

Samenvatting van resultaten van klinisch onderzoek

Een onderzoek om te bekijken hoe veilig verschillende doses MOXR0916 waren voor patiënten met kanker – in combinatie met één of twee andere geneesmiddelen

Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van het onderzoek.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek (in dit document een "onderzoek" genoemd).

Deze samenvatting is geschreven voor:

- Leden van het publiek
- Deelnemers – dit zijn patiënten die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die op het moment van schrijven gekend is.

Het onderzoek begon in oktober 2015 en eindigde in november 2019. Deze samenvatting werd geschreven nadat het onderzoek was beëindigd.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel.

Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten.

De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van deze ene samenvatting**
- **Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie heeft aan dit onderzoek deelgenomen?
3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek het onderzoek geholpen?
7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Hartelijk dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

De patiënten die deelnamen, hebben onderzoekers geholpen om belangrijke vragen over MOXR0916 en kanker te beantwoorden.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- Dit onderzoek werd uitgevoerd om na te gaan of MOXR0916 veilig was in combinatie met één of twee andere geneesmiddelen, voor patiënten met kanker.
- In dit onderzoek kregen patiënten MOXR0916 in verschillende doses, met een vaste dosis atezolizumab. Enkele patiënten kregen MOXR0916 + atezolizumab + bevacizumab.
- Dit onderzoek omvatte 298 patiënten in zeven landen.
- De belangrijkste bevinding was dat MOXR0916 veilig was voor patiënten, wanneer het in combinatie met atezolizumab werd gegeven.
- Ongeveer 3% van de patiënten (9 van de 298) die MOXR0916 namen, had ernstige bijwerkingen, waarvan men dacht dat ze verband hielden met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Deze samenvatting is geschreven nadat het onderzoek is afgerond.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Er zijn verschillende experimentele geneesmiddelen tegen kanker die werken door het eigen immuunsysteem van de patiënt kankercellen te laten herkennen en doden. Deze soorten geneesmiddelen worden "**immunotherapieën**" genoemd.

Immunotherapieën hebben enig voordeel aangetoond bij patiënten met kanker. Maar na verloop van tijd wordt de kanker geleidelijk resistent tegen de behandeling en reageert deze niet meer.

Onderzoekers zijn van mening dat het combineren van verschillende soorten immunotherapieën beter kan zijn bij het bestrijden van kanker en het overwinnen van resistentie.

Dit onderzoek werd uitgevoerd om na te gaan of het veilig was om een immunotherapie (MOXR0916) te combineren met een andere (atezolizumab) en in sommige gevallen een derde antikankergeneesmiddel (bevacizumab).

Wat waren de onderzoeksgeneesmiddelen?

Alle patiënten werden behandeld met MOXR0916 en atezolizumab. Enkele patiënten kregen ook een derde geneesmiddel (bevacizumab).

MOXR0916

- Dit geneesmiddel staat gekend als een "antilichaamimmunotherapie".
- Het is een experimenteel geneesmiddel.
- MOXR0916 bindt zich aan een eiwit genaamd "OX40", dat aanwezig is op T-cellen.
- Dit zorgt ervoor dat T-cellen meer T-cellen in het lichaam aanmaken.
- MOXR0916 kan de T-cellen ook helpen langer te overleven.
- Meer T-cellen kunnen een sterker immuunsysteem betekenen om kankercellen te bestrijden

Atezolizumab

- Dit geneesmiddel staat gekend als een "antilichaamimmunotherapie".
- Het is goedgekeurd voor de behandeling van bepaalde soorten kanker.
- Atezolizumab bindt zich aan een eiwit genaamd "PD-L1".
- PD-L1 is aanwezig op verschillende menselijke tumoren, en zorgt ervoor dat het immuunsysteem tolerant wordt voor de kanker.
- Door PD-L1 te binden en te inactiveren, verbetert atezolizumab het vermogen van het immuunsysteem om kanker te bestrijden.

Bevacizumab

- Dit geneesmiddel staat gekend als een "anti-angiogeen antilichaam" – een geneesmiddel dat de groei van bloedvaten stopt.
- Het is goedgekeurd voor gebruik bij verschillende ziekten.
- Bevacizumab bindt zich aan een eiwit dat in het lichaam circuleert, genaamd "VEGF".
- VEGF is een eiwit dat zich aan cellen bindt en de groei van bloedvaten veroorzaakt.
- Door zich te binden aan VEGF en het VEGF in het lichaam te verminderen, verlaagt bevacizumab het vermogen van tumoren om bloedvaten te laten groeien.

Wat wilden onderzoekers te weten komen?

Onderzoekers wilden weten of het veilig was om MOXR0916 te combineren met één of twee van de andere geneesmiddelen in dit onderzoek.

De belangrijkste vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:

1. Is MOXR0916 in combinatie met atezolizumab – veilig voor patiënten – wanneer het met en zonder bevacizumab wordt gegeven?

Een andere vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:

2. Had de behandeling effect op de tumoren?

Wat voor soort onderzoek was dit?

Dit was een "**fase 1b**" studie, wat betekent dat dit een van de vroege studies voor MOXR0916 was. Daarnaast werden verschillende doses van dit geneesmiddel onderzocht in combinatie met één of twee andere geneesmiddelen.

Dit onderzoek werd beschouwd als '**open-label**' omdat artsen en patiënten wisten welk geneesmiddel de patiënten kregen en welke dosis ze kregen.

Een deel van het onderzoek werd "**dosisescalatie**" genoemd, wat betekent dat elke nieuwe groep patiënten hogere doses van het geneesmiddel kreeg. Als een bepaald aantal patiënten echter bepaalde bijwerkingen kreeg, dan kon de volgende groep geen hogere dosis van het geneesmiddel krijgen.

Na dosisverhoging werden patiënten ingeschreven in "**dosisuitbreiding**" om meer patiënten te bestuderen bij een paar geselecteerde doses MOXR0916.

Hierdoor konden onderzoekers een bepaalde dosis MOXR0916 in combinatie met atezolizumab met of zonder bevacizumab in meer detail en bij een groter aantal patiënten bestuderen bij verschillende soorten kankers.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

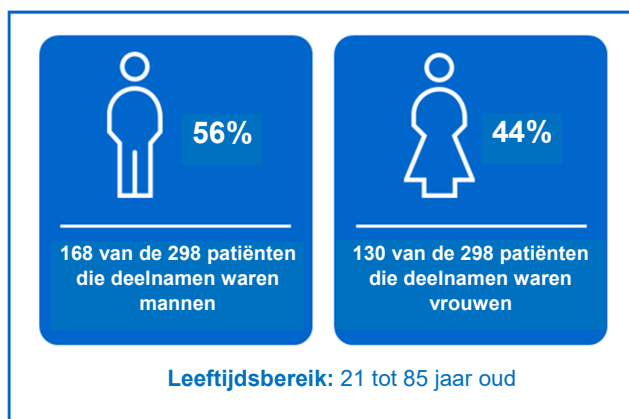
Het onderzoek begon in oktober 2015 en eindigde in november 2019. Deze samenvatting werd geschreven nadat het onderzoek was beëindigd.

Het onderzoek vond plaats in 25 onderzoekscentra in 7 landen:

- Australië (3 onderzoekscentra)
- België (3 onderzoekscentra)
- Canada (3 onderzoekscentra)
- Spanje (4 onderzoekscentra)
- Frankrijk (1 onderzoekscentrum)
- Korea (3 onderzoekscentra)
- VS (8 onderzoekscentra)

2. Wie heeft aan dit onderzoek deelgenomen?

In totaal namen 298 patiënten deel aan dit onderzoek. Er waren 35 patiënten die toekwamen tot de dosisescalatie. Er waren 263 patiënten in dosisuitbreiding die long-, borst-, urineblaas-, nier- of huidkanker hadden.



Patiënten konden aan het onderzoek deelnemen als:

- Ze ten minste 18 jaar oud waren.
- Artsen dachten dat de patiënten een levensverwachting van ten minste 12 weken hadden.
- Ze hadden kanker die gevorderd was, terugkwam (teruggekeerd) of uitgezaaid was (gemetastaseerd) en die niet kon worden genezen.
- In sommige groepen moesten patiënten tumoren hebben die met een naaldbiopsie konden worden afgenomen.
- In sommige groepen konden patiënten alleen meedoen als ze bepaalde soorten kanker hadden.
- In sommige groepen konden patiënten alleen meedoen als zij eerder waren behandeld met een bepaalde kankertherapie (PD-L1/PD-1-remmer).

Patiënten konden niet aan dit onderzoek deelnemen als:

- Ze hadden hartziekte, leverziekte, longziekte, recente chirurgie en bepaalde andere ziekten.
- Zij hadden recent bepaalde geneesmiddelen gekregen.
- Ze hadden een beenmerg- of orgaantransplantatie ondergaan.
- Ze waren allergisch voor bepaalde geneesmiddelen.

3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Tijdens de dosisverhogingsfase van het onderzoek kwamen patiënten in een groep met een lage dosis als ze vroeg in het onderzoek kwamen. Degenen die laat in het onderzoek kwamen, kregen de hogere dosisgroepen.

Bij dosisuitbreiding kwamen patiënten in groepen terecht op basis van het type tumoren dat ze hadden en of artsen monsters van het tumorweefsel konden nemen (naaldbiopsieën uitvoeren).

Behandelingen:

- Patiënten kregen hun behandeling via een IV (intraveneus) eenmaal per 3 weken.
- De behandeling bestond uit verschillende doses MOXR0916 voor verschillende groepen patiënten en een vaste dosis atezolizumab (1200 mg).
- Patiënten in de dosisuitbreidingsgroepen kregen een vaste dosis MOXR0916 (300 mg) en een vaste dosis atezolizumab (1200 mg).
- Sommige patiënten kregen een derde geneesmiddel in hun IV – bevacizumab – dat werd toegediend op basis van lichaamsgewicht (15 mg/kg).

Hier zijn de behandelingen die patiënten kregen:

Behandeling	Aantal patiënten
0,8 mg MOXR0916 + atezolizumab	3
3,2 mg MOXR0916 + atezolizumab	4
12 mg MOXR0916 + atezolizumab	6
40 mg MOXR0916 + atezolizumab	8
130 mg MOXR0916 + atezolizumab	10
300 mg MOXR0916 + atezolizumab	247
600 mg MOXR0916 + atezolizumab	4
1200 mg MOXR0916 + atezolizumab	4
300 mg MOXR0916 + atezolizumab + bevacizumab	9
600 mg MOXR0916 + atezolizumab + bevacizumab	3

Wat werd er tijdens het onderzoek gedaan

Patiënten werden regelmatig door hun artsen gezien. Artsen verzamelden patiëntmonsters voor laboratoriumanalyses en deden ook tests. Artsen ontdekten hoe patiënten reageerden op de behandeling. Ze merkten en behandelden eventuele bijwerkingen die de patiënten kregen.

Hoeveel geneesmiddel kregen patiënten

Patiënten en hun artsen kunnen op elk moment besluiten om hun behandeling stop te zetten. De helft van de patiënten kreeg maximaal 4 cycli MOXR0916 (mediaan aantal cycli). Een behandelingscyclus betekende één behandeling om de 3 weken. Sommige patiënten kregen tot 64 cycli (bereik 1 tot 64 behandelingen).

Wat er met patiënten in het onderzoek is gebeurd

Alle 298 patiënten (100%) die behandeling kregen, stopten met het onderzoek.

- 161 patiënten (54%) overleden tijdens het onderzoek.
- 38 patiënten (13%) trokken zich terug uit het onderzoek.
- 13 patiënten (4%) stopten omdat de sponsor het onderzoek stopzette.
- 6 patiënten (2%) waren verloren voor follow-up.
- 91 patiënten (31%) hadden andere redenen dan die hierboven vermeld staan.

4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Dit gedeelte toont alleen de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Aan het einde van deze samenvatting vindt u informatie over alle andere resultaten op de websites (zie rubriek 8).

Vraag 1: Is MOXR0916 in combinatie met atezolizumab – veilig voor patiënten – wanneer het met en zonder bevacizumab wordt gegeven?

Onderzoekers vonden MOXR0916 in combinatie met atezolizumab, met of zonder bevacizumab, veilig en aanvaardbaar voor patiënten met kanker. Bijwerkingen staan in de volgende sectie.

Vraag 2: Had de behandeling effect op de tumoren?

Twaalf patiënten (4%) reageerden gunstig op de onderzoeksbehandeling (kanker werd kleiner of kon niet meer worden gedetecteerd). Dit omvatte één patiënt met borstkanker die een volledige respons vertoonde, en 11 patiënten met long-, nier-, urineblaas-, borst-, eierstok- en huidkanker die een gedeeltelijke respons vertoonden (kanker werd kleiner).

Bij 102 patiënten (34%) bleef de ziekte stabiel tijdens het onderzoek. Bij 164 patiënten (55%) werd de ziekte erger (progressie van de ziekte).

Bij 20 patiënten (7%) ontbrak of kon het behandelingseffect (resultaat) niet worden geëvalueerd.

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) die optreden tijdens het onderzoek.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts van mening is dat de bijwerkingen verband hielden met de behandelingen in het onderzoek.
- Niet alle patiënten in dit onderzoek hadden alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen licht tot zeer ernstig zijn en kunnen van persoon tot persoon verschillen.
- Het is belangrijk om te weten dat de hier gemelde bijwerkingen uit dit enkele onderzoek komen. Daarom kunnen de hier getoonde bijwerkingen verschillen van de bijwerkingen die in andere onderzoeken zijn waargenomen, of die op de bijsluiters van het geneesmiddel staan.
- Ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende paragrafen vermeld.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als deze levensbedreigend is, ziekenhuiszorg nodig heeft of blijvende problemen veroorzaakt.

Er waren in totaal 11 ernstige bijwerkingen waarvan gedacht werd dat ze verband hielden met MOXR0916, die optraden bij 9 patiënten:

Ernstige bijwerkingen in verband met MOXR0916	Aantal patiënten dat dit meemaakten
Reactie op behandeling via een IV (infusiegerelateerde reactie)	3 patiënten
Water op de longen (pleurale effusie)	2 patiënten
Ontsteking van longweefsel (pneumonitis)	1 patiënt
Overactieve schildklier (hyperthyreoïdie)	1 patiënt
Verminderde bloedtoevoer naar een deel van de dikke darm (colitis ischemisch)	1 patiënt
Zwakke van het hart - vertraagde bloedpompings (cardiaal falen)	1 patiënt

Overlijdensgevallen van patiënten

In totaal overleden 161 patiënten (54%) tijdens het onderzoek. Geen van de overlijdensgevallen van de patiënt werd beschouwd als veroorzaakt door MOXR0916.

Van de 161 sterfgevallen,

- waren 145 sterfgevallen het gevolg van ziekteprogressie
- 8 sterfgevallen waren het gevolg van bijwerkingen zoals aspiratie (inademen van vaste stoffen/vloeistoffen in de longen), hartaanval, hersenbloeding, infectie van chronische longziekte, bloedstolsel in de bloedvaten van de longen, longfalen, sepsis en septische shock (ernstige infectie in de bloedbaan door bacteriën/virussen).
- Er waren 8 sterfgevallen door ongekende oorzaak.

Stoppen met de behandeling vanwege bijwerkingen

Tijdens het onderzoek besloten 18 patiënten (6%) hun behandeling stop te zetten vanwege bijwerkingen.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens dit onderzoek meldden 134 patiënten (45%) een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd, maar waarvan men dacht dat deze werd veroorzaakt door een van de 3 onderzoeksgeneesmiddelen.

Sommige mensen hadden meer dan één bijwerking – dit betekent dat ze in meer dan één rij in de onderstaande tabel zijn opgenomen. Alleen de meest voorkomende voorvallen – die bij 6 of meer patiënten – worden hier vermeld.

Vaak voorkomende bijwerkingen die niet ernstig waren	Aantal patiënten dat dit meemaakten
Zich moe voelen (vermoeidheid)	39 patiënten (13%)
Allergische reactie op IV-behandeling (infusiegerelateerde reactie)	21 patiënten (7%)
Diarree	20 patiënten (7%)
Zich misselijk voelen (misselijkheid)	18 patiënten (6%)
Geen honger (verminderde eetlust)	15 patiënten (5%)
Uitslag	12 patiënten (4%)
Spierpijn (myalgie)	10 patiënten (3%)
Koorts (pyrexie)	9 patiënten (3%)
Hoofdpijn	9 patiënten (3%)
Jeukende huid (pruritus)	8 patiënten (3%)
Onderactieve schildklier (hypothyreoïdie)	8 patiënten (3%)
Droge huid	7 patiënten (2%)
Zich zwak voelen (asthenie)	6 patiënten (2%)
Hoge bloeddruk (hypertensie)	6 patiënten (2%)
Gewrichtspijn (artralgie)	6 patiënten (2%)
Braken	6 patiënten (2%)

Andere bijwerkingen

U kunt informatie over andere bijwerkingen (niet weergegeven in de bovenstaande rubrieken) vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden vermeld – zie rubriek 8.

6. Hoe heeft dit onderzoek het onderzoek geholpen?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig uit een enkel onderzoek onder 298 patiënten met verschillende soorten kanker. Deze resultaten hielpen onderzoekers meer te weten te komen over kanker en geneesmiddelen die gekend staan als immunotherapieën.

Onderzoekers ontdekten dat de immunotherapieën in dit onderzoek veilig kunnen worden gecombineerd voor de behandeling van patiënten met kanker.

Op basis van de resultaten van deze en andere onderzoeken zullen onderzoekers MOXR0916 niet onderzoeken in toekomstige onderzoeken.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van dit onderzoek kunnen verschillen van andere onderzoeken met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen moet nemen op basis van deze ene samenvatting.**
- **Praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?

MOXR0916 zal niet verder worden onderzocht. Onderzoeken die hebben plaatsgevonden, zijn te vinden op:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=moxr0916>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=MOXR0916&cntry=&state=&city=&dist=>

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de onderstaande websites:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02410512>

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over dit onderzoek?

Als u na het lezen van deze samenvatting nog vragen hebt:

- Bezoek het ForPatients-platform en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger bij uw lokale Roche-kantoor.

Als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen en vragen hebt over de resultaten:

- Praat met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel in het onderzoeksziekenhuis of de kliniek.

Als u vragen hebt over uw eigen behandeling:

- Praat met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek werd georganiseerd en betaald door Genentech, Inc., South San Francisco, CA, VS. Genentech maakt deel uit van F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Basel, Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere identificerende informatie

De volledige titel van het onderzoek is:

Een fase 1b, open-label, dosisescalatieonderzoek naar de veiligheid en farmacokinetiek van MOXR0916 en atezolizumab met bevacizumab bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatisch solide tumoren.

- Het protocolnummer voor dit onderzoek is **GO29674**.
- De ClinicalTrials.gov-identificatiecode voor dit onderzoek is **NCT02410512**.
- Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is **2015-000516-18**.