

Samenvatting van de resultaten van klinisch onderzoek

Een studie waarin venetoclax wordt vergeleken met bendamustine (beide met rituximab) bij personen met een vorm van traag voortschrijdende bloed- en beenmergkanker, 'chronische lymfatische leukemie' of 'CLL' genoemd, die terugkeert of niet meer reageert op medicatie of eerdere behandeling

Ga naar het einde van de samenvatting voor de volledige titel van de studie.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinische studie (in dit document 'studie' genoemd), die geschreven is voor:

- leden van het publiek, en
- deelnemers aan de studie.

Deze samenvatting is gebaseerd op de informatie die bekend was op het moment van schrijven.

De studie startte in maart 2014 en werd beëindigd in augustus 2022. De samenvatting werd geschreven na afloop van de studie.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Om een antwoord te krijgen op al onze vragen, hebben we veel studies met veel mensen nodig. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van de resultaten van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze ene samenvatting. Spreek altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw medicatie.

Inhoud van de samenvatting

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

Woordenlijst

- CLL = chronische lymfatische leukemie
- Refractair = wanneer de kanker niet meer reageert op het geneesmiddel
- Terugval = wanneer de kanker terugkeert na behandeling
- Beenmerg = sponsachtig weefsel dat in de kern van de meeste botten wordt aangetroffen

Dank aan de personen die aan deze studie hebben deelgenomen

De deelnemers aan de studie hebben de onderzoekers geholpen om belangrijke vragen te beantwoorden over chronische lymfatische leukemie en de onderzochte geneesmiddelen, 'venetoclax in combinatie met rituximab' en 'bendamustine in combinatie met rituximab'.

Belangrijke informatie over deze studie

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

- Deze studie werd uitgevoerd om twee combinaties van geneesmiddelen te onderzoeken bij personen met een vorm van bloed- en beenmergkanker die 'chronische lymfatische leukemie' wordt genoemd, en om na te gaan hoe veilig de geneesmiddelen waren.

Welke geneesmiddelen werden bestudeerd en wie heeft deelgenomen?

- In deze studie kregen de deelnemers een geneesmiddel, 'venetoclax' genaamd, samen met een ander geneesmiddel, 'rituximab' genaamd, of een geneesmiddel, 'bendamustine' genaamd, in combinatie met 'rituximab'. Door toeval werd beslist welke combinatie van geneesmiddelen elke persoon kreeg.
- Deze studie omvatte 389 personen in 20 landen.

Wat waren de resultaten?

- De belangrijkste bevinding was dat het langer duurde voordat de kanker verergerde bij personen die venetoclax met rituximab kregen in vergelijking met personen die bendamustine met rituximab kregen.
- Bij 52% van de personen (101 van de 194 personen) die venetoclax met rituximab kregen, was er minstens één ernstige bijwerking, vergeleken met ongeveer 45% van de personen (84 van de 188 personen) die bendamustine met rituximab kregen.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Een vorm van kanker die het bloed en beenmerg aantast, 'chronische lymfatische leukemie' of 'CLL' genoemd, is nog steeds niet te genezen, zelfs niet met betere geneesmiddelen in de loop van de jaren. Rituximab met bendamustine is een standaardgeneesmiddel voor CLL. CLL komt vaak terug na behandeling met een geneesmiddel (dit wordt ook terugval of recidief genoemd) en het is ook mogelijk dat de kanker niet langer reageert op het geneesmiddel (dit wordt ook refractair genoemd). Dit betekent dat we nieuwe geneesmiddelen nodig hebben die anders werken om personen met teruggekeerde of niet meer op medicatie reagerende CLL te helpen.

Welke studiegeneesmiddelen werden gebruikt?

In deze studie werden 2 geneesmiddelen onderzocht:

- Venetoclax in combinatie met rituximab (de nieuwe behandelingscombinatie)
- Bendamustine in combinatie met rituximab

Venetoclax

- Dit wordt uitgesproken als 'ven-e-to-klaks'.
- Er is een eiwit ('B-cellymfoom-2' of 'BCL-2' genoemd) dat kankercellen helpt te beschermen tegen vernietiging door het lichaam.
- Venetoclax werkt door zich te binden aan BCL-2, waardoor het lichaam de kankercellen kan doden.

Rituximab

- Dit wordt uitgesproken als 'ri-tu-ksi-mab'.
- Dit type geneesmiddel helpt het immuunsysteem om eiwitten op kankercellen te herkennen.
- Rituximab kan andere geneesmiddelen die kankercellen doden, helpen om beter te werken.

Bendamustine

- Dit wordt uitgesproken als 'ben-da-mus-tine'.
- Dit geneesmiddel doodt kankercellen en wordt 'chemotherapie' of 'chemo' genoemd.
- Dit betekent dat de kankercellen zich niet kunnen delen in nieuwe cellen, waardoor de kanker niet kan groeien.

Wat wilden de onderzoekers weten?

- De onderzoekers hebben deze studie uitgevoerd om venetoclax en rituximab te vergelijken met bendamustine en rituximab - om na te gaan hoe goed venetoclax met rituximab werkte (zie rubriek 4 "Wat waren de resultaten van de studie?").
- Ze wilden ook onderzoeken hoe veilig de geneesmiddelen waren door na te gaan hoeveel personen bijwerkingen hadden en hoe ernstig de bijwerkingen waren bij het gebruik van elk van de geneesmiddelencombinaties tijdens deze studie (zie rubriek 5 "Wat waren de bijwerkingen?").

De hoofdvraag waarop de onderzoekers een antwoord wilden, was:

1. Bij hoeveel personen verergerde de kanker en hoeveel tijd verliep er tussen de start van de studie en het erger worden van de kanker?

Andere vragen waarop de onderzoekers een antwoord wilden, waren:

2. Hoeveel personen startten een nieuw anti-CLL-geneesmiddel?
3. Hoeveel personen overleden?

Wat voor type studie was dit?

Deze studie was een 'Fase 3-studie'. Dit betekent dat venetoclax bij een kleiner aantal personen met CLL was getest voordat deze studie startte. In deze studie kreeg een groter aantal personen met CLL venetoclax met rituximab of bendamustine met rituximab. Dit werd gedaan om meer te weten te komen over de bijwerkingen van venetoclax met rituximab en of venetoclax met rituximab werkte om de hoeveelheid kanker in het lichaam te veranderen of om personen met CLL te helpen van kanker te herstellen tijdens de studie. Daarna kan worden besloten of de geneesmiddelencombinatie kan worden goedgekeurd om door artsen aan patiënten te worden voorgeschreven.

De studie was 'gerandomiseerd'. Dit betekent dat door toeval werd bepaald welke geneesmiddelen aan elke persoon in de studie werden gegeven, zoals bij het opgooien van een munt. Door willekeurig te kiezen welke geneesmiddelen elke persoon krijgt, is het waarschijnlijker dat in elke groep een gelijkaardige mengeling van types van personen (bijvoorbeeld leeftijd, ras) voorkomt. Behalve dat in elke groep de juiste geneesmiddelen werden getest, was ook de manier waarop de personen werden verzorgd hetzelfde in de groepen.

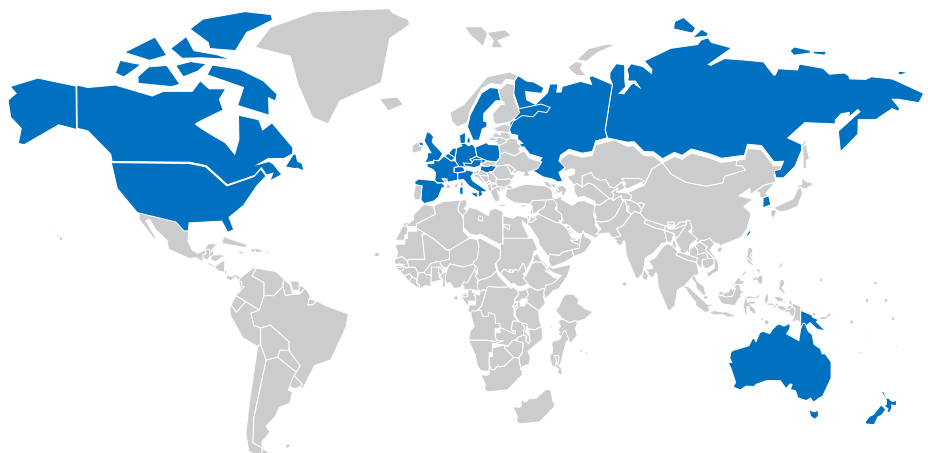
Dit was een 'open label' studie. Dit betekent dat zowel de deelnemers aan de studie als de studieartsen wisten welke personen welke studiegeneesmiddelen kregen.

Wanneer en waar vond de studie plaats?

De studie startte in maart 2014 en werd beëindigd in augustus 2022. De samenvatting werd geschreven na afloop van de studie.

De studie werd uitgevoerd in 111 centra in 20 landen in Noord-Amerika, Oceanië, Europa en Azië. De volgende kaart toont de landen waar de studie werd uitgevoerd.

- Australië
- Oostenrijk
- België
- Canada
- Tsjechië
- Denemarken
- Frankrijk
- Duitsland
- Hongarije
- Italië
- Nieuw-Zeeland
- Polen
- Zuid-Korea
- Rusland
- Spanje
- Zweden
- Taiwan
- Nederland
- Verenigd Koninkrijk
- Verenigde Staten



2. Wie heeft deelgenomen aan deze studie?

Aan deze studie namen 389 personen met CLL deel.

De deelnemers aan de studie waren 18 jaar of ouder. 287 van de 389 personen (74%) waren mannen en 102 van de 389 personen (26%) waren vrouwen.

Personen konden deelnemen aan de studie:

- als zij CLL hadden die was teruggekeerd of die niet meer reageerde op medicatie;
- als zij eerder 1 tot 3 keer voor CLL waren behandeld, waaronder minstens één keer met chemotherapie;
- als zij een performantiescore van 1 of 0 hadden van de Eastern Cooperative Oncology Group (ook ECOG genoemd), wat betekent dat zij activiteiten even goed of bijna zo goed konden uitvoeren als voordat ze de ziekte kregen;
- als hun nieren en lever goed werkten.

Personen konden niet deelnemen aan de studie:

- als zij eerder gezonde bloedvormende cellen van een donor hadden gekregen, 'allogene stamceltransplantatie' genoemd;
- als hun CLL was veranderd in kanker van de lymfeklieren, 'agressief non-hodgkinlymfoom' genoemd;
- als zij een andere vorm van kanker hadden naast CLL;
- als zij eerder waren behandeld met venetoclax of een geneesmiddel tegen kanker binnen 28 dagen voor deelname aan de studie.

3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

Tijdens de studie werden de personen geselecteerd om een van beide geneesmiddelen te krijgen. De geneesmiddelen werden willekeurig gekozen door een computer.

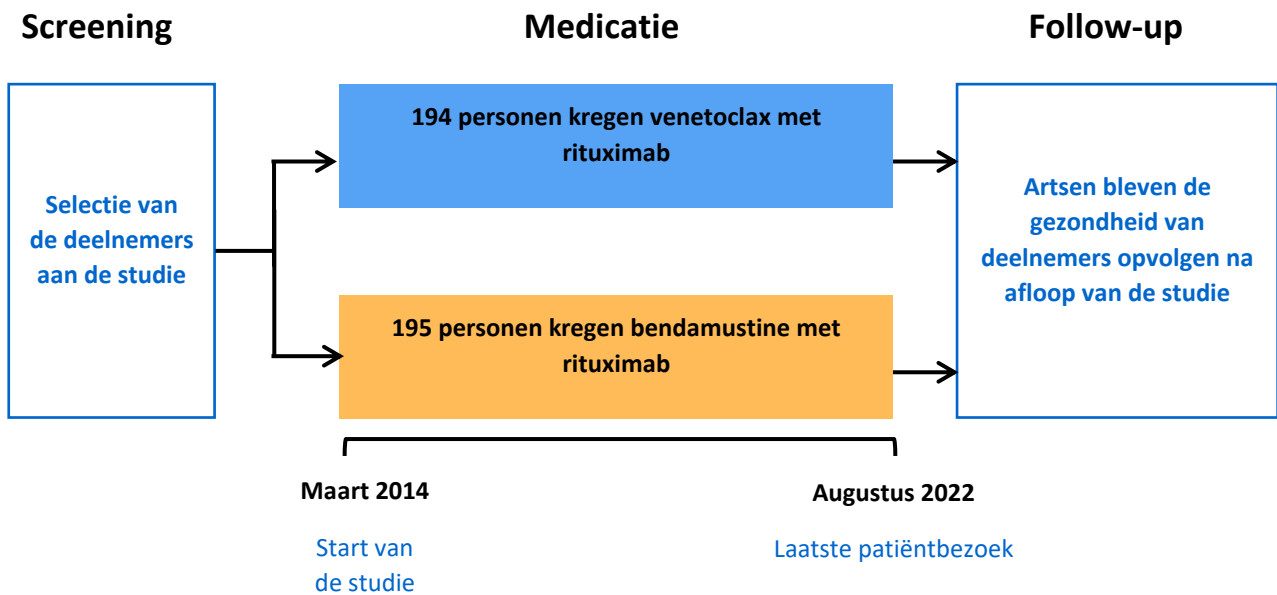
De geneesmiddelen in deze studie werden in 'behandelingscycli' gegeven. In deze studie duurde elke behandelingscyclus 28 dagen en waren er in totaal 6 behandelingscycli.

De geneesmiddelengroepen waren:

- **Groep A: venetoclax in combinatie met rituximab** – venetoclax, dagelijks ingenomen als tabletten via de mond en een infuus (infusie) met rituximab in een ader op dag 1 van elke behandelingscyclus.
- **Groep B: bendamustine in combinatie met rituximab** – een infuus (infusie) met bendamustine in een ader op dag 1 en 2 van elke behandelingscyclus en een infuus (infusie) met rituximab in een ader op dag 1 van elke behandelingscyclus.

De personen bleven medicatie krijgen totdat ze te veel bijwerkingen kregen, hun ziekte verergerde of ze om andere redenen stopten met de studie. Aan het einde van de studie mochten patiënten in beide groepen die medicatie nodig hadden opnieuw worden behandeld en venetoclax in combinatie met rituximab innemen.

Het onderstaande stroomdiagram geeft meer informatie over wat er tijdens de studie plaatsvond.



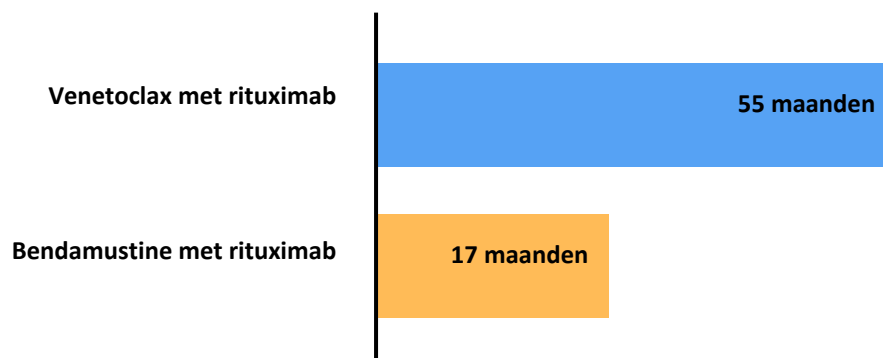
4. Wat waren de resultaten van de studie?

Vraag 1: Bij hoeveel personen verergerde de kanker en hoeveel tijd verliep er tussen de start van de studie en het erger worden van de kanker?

De onderzoekers keken bij de deelnemers naar verschillende kenmerken die aantonen dat de kanker erger is geworden.

- In de groep venetoclax met rituximab verergerde de kanker bij 136 van de 194 (70%) personen. Dit gebeurde ongeveer 55 maanden na de start van de studie.
- In de groep bendamustine met rituximab verergerde de kanker bij 173 van de 195 (89%) personen. Dit gebeurde ongeveer 17 maanden na de start van de studie.

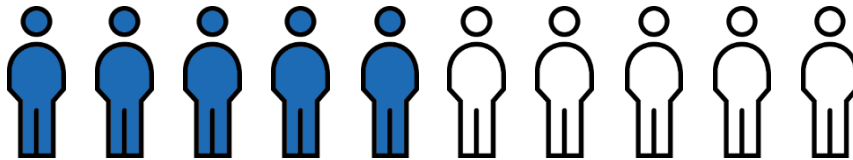
Hoelang duurde het vooraleer de kanker verergerde?



Vraag 2: Hoeveel personen startten een nieuw anti-CLL-geneesmiddel?

Een ander stukje informatie dat de onderzoekers verzamelden, was hoeveel personen moesten beginnen met een nieuw anti-CLL geneesmiddel voor hun kanker en moesten stoppen met een van de geneesmiddelencombinaties in deze studie.

- In de groep venetoclax met rituximab startte ongeveer 49% van de personen aan het eind van de studie met een nieuw geneesmiddel.
- In de groep bendamustine met rituximab startte ongeveer 67% van de personen aan het eind van de studie met een nieuw geneesmiddel.



Ongeveer 5 op de 10 personen (49%) in de groep venetoclax met rituximab startten een nieuw anti-CLL-geneesmiddel



Ongeveer 7 op de 10 personen (67%) in de groep bendamustine met rituximab startten een nieuw anti-CLL-geneesmiddel

Vraag 3: Hoeveel personen stierven?

De onderzoekers keken ook naar hoeveel personen tijdens de studie overleden.

- In de groep venetoclax met rituximab overleden 26 van de 194 (13%) personen.
- In de groep bendamustine met rituximab overleden 28 van de 195 (14%) personen.

Deze rubriek toont alleen de belangrijkste resultaten van de studie. Over alle andere resultaten kunt u meer informatie vinden op de websites aan het einde van deze samenvatting (zie rubriek 8).

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) die tijdens de studie optreden.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de studiearts denkt dat de bijwerkingen verband hielden met de geneesmiddelen in de studie.
- Niet alle personen in deze studie hadden alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen mild tot ernstig zijn en kunnen verschillen van persoon tot persoon.

Het is belangrijk om te weten dat de bijwerkingen die hier worden gemeld afkomstig zijn van deze studie alleen. Daarom kunnen de bijwerkingen die hier worden getoond, verschillen van de bijwerkingen die in andere studies werden gezien, of van de bijwerkingen die op de bijsluiters van het geneesmiddel worden vermeld.

De ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden vermeld in de volgende rubrieken.

Ernstige bijwerkingen

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

In de groep bendamustine met rituximab werden 7 mensen uitgesloten in de rapporten over bijwerkingen omdat ze geen geldige dosis van het geneesmiddel hadden. Tijdens deze studie hadden bijna 5 op de 10 personen (48%) minstens één ernstige bijwerking. Ongeveer 52% van de personen die venetoclax met rituximab kregen, had een ernstige bijwerking, in vergelijking met 45% van de personen die bendamustine met rituximab kregen.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen staan in de volgende tabel. Dit zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen in beide geneesmiddelengroepen die optraden bij 10% van de personen in beide geneesmiddelengroepen. Sommige personen hadden meer dan één bijwerking. Dit betekent dat ze in meer dan één rij in de tabel werden opgenomen.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die in deze studie werden gemeld	Personen die venetoclax met rituximab kregen (194 personen in totaal)	Personen die bendamustine met rituximab kregen (188 personen in totaal)
Infecties en parasitaire aandoeningen	21% (41 van de 194)	24% (45 van de 188)
Problemen met bloed en andere lichaamsvloeistoffen, zoals 'weefselvocht of lymfe'	10% (19 van de 194)	15% (28 van de 188)
Ongecontroleerde groei van cellen of weefsels - niet-kankerachtig, kankerachtig en niet-gespecificeerd	11% (22 van de 194)	9% (16 van de 188)

Sommige personen in de studie overleden als gevolg van bijwerkingen die al dan niet verband hielden met een van de studiegeneesmiddelen. Dit waren:

- 18 van de 194 personen (9%) in de groep venetoclax met rituximab.
- 17 van de 188 personen (9%) in de groep bendamustine met rituximab.

Tijdens de studie besloten sommige personen om met hun geneesmiddel te stoppen vanwege bijwerkingen:

- In de groep venetoclax met rituximab stopten 37 van de 194 personen (19%) met het nemen van hun geneesmiddel.
- In de groep bendamustine met rituximab stopten 18 van de 188 personen (10%) met het nemen van hun geneesmiddel.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens deze studie hadden ongeveer 9 op de 10 personen (89%) een bijwerking waarvan vermoed werd dat deze verband hield met de studiegeneesmiddelen. Ongeveer 88% van de personen die venetoclax met rituximab kregen, had een bijwerking waarvan vermoed werd dat deze verband hield met de studiegeneesmiddelen, vergeleken met ongeveer 90% van de personen die bendamustine met rituximab kregen.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen staan in de volgende tabel. Dit zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen in beide geneesmiddelengroepen die voorkwamen bij minstens 10% van de personen in beide geneesmiddelengroepen. Sommige personen hadden meer dan één bijwerking. Dit betekent dat ze in meer dan één rij in de tabel werden opgenomen.

In de groep bendamustine met rituximab werden 7 mensen uitgesloten in de rapporten over bijwerkingen omdat ze geen geldige dosis van het geneesmiddel hadden.

De meest voorkomende bijwerkingen die in deze studie werden gemeld	Personen die venetoclax met rituximab kregen (194 personen in totaal)	Personen die bendamustine met rituximab kregen (188 personen in totaal)
Laag aantal witte bloedcellen	23% (44 van de 194)	24% (45 van de 188)
Reactie in verband met het infuus	9% (17 van de 194)	23% (43 van de 188)
Koorts	2% (4 van de 194)	12% (22 van de 188)
Laag aantal bloedcelfragmenten die het bloed helpen te stollen, 'bloedplaatjes' genoemd.	1% (2 van de 194)	13% (24 van de 188)

Andere bijwerkingen

Over andere bijwerkingen (niet vermeld in de bovenstaande rubrieken) kunt u informatie vinden op de websites aan het einde van deze samenvatting– zie rubriek 8.

6. Hoe heeft deze studie het onderzoek geholpen?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig van één studie bij 389 personen met CLL. Deze resultaten hebben onderzoekers geholpen om meer te weten te komen over CLL die is teruggekeerd of niet meer reageert op medicatie, en hoe de combinatie van venetoclax met rituximab kan worden gebruikt om CLL te behandelen.

In deze studie duurde de tijd tot de kanker erger werd langer bij degenen die venetoclax met rituximab kregen in vergelijking met degenen die bendamustine met rituximab kregen. Minder personen die venetoclax met rituximab kregen, moesten met een nieuw anti-CLL geneesmiddel starten in vergelijking met de personen die bendamustine met rituximab kregen. De bijwerkingen van venetoclax met rituximab waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij personen die de geneesmiddelen afzonderlijk kregen in andere studies.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel. Om een antwoord te krijgen op al onze vragen, hebben we veel studies met veel mensen nodig. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van de resultaten van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen mag nemen op basis van deze ene samenvatting. Spreek altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw medicatie.**

7. Zijn er andere studies gepland?

Op het moment van schrijven van deze samenvatting zijn geen studies over venetoclax met rituximab meer gepland.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Op de onderstaande websites kunt u meer informatie vinden over deze studie:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02005471>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002110-12/results>

Als u meer wilt weten over de resultaten van deze studie is de volledige titel van het meest recente, toepasselijke wetenschappelijke artikel "[Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab](#)". De auteurs van het wetenschappelijke artikel zijn John F. Seymour, Thomas J. Kipps, Barbara F. Eichhorst, James D'Rozario, Carolyn J. Owen en anderen. Het artikel werd gepubliceerd in 2022, in het tijdschrift 'Blood', volume nummer 140, op de pagina's 839 tot 850.

Andere wetenschappelijke artikels over deze studie zijn [Kater et al., \(2020\)](#), [Kater et al., \(2019\)](#), and [Seymour et al., \(2018\)](#).

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over deze studie?

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

- Ga naar het ForPatients-platform en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-evaluate-the-benefit-of-venetoclax-plus-ritu-04186.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger van uw lokale vestiging van Roche.

Als u aan deze studie hebt deelgenomen en vragen hebt over de resultaten:

- Spreek met de studiearts of het studiepersoneel in het ziekenhuis of het centrum waar u aan de studie deelnam.

Als u vragen hebt over uw eigen geneesmiddel:

- Spreek met de behandelende arts over uw geneesmiddel.

Wie heeft deze studie georganiseerd en betaald?

Deze studie werd georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd., met hoofdkantoor in Basel, Zwitserland. Venetoclax wordt ontwikkeld door Genentech, Inc., een lid van de Roche-groep, en AbbVie. Het wordt gezamenlijk in de handel gebracht door Genentech, Inc. en AbbVie in de VS, en in de handel gebracht door AbbVie buiten de VS.

Volledige titel van de studie en andere identificerende informatie

De volledige titel van deze studie is: “[A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia \(CLL\) \(Een studie ter beoordeling van het voordeel van venetoclax plus rituximab in vergelijking met bendamustine plus rituximab bij deelnemers met gerecidiveerde of refractaire chronische lymfatische leukemie \(CLL\) \(MURANO\)](#)”.

Deze studie is bekend als ‘MURANO’.

- Het protocolnummer voor deze studie is: GO28667.
- Het identificatienummer van deze studie op ClinicalTrials.gov is: NCT02005471.
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is: 2013-002110-12.