

A klinikai vizsgálati eredmények összefoglalása

Mi történik egy gyógyszerrel (entrectinib), amikor egészségtelen májjal élő embereknek adják

A vizsgálat teljes címét lásd az összefoglaló végén.

Az összefoglalóról

Ez egy klinikai vizsgálat (a továbbiakban: „vizsgálat”) eredményeinek összefoglalása.

Jelen összefoglaló a következők számára készült:

- Nyilvánosság
- A vizsgálatban részt vevő személyek

Ez az összefoglaló az írás idején ismert információkon alapul.

A vizsgálat 2020 januárjában kezdődött és 2021 szeptemberében ért véget. A jelen összefoglaló a vizsgálat befejezése után készült.

Egyetlen vizsgálat sem tud önmagában mindent elmondani egy gyógyszerkészítmény kockázatairól és előnyeiről. Sok emberre és sok vizsgálatra van szükség ahhoz, hogy minden szükséges dolgot megtudjunk. A vizsgálatból származó eredmények eltérhetnek az ugyanazon gyógyszerkészítménnyel végzett más vizsgálatoktól.

- **Ez azt jelenti, hogy nem ajánlott döntéseket hozni ezen egyetlen összefoglaló alapján.**
- **Mindig beszéljen orvosával, mielőtt bármilyen döntést hozna a kezelésével kapcsolatban.**

Az összefoglaló tartalma

1. Általános információk erről a vizsgálatról
2. Ki vett részt ebben a vizsgálatban?
3. Mi történt a vizsgálat során?
4. Melyek voltak a vizsgálat eredményei?
5. Melyek voltak a mellékhatások?
6. Hogyan segített ez a vizsgálat a kutatásban?
7. Vannak-e más vizsgálatokra vonatkozó tervek?
8. Hol találhatok további információkat?

Köszönjük azoknak, akik részt vettek ebben a vizsgálatban

A résztvevők segítettek a kutatóknak megválaszolni a májbetegséggel és annak az entrectinibre, a vizsgálati készítményre gyakorolt hatásával kapcsolatos fontos kérdéseket.

A vizsgálattal kapcsolatos legfontosabb információk

- Ezt a vizsgálatot azért végezték, hogy megtudhassuk: a máj egészségi állapota miként befolyásolja a vizsgálati készítmény szervezetben lévő mennyiségét.
- Egészséges májjal élő és a májbetegség különböző stádiumaiban szenvedő személyek kaptak entrectinibet, a vizsgálati készítményt.
- A kutatók az entrectinibet és bomlástermékét, az M5-öt különböző időpontokban, az adagolás után vett vérmintákban mérték.
- A vizsgálatban három országban 38 ember vett részt.
- A vizsgálat során gyűjtött összes adatot a májbetegség súlyossága szerint csoportosítottuk.
- Az entrectinib és az M5 egyaránt hatást fejt ki a rákra. A fő megállapítás az volt, hogy együtt véve az entrectinib + M5 szintek hasonlóak voltak embereknél, a máj egészségétől függetlenül.
- Ebben a vizsgálatban nem fordult elő olyan súlyos mellékhatás, amely vélhetően az entrectinibvel állt volna összefüggésben. Egyetlen haláleset történt hirtelen fellépő gyomorinfluenza (akut gastroenteritis) következtében – az orvosok szerint ezt nem a vizsgálati készítmény okozta.

1. Általános információk erről a vizsgálatról

Miért végezték ezt a vizsgálatot?

Az entrectinib olyan gyógyszer, amelynek alkalmazását már több országban engedélyezték. Ezt a gyógyszert bizonyos típusú rákban szenvedő betegeknek írják fel, ha más betegségeknek (kritériumoknak) megfelelnek.

A kutatók tudják, hogy az emberi májban található fehérje lebontja az entrectinibet. Ezt a fehérjét „citokróm P450 3A4”-nek vagy „**CYP3A4**”-nek nevezzük.

A CYP3A4 az entrectinibet az „**M5**” nevű molekulára bontja le. Mind az M5, mind az entrectinib hatásos a rák ellen. A CYP3A4 tovább bontja az M5-öt más molekulákra.

A kutatók ismerik az entrectinib dózisát és bomlástermékeinek koncentrációját – amikor az entrectinibet egészséges májjal és normál CYP3A4 szinttel rendelkező embereknek adják.

Előfordulhatnak azonban olyan esetek, amikor az entrectinibet olyan embereknek adják, akiknek mája nem egészséges. A máj egészségi állapota befolyásolja az emberekben található CYP3A4 szintjét.

A normálnál magasabb vagy alacsonyabb CYP3A4 szint befolyásolja az entrectinib és az M5 szintjét.

Ezt a vizsgálatot az entrectinib és az M5 szintjének vizsgálatára végezték el egészségtelen májjal élőknel, összehasonlítva az egészséges májú személyekkel.

Mi volt a vizsgált gyógyszerkészítmény?

Ez a vizsgálat az „**entrectinib**” nevű gyógyszert vizsgálta.

- Az entrectinib más néven: Rozlytrek, RO7102122 és RXDX-101.
- Az entrectinib egy „**tirozin-kináz gátló**” néven ismert gyógyszer. Ez a gyógyszer hatással van a „jelátvitelre”, hogy megzavarja a rákos sejtek növekedését.

Mit akartak a kutatók megtudni?

A kutatók információkat szerettek volna gyűjteni arról, hogy az emberek szervezete hogyan dolgozta fel az entrectinibet, amikor nem volt egészséges a májuk.

A fő kérdések, amelyekre a kutatók választ akartak kapni:

1. Az egészséges májhoz képest az egészségtelen máj hogyan befolyásolja az entrectinib és az M5 mennyiségét, amely a gyógyszer bevétele után elérhetővé válik a szervezet számára?
2. Van-e összefüggés a szervezet számára rendelkezésre álló entrectinib mennyisége és a máj egészségi állapota és működése között?

Milyen típusú vizsgálat volt ez?

Ez egy „**I. fázisú vizsgálat**” volt, amelynek célja, hogy információkat gyűjtsön arról, hogy a vizsgálati készítmény hogyan lép kölcsönhatásba az emberi szervezettel egészséges májjal rendelkező és azzal nem rendelkező embereknél. Kis számú ember kapta a vizsgálati készítményt. A vizsgálatból származó információkat több emberrel végzett más vizsgálatokban is felhasználhatják.

Ez egy „**nyílt vizsgálat**” volt, mert a vizsgálók és a vizsgálati résztvevők is tudták, hogy melyik gyógyszert kapják.

Ebben a vizsgálatban a résztvevőket négy csoportra osztották. Mindegyik csoportban a résztvevők más-más fokú májbetegséggel küzdöttek. Ez egy „**párhuzamos csoportos vizsgálat**” volt, mivel a négy csoportban lévő emberek ugyanazt a kezelést kapták.

Mikor és hol végezték a vizsgálatot?

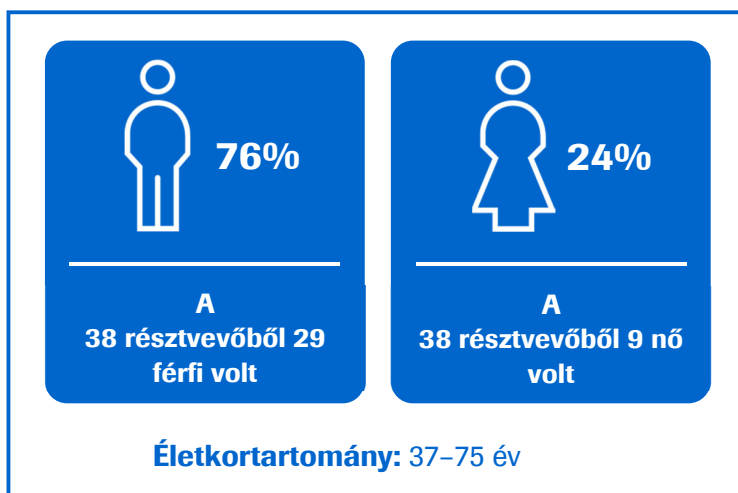
A vizsgálat 2020 januárjában kezdődött és 2021 szeptemberében ért véget. A jelen összefoglaló a vizsgálat befejezése után készült.

A vizsgálatot három vizsgálóhelyen végezték – három országban:

- Cseh Köztársaság
- Magyarország
- Szlovákia

2. Ki vett részt ebben a vizsgálatban?

Harmincyolc egészséges és egészségtelen májjal rendelkező ember vett részt ebben a vizsgálatban.



A vizsgálatban olyan személyek vehetnek részt, akik:

- 18 és 75 év közötti férfiak és nők voltak.
- Legalább 50 kg-os testsúlyuk volt, és bizonyos magasság-súly arányuk volt (testtömegindex: 18–38 kg/m²).
- Beleegyeztek, hogy fogamzásgátló módszereket alkalmaznak, hogy ne essenek teherbe, illetve ne ejtsék teherbe partnerüket a vizsgálat alatt.
- A „kontrollcsoportba” belépők májfunkciója egészséges volt.
- A „enyhe betegséghez”, „mérsékelt betegséghez” és „súlyos betegséghez” csatlakozó csoportokban a betegségi szintek megegyeztek a csoportjuk címkéjén szereplőkkel. A máj hegesedésével (fibrozisával) járó „cirrózisuk” volt. A cirrózist számos különböző májbetegség és -betegség okozhatja.

Nem vehettek részt a vizsgálatban, ha:

- Bármely olyan májbetegségük volt, amely nem tette lehetővé számukra a vizsgálatban való részvételt.
- Valamilyen bélbetegségük volt (gastrointestinalis vérzés, gyomor bypass műtét, malabszorpciós szindróma).
- Az agy érintettségére utaló jelek voltak (hepaticus encephalopathia).
- Folyadékgyülem alakult ki a gyomor területén (ascites).
- A közelmúltban más betegségük, vagy olyan jelenlegi betegségük volt, amely alkalmatlanná tette őket a vizsgálatra.
- Bizonyos gyógyszereket a vizsgálat megkezdése előtt 4 héttel használtak.
- Kábítószerrel vagy alkohollal kapcsolatos korábbi vagy jelenlegi problémáik voltak.
- Az elmúlt 3 hónapban több mint 500 ml vért adtak.
- Terhes vagy szoptató nők nem csatlakozhattak a vizsgálatához.

3. Mi történt a vizsgálat során?

A vizsgálatban önkéntesen részt vevő személyeket egy orvos látta, hogy megtudja mája egészségi állapotát. Az eredmények alapján a négy vizsgálati csoport egyikébe sorolták be őket:

1. Normál – egészséges
2. Enyhe – egészségtelen
3. Mérsékelt – egészségtelen
4. Súlyos – egészségtelen

Az emberek egy nappal az adagolás előtt be lettek regisztrálva a vizsgálohelyre.

Az adagolási napon a vizsgálat összes résztvevője egy pohár vízzel egy adag entrectinibet (100 mg-os kapszulát) vett be, a gyógyszert a reggeli befejezése után 30 percen belül vette be.

Vérmintákat vettek a vizsgálatban részt vevő emberektől – beadás előtt és beadás után különböző időpontokban.

Az entrectiniben kívül a vizsgálat során alkalmazott összes gyógyszert jóvá kell hagynia a vizsgálóorvosnak.

A vizsgálatban való részvétel ideje alatt az embereket arra kérték, hogy tartózkodjanak az alkohol- és nikotintartalmú termékek használatától. Bizonyos ételek és italok fogyasztása nem volt megengedett. Nem kezdhettek el új edzésprogramot.

Az emberek a vizsgálohelyen maradtak az adagolás után 3-7 napig. Arra kérték őket, hogy többször is térjenek vissza a vizsgálohelyre, legfeljebb 13 nappal az adagolási nap után.

4. Melyek voltak a vizsgálat eredményei?

1. kérdés: Az egészséges májhoz képest az egészségtelen máj hogyan befolyásolja a gyógyszer bevétele után a szervezet számára elérhetővé váló entrectinib mennyiségét?

Egészséges és egészségtelen májjal rendelkező emberek csatlakoztak ehhez a vizsgálathoz. Az összegyűjtött adatokat a máj egészségi állapota szerint csoportosították.

Amikor az adatokat a májbetegségek osztályozásának egyik módja (Child-Pugh besorolás) szerint csoportosították, a májbetegségben szenvedők magasabb entrectinib (AUC_{∞}) és hasonló M5 (AUC_{last}) szinteknek voltak kitéve az adagolás után, összehasonlítva az egészséges májjal rendelkezőkkel.

Amikor az adatokat a májbetegségek osztályozásának egyik módja (Child-Pugh besorolás) szerint csoportosították, a májbetegségben szenvedők magasabb entrectinib (AUC_{∞}) és hasonló M5 (AUC_{last}) szinteknek voltak kitéve az adagolás után, összehasonlítva az egészséges májjal rendelkezőkkel.

2. kérdés: Van-e összefüggés a szervezet számára rendelkezésre álló entrectinib mennyisége és a máj egészségi állapota és működése között?

Az entrectinib és az M5 egyaránt hatást fejt ki a rákra. A fő megállapítás az volt, hogy amikor az entrectinib + M5 szinteket együtt elemezték, azok különböző csoportokban hasonlóak voltak, függetlenül a máj egészségi állapotától.

Ez a rész csak a vizsgálat legfontosabb eredményeit mutatja be. Az összes többi eredményről a jelen összefoglaló végén talál információt a weboldalakon (lásd a 8. pontot).

5. Melyek voltak a mellékhatások?

A mellékhatások olyan orvosi problémák (például szédülés), amelyek a vizsgálat során fordultak elő.

- Ezeket az összefoglalóban azért írjuk le, mert a vizsgálóorvos úgy véli, hogy a mellékhatások összefüggésben álltak a vizsgálatban alkalmazott kezelésekkel.
- A vizsgálatban részt vevő emberek közül nem mindegyiknél jelentkezett az összes mellékhatás.
- A mellékhatások enyhék vagy nagyon súlyosak, és egyénenként eltérőek lehetnek.
- Fontos tudni, hogy az itt jelentett mellékhatások ebből az egyetlen vizsgálatból származnak. Ezért az itt látható mellékhatások eltérhetnek a más vizsgálatokban tapasztaltaktól vagy a gyógyszer tájékoztatójában szereplőktől.
- A súlyos és gyakori mellékhatásokat az alábbi részekben soroljuk fel.

Súlyos mellékhatások

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

A vizsgálat során senkinél nem jelentkezett olyan súlyos mellékhatás, amelyet feltehetően a vizsgálati készítmény okozott.

A vizsgálatban részt vevő mind a 38 személy egy adagot kapott a vizsgálati készítményből. A vizsgálatban egy személy meghalt hirtelen kialakuló gyomorinfluenza (akut gastroenteritis) miatt – az orvosok szerint ezt nem a vizsgálati készítmény okozta.

A leggyakoribb mellékhatások

A vizsgálatban részt vevő 38 személy közül egynél jelentkezett mellékhatás – hasmenés – amely nem volt súlyos, de vélhetően a vizsgálati készítmény okozta.

Egyéb mellékhatások

Az egyéb mellékhatásokról (a fenti részekben nem látható) az összefoglaló végén felsorolt weboldalakon találhat információkat – lásd a 8. pontot.

6. Hogyan segített ez a vizsgálat a kutatásban?

Az itt bemutatott információk egyetlen, 38 különböző stádiumú májbetegségben szenvedő ember részvételével végzett vizsgálatból származnak, az egészségestől a betegig. Ezek az eredmények segítettek a kutatóknak többet megtudni a máj egészségéről és annak az entrectinibre gyakorolt hatásáról.

Egyetlen vizsgálat sem tud önmagában mindent elmondani egy gyógyszerkészítmény kockázatairól és előnyeiről. Sok emberre és sok vizsgálatra van szükség ahhoz, hogy minden szükséges dolgot megtudjunk. A vizsgálatból származó eredmények eltérhetnek az ugyanazon gyógyszerkészítménnyel végzett más vizsgálatoktól.

- **Ez azt jelenti, hogy ne hozzon döntéseket csupán ezen összefoglaló alapján.**
- **Mindig beszéljen orvosával, mielőtt bármilyen döntést hozna a kezelésével kapcsolatban.**

7. Vannak-e tervek más vizsgálatokra?

Az entrectinibbel továbbra is folynak vizsgálatok, és további vizsgálatokat is terveznek.

8. Hol található további információkat?

Erről a vizsgálatról az alább felsorolt weboldalakon található további információkat:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04226833>

<https://forpatients.roche.com/en/trials/metabolic-disorder/hepatic-insufficiency/a-study-to-investigate-the-effect-of-impaired-hepatic-f-07038.html>

Kihez fordulhatok, ha kérdéseim vannak a vizsgálattal kapcsolatban?

Ha az összefoglaló elolvasása után további kérdései vannak:

- Látogasson el a ForPatients platformra, és töltsse ki a kapcsolatfelvételi űrlapot – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Forduljon a helyi Roche-iroda képviselőjéhez.

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

- Beszéljen a vizsgálóorvossal vagy a vizsgálóhelyi személyzettel.

Ha kérdése van a saját kezelésével kapcsolatban:

- Beszéljen a kezelésért felelős orvossal.

Ki szervezte meg és fizette ezt a vizsgálatot?

A vizsgálatot a Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA szervezte és finanszírozta. A Genentech az F. Hoffmann-La Roche Ltd. része, székhelye a svájci Baselben található.

A vizsgálat teljes címe és egyéb azonosító adatok

A vizsgálat teljes címe: Nyílt, egy kezelést alkalmazó, négycsoportos, párhuzamos csoportos vizsgálat a károsodott májfunkció entrectinib farmakokinetikájára gyakorolt hatásának vizsgálatára különböző májfunkciójú önkénteseknél

- A vizsgálat protokollszáma GP41174.
- A vizsgálat ClinicalTrials.gov azonosítója: NCT04226833.
- A vizsgálat EudraCT száma: 2019-003065-17.