportokban hasonló résztvevői jellemzők (például életkor, rassz) keverékét kapják. Eltekintve attól, hogy a 3. részben az egyes csoportokban különböző adagokat vizsgáltak, az ellátás minden egyéb jellemzője megegyezett a csoportokban.

A vizsgálat mindegyik része „**nyílt elrendezésű**”. Ez azt jelenti, hogy minden orvos és a vizsgálat összes résztvevője tudja, hogy krovalimabot szedett, és azt is, hogy melyik adagot.

Mikor és hol kerül sor a vizsgálatra?

A vizsgálat 2017 májusában kezdődött, és ez az összefoglaló a 2021 novemberéig kapott eredményeket tartalmazza. Ennek az összefoglalónak a megírásakor folyamatban van a további információk gyűjtése.



Ez a vizsgálat még folyamatban van, így az időrendben a szimbólumok (📅) azt mutatják, hogy mikor rögzítették az ebben az összefoglalóban szereplő információkat (2020. január – körülbelül 32 hónappal vagy közel 3 évvel a vizsgálat kezdete után, valamint 2021. november – körülbelül 4 évvel és 6 hónappal a vizsgálat kezdete után).

A vizsgálatra 15 vizsgálohelyen kerül sor 6 európai és ázsiai országban. Ez a térkép azokat az országokat mutatja, ahol ezt a vizsgálatot végzik.



- Franciaország
- Németország
- Olaszország
- Magyarország
- Japán
- Dél-Korea

2. Ki vesz részt ebben a vizsgálatban?

A vizsgálatba negyvennégy PNH-s beteg kapcsolódott be: 10 fő a **2. részben**, 19 fő a **3. részben** és 15 fő a **4. részben**. Ebből a 44 betegből negyvenhárom folytatta a kroxalimab szedését a 20 hetes kezelés befejezése után, és bekerült a vizsgálat kiterjesztett kezelési időszakába. Itt olvashatók további információk ezekről a résztvevőkről.

A vizsgálatban részt vevő személyek életkora 29 és 74 év között volt. A 44 főből harmincegy (70%) férfi, 13 (30%) pedig nő volt.

A jelentkezők akkor vehettek részt a vizsgálatban, ha:

- PNH-ban szenvedtek.
- 18 és 75 év között volt az életkoruk.
- Korábban nem szedtek „C5-gátló” nevű gyógyszert a PNH kezelésére (**2. rész** és a **4. rész A. csoportja**), VAGY
- Mielőtt bekapcsolódtak ebbe a vizsgálatba, legalább 3 hónapig az ekulizumab nevű C5-gátlót szedték (**3. rész** és a **4. rész B. csoportja**).
- Védőoltást kaptak a *Neisseria meningitidis* nevű baktérium által okozott fertőzés ellen.

A jelentkezők nem vehettek részt a vizsgálatban, ha:

- azelőtt, hogy bekapcsolódtak a vizsgálatba, allergiás vagy életveszélyes reakciót (anafilaxiát) tapasztaltak antitesteket tartalmazó gyógyszerek alkalmazása után;
- lépeltávolító műtéten estek át kevesebb mint 1 évvel azelőtt, hogy bekapcsolódtak a vizsgálatba;
- meningococcus okozta agyhártyagyulladásnak nevezett fertőzésük volt azelőtt, hogy bekapcsolódtak a vizsgálatba.

A betegek részt vehettek a kiterjesztett kezelési szakaszban, ha teljesítették a vizsgálat 2., 3. vagy 4. részét, és az orvos szerint a kroxalimab-kezelés előnyös volt számukra.

3. Mi történt eddig a vizsgálat során?

A vizsgálat során mind a 44 résztvevő krovlimabot szedett. Különböző csoportokba sorolták őket, amelyekben különböző időközönként különböző adagokban szedték a krovlimabot.

A kezelési csoportok a következők voltak:

- **2. rész** (10 fő, aki korábban nem szedett C5-gátlót PNH-ra)
 - A 2. részben mindenki a krovlimabotnak ugyanazokat az adagjait szedte 20 hétig.
- **3. rész** (19 fő, aki korábban ekulizumabot szedett)
 - Ezeket a résztvevőket 3 kisebb csoportra osztották, és mindegyik csoportban különböző adagokban és időpontokban szedték a krovlimabot 20 héten keresztül (A., B. és C. csoport).
- **4. rész** (15 fő, akik közül 8 korábban nem szedett C5-gátlót PNH-ra [A. csoport], 7 pedig ekulizumabot szedett [B. csoport])
 - Ezek a résztvevők mind ugyanabban az adagban és időpontokban szedték a krovlimabot 20 héten keresztül. A 4. részben alkalmazott adagokat és időpontokat az 1., 2. és 3. rész eredményei alapján választották ki.

A kiterjesztett kezelési időszakban a 2., 3. és 4. rész összes résztvevője körülbelül 3 évig ugyanazokban az adagokban kapta a krovlimabot.

Ebben a táblázatban az egyes csoportok tagjainak száma és a gyógyszer alkalmazásának módja látható.

Az elsődleges kezelési időszakban a betegek kezdetben vénába adott injekcióban (iv. injekcióban) kapták a krovlimabot. Ezek az első adagok az úgynevezett „telítő adagok”. Ez a táblázat tartalmazza a vizsgálat egyes csoportjaiban alkalmazott telítő adagokat.

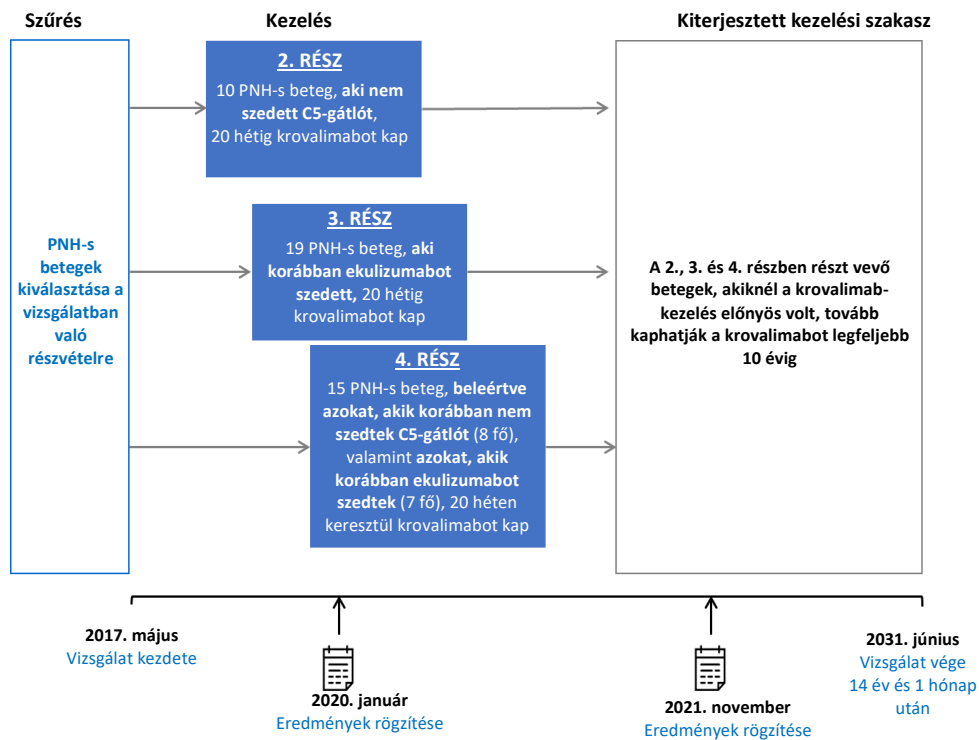
	2. rész	3. rész			4. rész	
		A. csoport	B. csoport	C. csoport	A. csoport	B. csoport
A krovlimabot szedők száma	10	7	6	6	8	7
Milyen gyakran és mennyit vettek be a telítő adagokból	375 mg az 1. napon 500 mg a 8. napon 1000 mg a 22. napon	1000 mg az 1. napon			1000 mg az 1. napon vénába adott injekcióban, majd 340 mg a 2., 8., 15. és 22. napon bőr alá adott injekcióban	

A telítő adagok beadása után a résztvevők szubkután injekcióban kapták a krovlimabot. Ezek a következő adagok az úgynevezett „fenntartó adagok”. Ez a táblázat tartalmazza a vizsgálat egyes csoportjaiban alkalmazott fenntartó adagokat.

	2. rész	3. rész			4. rész	
		A. csoport	B. csoport	C. csoport	A. csoport	B. csoport
A krovalimabot szedők száma	10	7	6	6	8	7
Milyen gyakran és mennyit vettek be a fenntartó adagokból	170 mg hetente a 29. naptól kezdve	170 mg hetente 8 héten keresztül a 8. naptól kezdve, majd 680 mg 4 hetente	340 mg 2 hetente a 8. naptól kezdve	170 mg hetente a 8. naptól kezdve	680 mg (ha a résztvevő testsúlya 40 és 100 kg között volt) vagy 1020 mg (ha a résztvevő testsúlya 100 kg felett volt) 4 hetente a 29. naptól kezdve	

A kiterjesztett kezelési időszakban minden résztvevő szubkután injekcióban kapta a krovalimabot) 680 mg-os adagban (ha a testsúlya 40 és 100 kg között volt) vagy 1020 mg-os adagban (ha a testsúlya 100 kg felett volt) 4 hetente.

Ezen a képen további információk láthatók arról, hogy mi történt a vizsgálatban – és mik a következő lépések.



Az időrendben a szimbólumok (📅) azt mutatják, hogy mikor rögzítették az ebben az összefoglalóban szereplő információkat (2020. január – körülbelül 32 hónappal vagy közel 3 évvel a vizsgálat kezdete után, valamint 2021. november – körülbelül 4 évvel és 6 hónappal a vizsgálat kezdete után).

Amikor a vizsgálat résztvevői abbahagyják ennek a gyógyszernek a szedését, megkérik őket arra, hogy 6 hónapig maradjanak kapcsolatban a vizsgálóhelyükkel, hogy ellenőrizni lehessen az egészségi állapotukat.

4. Mik a vizsgálat eddigi eredményei?

A kutatók azt vizsgálták, hogy a kroválimab biztonságos-e – és mennyire hatásos – azoknál a PNH-s betegeknél, akik korábban nem szedtek C5-gátlót (**2. rész** és **4. rész A. csoportja**), valamint azoknál, akik ekulizumabot szedtek, mielőtt bekapcsolódtak ebbe a vizsgálatba (**3. rész** és **4. rész B. csoportja**) rövid távon (20 hetes kezelés ideje alatt az elsődleges kezelés időszakban), illetve hosszú távon (körülbelül 3 éves kezelés ideje alatt a kiterjesztett kezelési időszakban).

1. kérdés: Hányan tapasztaltak mellékhatásokat a kroválimab szedésének ideje alatt?

- A vizsgálat kimutatta, hogy a betegek 32%-ánál (a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 14-nél) jelentkeztek olyan mellékhatások, amelyeket orvosaik véleménye szerint hosszú távon a kroválimab okozott (körülbelül 3 éves kezelés).
- A mellékhatások típusainak leírását az 5. pont tartalmazza.

2. kérdés: Hányan tapasztaltak súlyos mellékhatásokat a kroválimab szedésének ideje alatt?

Egy mellékhatás akkor minősül „súlyosnak”, ha életveszélyes, kórházi ellátást igényel, vagy tartós problémákat okoz.

- Hosszú távon (körülbelül 3 éves kezelés) a betegek 5%-ánál (a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 2-nél) jelentkezett súlyos mellékhatás, amelyet orvosaik véleménye szerint a kroválimab okozott.
- A súlyos mellékhatások, amelyeket az orvosok szerint a kroválimab okozott:
 - „Áttöréses hemolízis”, ami akkor következik be, amikor a C5-gátló gyógyszer nem gátolja teljesen a C5-öt, és a vörösvértestek elpusztulnak.
 - Felső légúti fertőzés.
- Az áttöréses hemolízis és a felső légúti fertőzés egyaránt a résztvevők 2%-ánál (a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 1-nél) fordult elő.

3. kérdés: Mi történt a vér LDH-szintjével azoknál, akik kroválimabot szedtek?

A PNH-s betegek kezelésekor az orvosok arra törekcsenek, hogy az LDH szintjét egy bizonyos, ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alá csökkentsék.

Az elsődleges kezelési időszak alatt (a kezelés első 20 hete):

- A **2. részben** mind a 10 résztvevőnél (100%) csökkent az LDH-szint csökkent röviddel a kroválimab szedésének elkezdése után.
 - Amikor a kroválimab szedésének elkezdése után nagyjából 1 hónappal az orvosok megmérték, a vér LDH-szintje 10 résztvevőből 8-nál (80%) a jelen

vizsgálatban „magasnak” minősített szint alá csökkent. Az orvosok minden alkalommal megmérték az LDH-szintet, amikor a vizsgálat résztvevője ellátogatott a kórházba a kroválimab 20 hétig tartó szedésének ideje alatt. Összesen 10 (1–2 hetente végzett) viziten az LDH-szintek egyenletesek és az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alatt maradtak mindegyik viziten a résztvevők 70–90%-ánál.

- **A 3. részben** a korábban ekulizumabot szedő 19 beteg közül 6-nak (32%) magasabb volt az LDH-szintje, mint az ebben a vizsgálatban a kroválimab szedésének elkezdése előtt „magasnak” minősített szint.
 - Mind a 6 ilyen résztvevőnek (100%) az LDH-szintje az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alá csökkent röviddel a kroválimab szedésének elkezdése után.
 - A 3. részben az összes többi résztvevőnek (19-ből 13-nak) (68%) egyenletes vagy alacsonyabb volt az LDH-szintje a kroválimab szedésének elkezdése után.
 - Az LDH-szintnek ez a javulása bekövetkezett 2 olyan résztvevőnél is, akinél olyan genetikai mutáció volt jelen, amely megakadályozta, hogy az ekulizumab hatást fejtsen ki a PNH-jára.
- **A 4. rész A. csoportjában** mind a 8 olyan betegnél, aki korábban nem szedett C5-gátlót a PNH-ra, az LDH szintje magasabb volt, mint az ebben a vizsgálatban a kroválimab szedésének elkezdése előtt „magasnak” minősített szint.
 - Mind a 8 ilyen résztvevőnek (100%) az LDH-szintje az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alá csökkent röviddel a kroválimab szedésének elkezdése után (a 22. napra).
 - Mind a 8 ilyen résztvevőnél az LDH-szint ezután egyenletes és az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alatt maradt a 20. hétig, kivéve egy beteget, akinek az LDH-szintje átmenetileg az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint fölé emelkedett a 29. napon, mivel olyan fertőzése (hörghurut) volt, amely duzzanatot okozott a levegőt a tüdőbe szállító csövekben, ami a hemolízis fokozódását idézte elő.
- **A 4. rész B. csoportjában** mind a 7 olyan betegnél, aki korábban ekulizumabot szedett, az LDH-szint alacsonyabb volt, mint az ebben a vizsgálatban a kroválimab szedésének elkezdése előtt „magasnak” minősített szint, és egyenletes maradt a 20 hetes kezelés végéig.

A kiterjesztett kezelési időszak alatt (körülbelül 3 éves kezelés):

- Az orvosok minden alkalommal megmérték az LDH-szintet, amikor a vizsgálat résztvevője ellátogatott a kórházba. A résztvevők általában 8 hetente látogattak el a kórházba legfeljebb 26 vizit céljából. Az egyes viziteken az LDH-szint általában egyenletes volt, és a vizsgált 43 beteg esetében az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alatt maradt.
 - A kiterjesztett kezelési időszakban mindegyik orvosi viziten a vizsgálatban részt vevő betegek 80–100%-ának az LDH-szintje alacsonyabb volt az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szintnél.

4. kérdés: Mi történt a hemoglobinszinttel azoknál, akik kroválimabot szedtek?

A PNH-s betegek hemoglobinszintje gyakran alacsonyabb hemolízis miatt. Az elsődleges kezelési időszak alatt (a kezelés első 20 hete):

- Miután a **2. részben** a résztvevők elkezdtek szedni a krovaimabot, a hemoglobinszintjük emelkedett, majd egyenletes maradt. 10 főből összesen 8-nak (80%) egyenletes volt a hemoglobinszintje, mialatt a krovaimabot szedték 20 héten keresztül.
- Miután a **3. részben** a résztvevők elkezdtek szedni a krovaimabot, a hemoglobinszintjük egyenletes maradt. 19 főből összesen 12-nak (63%) egyenletes volt a hemoglobinszintje, mialatt a krovaimabot szedték 20 héten keresztül.
- A **4. részben** a korábban a PNH-ra C5-gátlót nem szedő 8 betegből 5-nél (63%), illetve a korábban ekulizumabot szedő 7 betegből 5-nél (71%) a hemoglobinszint egyenletes volt, mialatt a krovaimabot szedték 20 héten keresztül.

A kiterjesztett kezelési időszak alatt (körülbelül 3 éves kezelés):

A hemoglobinszintet több időszakon keresztül mérték – mindegyik időszak 24 hétből (vagy 6 hónapból) állt, és összesen legfeljebb nyolc ilyen időszak volt. A hemoglobinszint a vizsgálatban részt vevő betegek 79–88%-ánál egyenletes maradt a krovaimab szedésének ideje alatt. Ez azt jelenti, hogy a legalacsonyabb szám (azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknek a hemoglobinszintje egyenletes volt) mindegyik ilyen időszakban 79, a legmagasabb pedig 88 volt.

5. kérdés: A krovaimabot szedő betegek közül hánynak nem volt szüksége vérátömlesztésre?

Az elsődleges kezelési időszak alatt (a kezelés első 20 hete):

- A **2. részben** 10 betegből 8-nak (80%) nem volt szüksége vérátömlesztésre, mialatt a krovaimabot szedte 20 héten keresztül.
- A **3. részben** 19 betegből 14-nak (74%) nem volt szüksége vérátömlesztésre, mialatt a krovaimabot szedte 20 héten keresztül.
- A **4. részben** a korábban a PNH-ra C5-gátlót nem szedő 8 betegből 5-nek (63%), illetve a korábban ekulizumabot szedő 7 betegből 6-nak (86%) nem volt szüksége vérátömlesztésre, mialatt a krovaimabot szedte 20 héten keresztül.

A kiterjesztett kezelési időszak alatt (körülbelül 3 éves kezelés):

- A legalább 1 vérátömlesztést igénylő betegek számát több időszakban mérték – mindegyik időszak 24 hétből (vagy 6 hónapból) állt, és összesen legfeljebb nyolc ilyen időszak volt. A vizsgálatban részt vevő betegek 83–92%-ának nem volt szüksége vérátömlesztésre, mialatt a krovaimabot szedte körülbelül 3 éven keresztül. Ez azt jelenti, hogy a legalacsonyabb szám (azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akik nem szorultak vérátömlesztésre) mindegyik ilyen időszakban 83, a legmagasabb pedig 92 volt.

6. kérdés: Hány betegnek volt áttöréssel hemolízise a krovaimab szedésének ideje alatt?

„Áttöréssel hemolízis” akkor következik be, amikor a C5-gátló gyógyszer nem gátolja teljesen a C5-öt, és a vörösvértestek elpusztulnak.

Az elsődleges kezelési időszak alatt (a kezelés első 20 hete):

- A **2. részben** a 10 beteg közül egynél sem (0%) fordult elő áttöréssel hemolízis.
- A **3. részben** a 19 beteg közül 2-nek (11%) volt áttöréssel hemolízise.
- A **4. részben** a 15 beteg közül egynél sem (0%) fordult elő áttöréssel hemolízis.

A kiterjesztett kezelési időszak alatt (körülbelül 3 éves kezelés):

- A 43 beteg közül ötnek (12%) volt áttöréses hemolízise.

7. kérdés: Milyen volt a betegek „életminősége” a krovalimab szedésének ideje alatt (jobban vagy rosszabbul érezték magukat)?

A kutatók ellenőrizni tudják, hogy a betegek hogy érzik magukat, mialatt vizsgálati gyógyszert szednek (méri az „életminőségüket”) – ennek érdekében megkérik őket arra, hogy töltsenek ki kérdőíveket minden alkalommal, amikor ellátogatnak a vizsgálóhelyre, hogy megkapják a gyógyszerüket vagy kontrollvizsgálaton vegyenek részt. Ezekben a kérdőívekben kérdésekre kell válaszolniuk azzal kapcsolatban, hogy mennyire fáradtak, és hogy képesek-e elvégezni a szokásos napi tevékenységeiket, például fürödni, házimunkát végezni vagy a munkahelyükön teljesíteni stb. A válaszokat pontozzák, így a kutatók láthatják, hogy a beteg jobban vagy rosszabbul érzi-e magát az idő múlásával.

- A krovalimab szedésének első 10 hete után azok a betegek, akik korábban nem szedtek C5-gátlót (**2. rész**), kevésbé érezték fáradtnak magukat, jobban tudták végezni a napi tevékenységeiket, és összességében jobban voltak, mint a gyógyszer szedésének elkezdése előtt.
- Azoknál a betegeknél, akik korábban C5-gátlót szedtek (**3. rész**), a fáradtságra, a napi tevékenységek végzésére és az általános közérzetre vonatkozó pontszámok egyenletesek maradtak a krovalimab szedésének első 20 hetében.
- Miután 20 hétig krovalimabot szedtek, azok a betegek, akik korábban nem szedtek C5-gátlót (**4. rész A. csoportja**), kevésbé érezték fáradtnak magukat, és jobban tudták végezni a napi tevékenységeiket, mint a gyógyszer szedése előtt. Azoknál a betegeknél, akik korábban ekulizumabot szedtek (**4. rész B. csoportja**), a fáradtságra, a napi tevékenységek végzésére és az általános közérzetre vonatkozó pontszámok általában egyenletesek maradtak a krovalimab szedésének első 20 hetében.

Ez a rész csak a vizsgálat legfontosabb eredményeit mutatja. Az összes többi eredményről az ennek az összefoglalónak végén megadott weboldalakon lehet információkat olvasni (lásd 8. pont).

5. Milyen mellékhatásokat észleltek mostanáig?

A mellékhatások olyan egészségügyi problémák (például szédülés), amelyek a krovalimabot szedő résztvevőknél fordulnak elő a vizsgálat ideje alatt.

- A vizsgálóorvosok úgy vélték, hogy az ebben az összefoglalóban leírt mellékhatások összefüggnek a vizsgálatban alkalmazott kezeléssel.
- Ebben a vizsgálatban nem minden résztvevőnél jelentkeztek ugyanazok a mellékhatások.
- A mellékhatások egyénenként eltérők lehetnek, és súlyosságuk az enyhétől a nagyon súlyosig terjedhet.
- Fontos tudni, hogy az itt ismertetett mellékhatások ebből az egy vizsgálatból származnak. Ezek a mellékhatások eltérhetnek az egyéb vizsgálatokban megfigyelt vagy a gyógyszer betegtájékoztatójában felsorolt mellékhatásoktól.

A súlyos és a gyakori mellékhatások felsorolását a következő pontok tartalmazzák.

Súlyos mellékhatások

Egy mellékhatás akkor minősül „súlyosnak”, ha életveszélyes, kórházi ellátást igényel, vagy tartós problémákat okoz.

Ebben a vizsgálatban:

- Hosszú távon (a kezelés körülbelül 3 évig tartó alkalmazása alatt) a betegek 5%-ánál (a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 2-nél) jelentkezett súlyos mellékhatás, amelyet orvosaik véleménye szerint a krovalimab okozott.
- Ezek a súlyos mellékhatások, amelyeket az orvosok véleménye szerint a krovalimab okozott:
 - „Áttöréssel járó hemolízis”, ami akkor következik be, amikor a C5-gátló gyógyszer nem gátolja teljesen a C5-öt, és a vörösvértestek elpusztulnak. Áttöréssel járó hemolízis a résztvevők 2%-ánál fordult elő (ebben a vizsgálatban 44 betegből 1-nél).
 - Felső légúti fertőzés, amely szintén a résztvevők 2%-ánál (ebben a vizsgálatban 44 betegből 1-nél) fordult elő.

Gyakori mellékhatások

Hosszú távon (3 éves kezelés ideje alatt) a vizsgálatban részt vevő 44 beteg közül 14-nél (kb. 32%) jelentkezett olyan mellékhatás, amelyet orvosaik véleménye szerint a krovalimab okozott.

A vizsgálat során egyik betegnek sem kellett abbahagynia a krovalimab szedését az általa okozott mellékhatások miatt.

Ezek a mellékhatások az alábbi táblázatban láthatók. Néhány résztvevőnél egynél több mellékhatás jelentkezett – emiatt a táblázat egynél több sorában szerepelnek.

Hosszú távon (3 éves kezelés ideje alatt):

Az ebben a vizsgálatban jelentett mellékhatások ^a	Összesen 44 fő
Fejfájás	7% (44-ből 3)
Vírusfertőzés	5% (44-ből 2)
Piros, viszkető dudorok a bőrön (csalánkiütés)	5% (44-ből 2)
Vörösvértestek pusztulása (hemolízis)	5% (44-ből 2)

^a Ez a táblázat csak azokat a mellékhatásokat tartalmazza, amelyek 2 vagy több résztvevőnél fordultak elő.

Azoknál a betegeknél, akik egy másik C5-gátlót (például ekulizumabot) szedtek a PNH-juk kezelésére a krovalimabra való áttérés előtt, mellékhatásként enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütések jelentkezhetnek a karon vagy a lábszáron, ízületi fájdalommal együtt. Ebben a vizsgálatban a krovalimab előtt ekulizumabot szedő 26 beteg közül 2 (8%) tapasztalta ezeket a mellékhatásokat, amelyek a krovalimab-kezelés után 6–9 nappal jelentkeztek és néhány hétig tartottak. Ezt a 2 beteget szteroidokkal, antihisztaminokkal és antibiotikumokkal kezelték. A bőrkiütések és az ízületi fájdalom megszűntek anélkül, hogy a krovalimab-kezelést módosítani kellett volna.

6. Hogyan segítette ez a vizsgálat a kutatást?

Az itt bemutatott információk a PNH egyetlen vizsgálatában részt vevő 44 személytől származnak. Ezek az eredmények segítettek a kutatóknak további ismereteket szerezni a PNH-ről és a krovallimabról.

Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a krovallimabot szedő PNH-s betegek körülbelül 32%-ánál jelentkeztek az ezzel a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások, de egyik mellékhatás sem volt súlyos. A vizsgálat a következőket is kimutatta:

- Az ebben a vizsgálatban krovallimabot szedő összes beteg körében a körülbelül 3 éves kezelési időszak bármely időpontjában 80–100% volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknek az LDH-szintje egyenletes és az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alatt volt.
- Azoknál, akik korábban nem szedtek C5-gátlót, az LDH szintje csökkent röviddel azután, hogy elkezdtek krovallimabot szedni.
 - Azoknál, akik a jelen vizsgálat előtt ekulizumabot szedtek, az LDH-szint az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szintre vagy az alá csökkent és/vagy egyenletes és az ebben a vizsgálatban „magasnak” minősített szint alatt maradt.
 - Az LDH-szintnek ez a javulása bekövetkezett 2 olyan résztvevőnél is, akinél olyan genetikai mutációk voltak jelen, amelyek miatt az ekulizumab nem volt hatásos.
- A hemoglobinszint emelkedett azoknál a betegeknél, akik korábban nem szedtek C5-gátlót, illetve egyenletes maradt azoknál, akik ekulizumabot szedtek, mielőtt bekapcsolódtak a vizsgálatba.
- A körülbelül 3 éves időszak bármely időpontjában a betegek 83–92%-ának nem volt szüksége vérátömlesztésre, mialatt krovallimabot szedett.
- A vizsgálatban részt vevő 43 beteg közül összesen 5-nek (12%) volt áttöréses hemolízise, mialatt krovallimabot szedett.
- Azoknak a betegeknek, akik korábban nem szedtek C5-gátlót (2. rész és a 4. rész A. csoportja), jobb volt az életminősége 10–20 hetes krovallimab-kezelés után, továbbá azoknál, akik ekulizumabot szedtek, mielőtt bekapcsolódtak a vizsgálatba (3. rész és a 4. rész B. csoportja), megmaradt az ekulizumabbal elért életminőség-javulás, miután áttértek a krovallimab 20 hétig tartó szedésére.

Ennek a vizsgálatnak a krovallimabbal kapcsolatos eredményeit nem lehet közvetlenül összehasonlítani az ekulizumabbal elért eredményekkel, mivel az ekulizumab nem tartozott a vizsgált gyógyszerek közé.

Egyetlen vizsgálatból sem lehet megtudni mindent arról, hogy egy gyógyszer mennyire biztonságos és mennyire hatásos. Számos vizsgálatra és sok emberre van szükség ahhoz, hogy mindent megtudjunk, amit kell. Ennek a vizsgálatnak az eredményei eltérhetnek az ugyanezzel gyógyszerrel végzett más vizsgálatok eredményeitől.

- **Ez azt jelenti, hogy nem szabad döntéseket hozni ennek az egy összefoglalónak az alapján – mindig beszéljen orvosával, mielőtt bármilyen döntést hozna a kezelésével kapcsolatban.**

7. Terveznek-e egyéb vizsgálatokat?

Jelenleg a krovallimabbal egyéb vizsgálatokat is végeznek PNH-s betegek nagyobb csoportjaiban. Ezekben a vizsgálatokban a krovallimabot összehasonlítják az ekulizumabbal. A kutatók összehasonlítják, hogy ezek a gyógyszerek mennyire hatásosak és mennyire biztonságosak:

- olyan személyeknél, akik korábban nem szedtek C5-gátlót (a COMMODORE 2 és a COMMODORE 3 nevű vizsgálat); és
- olyan személyeknél, akik egyéb C5-gátlókat szedtek, mielőtt bekapcsolódtak a vizsgálatba (a COMMODORE 1 nevű vizsgálat).

Ezekről az egyéb vizsgálatokról további tudnivalók az alább felsorolt weboldalakon olvashatók:

- COMMODORE 1: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584>
- COMMODORE 2: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092>
- COMMODORE 3: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468>

8. Hol kaphatok további tájékoztatást?

Erről a vizsgálatról további tudnivalók az alább felsorolt weboldalakon olvashatók:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002128-10>

Ha szeretne bővebb felvilágosítást ennek a vizsgálatnak az eredményeiről, a tudományos közlemények teljes címe a következő:

„The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria” („A komplement C5-gátló krovallimab paroxizmális nokturnális hemoglobinuriában”). A közlemény szerzői: Alexander Röth, Jun-ichi Nishimura, Nagy Zsolt, Julia Gaál-Weisinger, Jens Panse és mások. Ez a közlemény a „Blood” folyóirat 135. számának 912–920. oldalán jelent meg.

„Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH): Long-term results from the Phase I/II COMPOSER trial” („Krovallimab-kezelés paroxizmális nokturnális hemoglobinuriában (PNH) szenvedő betegeknél: az I/II. fázisú COMPOSER vizsgálat hosszú távú eredményei”). A közlemény szerzői: Alexander Röth, Satoshi Ichikawa, Yoshikazu Ito, Jin Seok Kim, Nagy Zsolt és mások. Ez a közlemény a European Journal of Haematology folyóiratban (2023;111:300–310) jelent meg.

<https://doi.org/10.1111/ejh.14011>.

Kihez fordulhatok, ha kérdésem van ezzel a vizsgálattal kapcsolatban?

Ha további kérdései vannak ennek az összefoglalónak az elolvasása után:

- Forduljon a Roche helyi irodának képviselőjéhez.

Ha részt vett ebben a vizsgálatban, és bármilyen kérdése van az eredményekkel kapcsolatban:

- Forduljon a vizsgálóorvoshoz vagy a vizsgálatot végző kórház vagy klinika személyzetéhez.

Ha kérdése van a saját kezelésével kapcsolatban:

- Forduljon a kezeléséért felelős orvoshoz.

Ki szervezte és finanszírozta ezt a vizsgálatot?

Ezt a vizsgálatot az F. Hoffmann-La Roche Ltd (székhelye: Bázél, Svájc) és a Chugai Pharmaceutical (székhelye: Tokió, Japán) szervezte és finanszírozta.

A vizsgálat teljes címe és egyéb azonosító adatok

A vizsgálat teljes címe: „Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Vizsgálat a krovalimab biztonságosságának, hatásosságának, farmakokinetikájának és farmakodinámiájának értékelésére egészséges önkénteseknél és paroxizmális nokturnális hemoglobinuriában (PNH) szenvedő betegeknél)”.

A vizsgálat neve „COMPOSER”.

- A vizsgálati terv száma: BP39144.
- A vizsgálat ClinicalTrials.gov-azonosítója: NCT03157635.
- A vizsgálat EudraCT-száma: 2016-002128-10.