

ÁLLATOK KLINIKAI VIZSGÁLATAI

Állatokon végzett tanulmányok

A CV247 két kutatásban képezte vizsgálat tárgyát, amelyeket az Egyesült Királyságban, kutyákon végeztek el. Ez a dokumentum az első tanulmánnyal foglalkozik.

A CV247 nyílt klinikai értékelése kutyák rákbetegségének kezelésében

A nyílt vizsgálatot egyetlen állatorvosnál végezték, ahol a kutyák (és macskák) daganatos betegségeivel kapcsolatban a CV247 gyógyító hatását értékelték. Minden esetet egymástól függetlenül ellenőrzött az Királyi Rákkutatási Alapítvány (Imperial Cancer Research Fund) állatorvosa.

A vizsgálat során összesen 52 kutyát figyeltek meg. A pontos diagnózist minden esetben állatorvosi rendelők, független állatorvosok vagy laboratóriumok állapították meg.

Számos különböző paramétert követtek nyomon a vizsgálat során és a kezelés hatásosságát a következők alapján elemezték:

1. Tumor regresszió
2. A prognózist meghaladó élettartam.
3. Az életben maradás idejének életminősége.
4. Összesített sikertényező

Tumor regresszió

A tumor regressziót szemrevételezéssel vagy méréssel, vagy mindkettővel állapították meg. Olyankor, amikor a tumor a szervezeten belül helyezkedett el, előfordult, hogy a regresszió mértékét kitapintás vagy a tünetek megszűnése alapján határozták meg.

A prognózist meghaladó élettartam.

Míg a várható élettartam önmagában szubjektív tényező, a diagnózis idejétől számított élettartam egy tényszerű adat. Az időeltérésekkel kifejezhető a kezelés sikeressége. A jósolt élettartam minden egyes eset jegyzőkönyvében szerepelt, amit vagy az eredeti kezelés alatt közölt az állatorvos vagy a patológia állapított meg a biopszia elemzése után. Egy állatorvosokból álló bizottság minden egyes esetet felülvizsgált és a vonatkozó tények alapos áttekintése után állapítottak meg egy „reális várható élettartamot”.

Életminőség

A tanulmányban alkalmazott elemzés az állat általános állapotának megítélésén alapult, melyet a vizsgálat alkalmával, illetve a későbbiekben az állatorvosi bizottság tagjai állapítottak meg. Erre a célra egy hierarchikus skálát hoztak létre:

1	Rossz	Tompa, kedvetlen, haldokló.
2	Rossz	Csekély javulás az 1. ponthoz képest
3/4	Átlagos alatti	Eszik, iszik
5	Kielégítő	Eszik, iszik. Jó étvágy
6/7	Átlag fölötti	Az 5. pontban foglaltaknak megfelelő. Az állat éber
8	Jó	A 6. pontban foglaltaknak megfelelő. Az állat éber és jó a terhelési toleranciája.
9	Nagyon jó	A megszokott viselkedés. Az egészségi állapot visszaáll a korábbi szintre.
10	Kiváló	Az egészségi állapot meghaladja a betegség előtti szintet

A kezelés általános sikere

A kutatók egy szubjektív értékelést készítettek a kezelés általános hatásosságára vonatkozóan, amely alapul vette az összes mérési eredményt (tumor regresszió, várható élettartam, életminőség).

Az állatorvosi bizottság a vizsgálat összes esetét figyelembe vette, és ezek alapján alkottak átfogó képet a kezelés általános hatásosságáról. Három kategóriát használtak:

- i) Siker
- ii) Minősített siker
- iii) Sikertelenség

A kapott gyógyszer mennyisége függött a testsúlytól.

< 6,8 kg (15 font)	6,8-13,6 kg (15-30 font)	13,6-20,4 kg (30-45 font)	20,4-27,2 kg (45-60 font)	27,2-34 kg (60-75 font)	> 34 kg (> 75 font)
1,5 ml	3 ml	4,5 ml	6 ml	7,5 ml	9 ml

Eredmények

A kezelés időtartama

A kezelés időtartama hónapokban	a kutyák száma
0,5-3	20
4-6	12
7-9	9
10-12	2
>12	7

A kezelés időtartama fél hónap és 25 hónap között változott.

Biztonságosság

A tanulmány során nem fordult elő nemkívánatos esemény. 3 kutya veseelégtelenség miatt pusztult el, de annak lehetőségét, hogy ezt a CV 247-tel történt kezelés okozta volna, az állatorvosi bizottság kizárta az érintett állatok kórtörténete és életkora alapján.

Hatásosság

Tumor regresszió

A tanulmányozott állatok körében a tumor regresszió esélye a rák típusától függetlenül:

A vizsgálatot követően összesen 17 tumor regrediált az alábbi táblázatnak megfelelően:

Az, hogy ez a kezelésnek köszönhető-e, jelenleg még nem erősíthető meg.

1. táblázat A független felülvizsgálat alapján megállapított tumor regresszió

tumor típusa	összes eset	összes regresszió
szarkóma	21	5 (24%)
karcinóma	24	9 (38%)
limfóma	3	2 (66%)
melanóma	2	1(50%)

A regresszió valószínűsége a következő táblázatban látható:

2. táblázat A független felülvizsgálat alapján értékelt összes rákbetegség

	A regresszió valószínűsége	95%-os konfidencia intervallum felső határa	95%-os konfidencia intervallum alsó határa
Kutyák	0,37	0,58	0,23

További 6 tumor mérete csökkent, de ezek nem szerepelnek a fenti elemzésben.

Vannak olyan adatok is, amelyek arra utalnak, hogy bizonyos tumorok nem fejlődtek vissza és nem is csökkent a méretük, de nem fejlődtek tovább.

Meghosszabbodott élettartam.

A tanulmány alapját képező 51 kutya közül 38 (74,5%) esetében az állatorvosok úgy értékelték, hogy megnőtt a várható élettartamuk a prognózis elkészítésekor jóslatokhoz képest. Ez azonban egy kvalitatív megállapítás, egyéni megítélés alapján. Ezek alapján a várható élettartamot meghaladó élettartam átlagosan 44,2 hét volt az összes kutya összes ráktípusát figyelembe véve. A karcinómás kutyák esetében az élettartam átlagos növekedése 27,2 hét, míg a szarkóma esetében 55,4 hét volt. A következőkben az egyes főbb ráktípusok fajtánkénti elemzése található:

3. táblázat A független felülvizsgálat alapján értékelt összes rákbetegség

	A megnövekedett élettartamú esetek száma	Az összes egyed átlaga	A megnövekedett élettartamúak átlaga
Kutyák	38/51 (74,5%)	44,2 hét	59 (3 és 399 között) hét

Bár az esetek nagy részében a rák a lágyszövetet támadta meg, a tanulmány tartalmaz olyan eseteket is, amikor a rák keményszövetekbe férközött. Oszteoszarkómát 4 kutyánál állapítottak meg (003, 006, 012 és 026 számú esetek). A várható élettartam nagymértékben különbözött, a lágyszöveti és keményszöveti rák eredményei közti eltéréseket a következő táblázat szemlélteti.

4. táblázat A CV247 hatása a kutyáknál kialakult kemény- és lágyszöveti szarkóma esetében, a független felülvizsgálat értékelése alapján

	A várható élettartamot meghaladó teljes élettartam független becslése a teljes kezelt csoport esetében	Átlag	Minta mérete
Szarkómában szenvedő összes kutya	887 hét	55,4 hét	16
Lágyszöveti esetek	844 hét	70,3 hét	10
Keményszöveti esetek	43 hét	10,7 hét	4

Életminőség

Az egyedi esetleírások arra utalhatnak, hogy a CV 247-tel történt kezelést követően a legtöbb állat állapotában bekövetkezett némi javulás. Az 51 kezelt kutyából 2 nem rendelkezett megfelelő jegyzőkönyvvel és mindössze 4 kutya nem mutatott javulást az életminőségét jellemző értékeket tekintve.

5. táblázat Az Életminőségre vonatkozó (Ém) értékek változása a független felülvizsgálat alapján

Az Ém értékek változása a vizsgálatban való részvétel kezdetétől a végéig	A kutyák száma
9	3
8	11
7	3
6	4
5	5
4	4
3	6
2	6
1	3
0	4

Az életminőségre vonatkozó értékek tartománya kutyánként a tanulmányban való részvétel kezdetétől a kezelés vagy megfigyelés végéig a következő táblázatban található

6. táblázat A független felülvizsgálat által megállapított Életminőséget jellemző értékek

Kutya száma	érték a vizsgálat kezdetén	érték a vizsgálat végén	kezelési időszak
01	1	9	6,5 hónap
02	4	7	4 hónap
03	4	9	3 hónap
04	1	9	1,5 hónap
05	4	10	4 hónap
06	1	9	3 hónap
07	2	9	5 hónap
08	1	9	3 hónap
09	1	9	1 hónap
10	6	8	5 hónap
11	3	7	1 hónap
12	3	7	2 hónap
13	8	9	6 hónap
14	1	9	0,5 hónap
15	6	9	11 hónap

16	1	9	2 hónap
17	1	9	7 hónap
18	2	8	2 hónap
19	1	10	8 hónap
20	1	9	5 hónap
21	1	10	8 hónap
22	1	10	8 hónap
23	3	10	25 hónap
24	2	9	7 hónap
25	2	10	4 hónap
26	2	8	6 hónap
27	4	9	24 hónap
28	3	6	4 hónap
29	4	4	2 hónap
30	4	9	25 hónap
31	3	9	7 hónap
32	4	9	22 hónap
33	5	8 (3)	4 hónap
34	4	6	2 hónap
35	5	5	3 hónap
36	5	5	1 hónap
37	3	7	1 hónap
38	4	5	2 hónap
39	3	6 (3)	8 hónap
40	4	9	7 hónap
41	6	8	4 hónap
42	3	5	1 hónap
43	1	9	n/a
44	n/a	9	13 hónap
45	6	8	15 hónap
46	5	9	18 hónap
47	6	7	5 hónap
48	2	5 (4)	11 hónap
49	1	3	1 hónap
50	n/a	n/a	1 hónap
51	3	3	1 hónap

A zárójelben lévő számok a végleges életminőségi értéket mutatják, ha az rosszabb, mint a kezelés vagy a megfigyelés idején mért legmagasabb érték

A 8 és afölötti érték (jó vagy jobb) a legtöbb állat normális életvitelének felelt meg, míg a 10-es értékelés kiváló állapotra utalt, vagyis olyan életminőséget jelentett, amely nem volt korábban tapasztalható az állat esetében.

A következő táblázat azon esetek számát mutatja, amelyeknél az eredmény 8 fölötti volt a CV 247-tel történő kezelés során.

7. táblázat Az Életminőség értékelése során a független felülvizsgálat által jónak vagy jobbnak ítélt esetek

	Életminőség jó vagy jobb (8, 9 és 10)	Életminőség Kiváló (10)	Minta mérete
Kutyák	34 (66,6%)	6 (11,8%)	51

A kezelés általános sikere

Az állatorvosi bizottság a tanulmány összes esetét figyelembe vette a kezelés általános hatásosságának megállapítása során. Megállapításaik a következő táblázatokban találhatóak.

A statisztikákat úgy állították össze, hogy az egyértelmű siker valószínűségét mutassák, de bizonyos eseteket „minősített sikerként” értékelték, mivel nem volt elegendő a kezelési idő az eredmények alátámasztásához. Az adatok arra nézve azonban elegendő bizonyítékul szolgáltak, hogy sikeres lehetett a végkifejlet.

8. táblázat A kezelés általános sikere a független felülvizsgálat alapján

	Siker	Minősített Siker	Sikertelenség (hatástalan)
Kutyák	19 (37,3%)	18 (35,3%)	13 (1) (27,5%)

Az állatok kezelésre adott reakciójának valószínűsége és a 95%-os konfidencia határa a következő táblázatokban található:

9. táblázat A sikeres kezelés valószínűsége a független felülvizsgálat alapján

	Siker	Siker és Minősített Siker	Minta Mérete
Kutyák	0,41	0,79	51

10. táblázat A sikeres kezelés 95%-os konfidencia határa a független értékelés alapján

	Siker.95% felső határa	Siker. 95% alsó határa	Siker és minősített siker.95% felső határa	Siker és minősített siker. 95% alsó határa
Kutyák	0,56	0,24	0,89	0,65

Átfogó Elemzés

Összesen 104 kutyát kezeltek CV247-tel, fél hónaptól 30 hónapig (átlagosan 6,9) terjedő időtartamban, a 2 klinikai tanulmányban. A jegyzőkönyvek nem számoltak be nemkívánatos eseményekről.

Az egyes kutyák sokféle különböző tumortípust hordoztak, sok esetben rossz egészségi állapot, csökkent életminőség jellemezte őket. A legtöbbjük mérsékelt vagy rossz prognózissal rendelkezett.

Az életminőség értékeinek változásai	Kutyák száma (1. tanulmány)	Kutyák száma (2. tanulmány)	ÖSSZESEN
9	0	3	3
8	2	11	13
7	11	3	14
6	6	4	10
5	5	5	10
4	6	4	10
3	6	6	12
2	3	6	9
1	1	3	4
0	8	4	12
nincs adat	5	2	7
ÖSSZESEN	53	51	104