Sintesi dei risultati della sperimentazione clinica

Uno studio per testare la sicurezza e l'efficacia del bevacizumab aggiunto al trattamento standard rispetto al solo trattamento standard in bambini e giovani con un tipo di tumore cerebrale denominato glioma di alto grado (HERBY)

Consultare la fine della sintesi per il titolo completo dello studio.

Quadro generale della sintesi

Viene illustrata una sintesi dei risultati di una sperimentazione clinica (denominata "studio" nel presente documento), rivolta a:

- membri del pubblico e
- partecipanti allo studio e rispettive famiglie.

La presente sintesi si basa sulle informazioni conosciute al momento della stesura.

Lo studio ha avuto inizio nell'ottobre del 2011 ed è terminato nel gennaio del 2020. Questa sintesi è stata scritta successivamente al termine dello studio.

Nessuno studio può dirci tutto sui rischi e i vantaggi propri di un medicinale. Per scoprire le informazioni che occorrono, sono necessari numerosi soggetti all'interno di molteplici studi. I risultati di questo studio potrebbero variare rispetto ad altri studi effettuati con i medesimi medicinali.

- **Pertanto, non bisogna prendere decisioni basandosi unicamente su questa sintesi; prima di prendere qualsiasi decisione in merito ai trattamenti, rivolgersi sempre al proprio medico.**

Contenuti della sintesi

1. Informazioni generali in merito allo studio
2. Chi ha partecipato allo studio?
3. Cos'è emerso durante lo studio?
4. Quali sono stati i risultati dello studio?
5. Quali sono stati gli effetti collaterali?
6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?
7. Sono in programma altri studi?
8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Un ringraziamento alle persone che hanno partecipato allo studio

Le persone che hanno partecipato allo studio hanno aiutato i ricercatori a rispondere a importanti domande riguardanti bambini e giovani affetti da glioma di alto grado e il ruolo del bevacizumab nel trattamento di questi pazienti.

Informazioni principali in merito allo studio

- Il presente studio è stato condotto allo scopo di identificare nuovi modi per trattare bambini e giovani affetti da gliomi di alto grado (HGG)
- Nel presente studio, ai bambini e ai giovani con HGG è stato somministrato:
  - il medicinale in fase di studio denominato “bevacizumab”, più il trattamento standard con un medicinale chiamato “temozolomide” e la radioterapia
  - OPPURE il trattamento standard con temozolomide più radioterapia
- La scelta del trattamento da somministrare a ciascun bambino o giovane adulto è stata casuale
- Il presente studio ha interessato 121 bambini e giovani adulti in 14 paesi. Di questi, 116 bambini e giovani adulti hanno ricevuto il trattamento
- La principale conclusione è stata che l’aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia non ha dato alcun beneficio aggiuntivo a bambini e giovani adulti con HGG
- Circa il 21% (12 bambini e giovani adulti su 56) di coloro che hanno assunto temozolomide più radioterapia ha avuto effetti collaterali gravi, rispetto a circa il 32% (19 bambini e giovani su 60) di coloro che hanno assunto bevacizumab più temozolomide e radioterapia.
- Non sono previsti ulteriori studi con bevacizumab su questo gruppo di pazienti

1. Informazioni generali in merito allo studio

Per quale motivo è stato condotto questo studio?

I gliomi rappresentano il tipo più comune di cancro infantile che coinvolge il cervello o il midollo spinale e colpisce le cellule denominate cellule gliali. Per cellule gliali si intende un particolare tipo di cellule che aiutano a proteggere i neuroni (importanti cellule nervose che trasmettono informazioni).

È possibile classificare i gliomi a seconda di come appaiono al microscopio: i gliomi di alto grado (o HGG) hanno un aspetto molto insolito rispetto alle normali cellule cerebrali e sono relativamente rari, con circa 2 casi per milione di bambini segnalati ogni anno.

Il trattamento per l’HGG è impegnativo, infatti attualmente prevede, per i bambini dai 3 anni in su, un intervento chirurgico per rimuovere la maggior parte del tumore possibile, seguito da un medicinale denominato temozolomide e un ciclo di radioterapia. Successivamente alla radioterapia, i pazienti continuano ad assumere la temozolomide. I tassi di sopravvivenza, tuttavia, sono bassi e sono urgentemente necessari nuovi trattamenti per migliorare i risultati.

Il bevacizumab è un altro medicinale già approvato per il trattamento di molti altri tumori e ha mostrato risultati promettenti per gli HGG in altri studi piccoli. Il presente studio è stato condotto per comprendere se l’aggiunta del bevacizumab al trattamento attuale avrebbe giovato a bambini e giovani con HGG e capire se poteva essere approvato per l’utilizzo da parte dei medici.

Quali sono stati i medicinali utilizzati nello studio?

Questo studio ha interessato 2 medicinali:
- **Temozolomide**: medicinale esistente
- **Bevacizumab**: il medicinale che è stato studiato.

La temozolomide è un medicinale esistente somministrato ai pazienti con HGG e rappresenta l'attuale standard di cura utilizzato assieme alla radioterapia in seguito all'intervento chirurgico.

Il bevacizumab è il medicinale studiato in questa sede, che funziona bloccando i segnali che suggeriscono alle cellule tumorali di crescere, ed è stato studiato e approvato per numerosi altri tipi di cancro.

I bambini e giovani adulti coinvolti nel presente studio sono stati anche sottoposti a radioterapia. Questo trattamento utilizza una dose alta di radiazioni per uccidere le cellule tumorali e ridurre le dimensioni del tumore.

Cosa desideravano scoprire i ricercatori?

- I ricercatori hanno condotto questo studio per confrontare il bevacizumab in combinazione con temozolomide e radioterapia rispetto al trattamento con temozolomide e radioterapia, e per vedere come ha funzionato il bevacizumab (vedere la sezione 4 "Quali sono stati i risultati dello studio?").
- Desideravano anche scoprire quanto fossero sicuri i medicinali: durante l'assunzione di ciascuno dei medicinali nel corso di questo studio, hanno controllato quanti bambini e giovani adulti sviluppavano effetti collaterali e quanto fossero gravi (vedere sezione 5 "Quali sono stati gli effetti collaterali?").

Di seguito la principale domanda a cui i ricercatori desideravano rispondere:
1. L'aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia ha posticipato il peggioramento o il ripresentarsi del cancro in un bambino o in un giovane adulto?

Di seguito altre domande a cui i ricercatori desideravano rispondere:
2. L'aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia ha aiutato i bambini e i giovani adulti a vivere più a lungo?
3. Quanti bambini e giovani adulti hanno risposto al trattamento?
4. Quanto era sicura la combinazione di bevacizumab più temozolomide e radioterapia rispetto a temozolomide e radioterapia?

Di che genere di studio si trattava?

Consisteva in uno studio "di fase 2". Pertanto, il bevacizumab era stato testato su un piccolo numero di bambini e giovani adulti con HGG prima di questo studio.

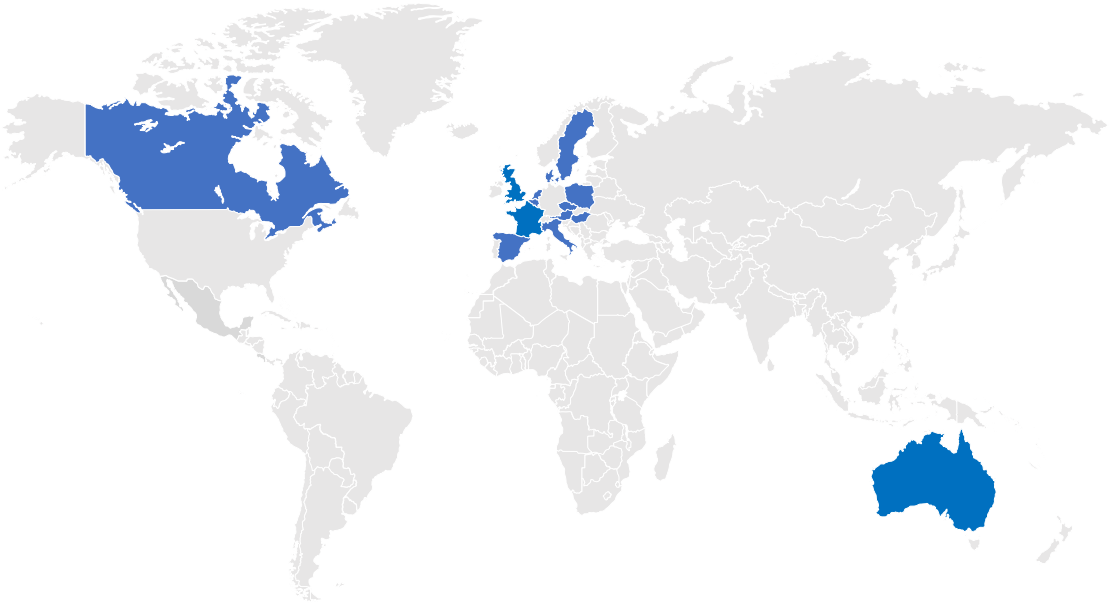
Lo studio è stato "randomizzato", per cui la scelta circa quale delle medicine i bambini e i giovani coinvolti nello studio avrebbero assunto è stata casuale, come quando si lancia una moneta. La scelta casuale della medicina che i bambini e i giovani adulti assumono rende più probabile che i tipi di bambini e giovani adulti in entrambi i gruppi (ad esempio, età, razza) vengano combinati analogamente. A parte la differenza dei medicinali testati in ciascun gruppo, tutti gli altri aspetti dell'assistenza sono stati gli stessi tra i gruppi.

Lo studio è stato "in aperto", pertanto, tutti erano a conoscenza di quali trattamenti stavano ricevendo bambini e giovani adulti.

Quando e dove ha avuto luogo lo studio?

Lo studio ha avuto inizio nell'ottobre del 2011 ed è terminato nel gennaio del 2020. Questa sintesi è stata scritta successivamente al termine dello studio.

Lo studio ha avuto luogo presso 51 centri di studio in 14 paesi. La mappa seguente mostra i paesi in cui ha avuto luogo lo studio.

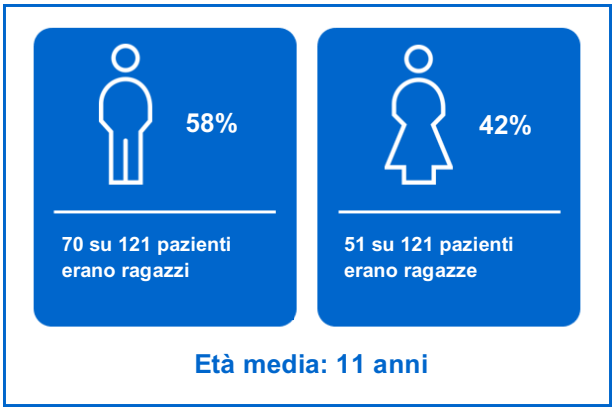


- Australia
- Austria
- Belgio
- Canada
- Repubblica Ceca
- Danimarca
- Francia
- Ungheria
- Italia
- Polonia
- Svezia
- Spagna
- Paesi Bassi
- Regno Unito

2. Chi ha partecipato allo studio?

Nel presente studio, hanno partecipato 121 bambini e giovani adulti con HGG. Di questi, 116 hanno ricevuto il trattamento.

I bambini e giovani che hanno partecipato allo studio avevano un'età compresa tra i 3 e i 17 anni. 70 delle 121 persone (58%) erano ragazzi mentre le restanti 51 (42%) erano ragazze.



I bambini e giovani potevano partecipare allo studio se:

- era stato loro diagnosticato un HGG che non si era diffuso ad altre parti del corpo e non avevano altre condizioni mediche importanti
- avevano subito un intervento chirurgico per rimuovere il tumore tra le 4 e le 6 settimane prima dello studio

Lo studio include anche un "gruppo di pazienti più giovani" che comprende bambini piccoli di età compresa tra 6 mesi e 3 anni. In questo gruppo, al momento dell'inserimento nello studio, erano presenti tre bambini piccoli, rispettivamente di 17, 22 e 32 mesi.

3. Cos'è emerso durante lo studio?

Durante lo studio, la scelta di uno dei due trattamenti da somministrare ai bambini e ai giovani adulti è avvenuta in modo casuale. I trattamenti sono stati selezionati a caso da un computer.

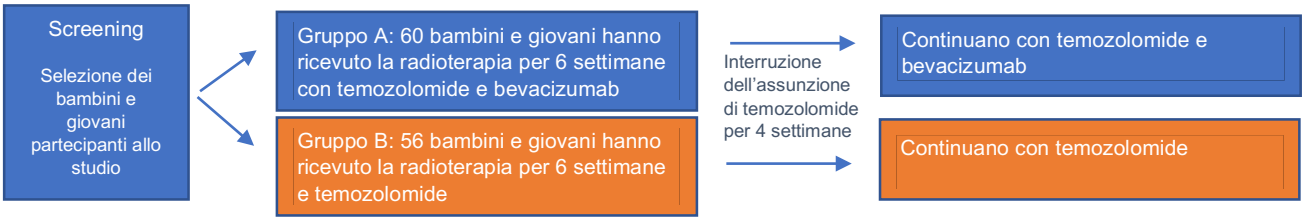
I gruppi di trattamento erano:

- **Gruppo A: Radioterapia e temozolomide più bevacizumab**
  - Radioterapia somministrata ogni giorno per 6 settimane e temozolomide somministrata come compressa da assumere per via orale ogni giorno per 5 giorni, e ripetuta ogni 28 giorni (fino a 49 giorni)
  - Dopo aver terminato la radioterapia, i bambini hanno interrotto il trattamento per 4 settimane, prima di riprendere la temozolomide per circa 1 anno (fino a 48 settimane)
  - Bevacizumab somministrato mediante infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane

Dei 62 bambini selezionati per il Gruppo A, 60 hanno ricevuto il trattamento

- **Gruppo B: Radioterapia e temozolomide**
  - Radioterapia somministrata ogni giorno per 6 settimane e temozolomide somministrata come compressa da assumere per via orale ogni giorno per 5 giorni, e ripetuta ogni 28 giorni (fino a 49 giorni)
  - Dopo aver terminato la radioterapia, i bambini e i giovani hanno interrotto il trattamento per 4 settimane, prima di riprendere la temozolomide per circa 1 anno (fino a 48 settimane)

Dei 59 bambini selezionati per il Gruppo B, 56 hanno ricevuto il trattamento



- ***Gruppo di pazienti più giovani: Temozolomide più bevacizumab***
  - *Temozolomide somministrata come compressa da assumere per via orale ogni giorno per 5 giorni e ripetuta ogni 28 giorni*
  - *Bevacizumab somministrato mediante infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane*

Tutti e 3 i bambini piccoli hanno ricevuto almeno 2 dosi di temozolomide, di cui 1 ha ricevuto un totale di 13 dosi di temozolomide. Tutti e 3 i bambini piccoli hanno ricevuto almeno 4 dosi di bevacizumab, di cui 1 ha ricevuto un totale di 24 dosi di bevacizumab.

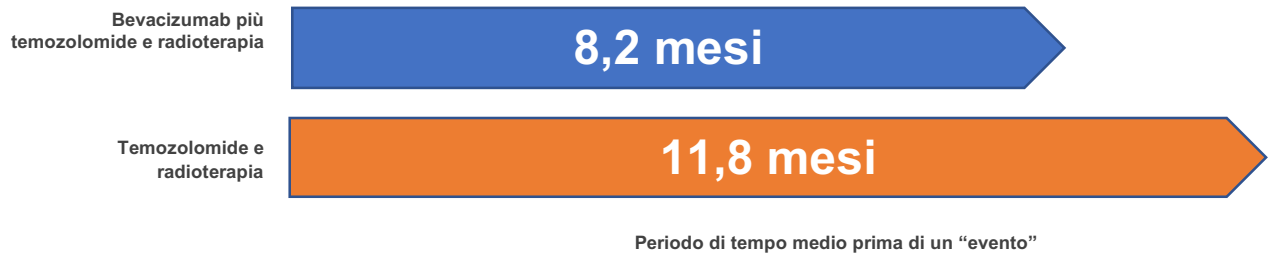
I bambini e i giovani adulti coinvolti nello studio dovevano essere trattati per 58 settimane. Al termine dello studio, ai bambini e ai giovani adulti che ne hanno preso parte è stato chiesto di tornare presso i centri di studio per ulteriori visite volte a verificare il loro stato di salute generale. Di seguito, ulteriori informazioni riguardanti ciò che è emerso durante lo studio.

4. Quali sono stati i risultati dello studio?

Domanda 1: L'aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia ha posticipato il peggioramento o il ripresentarsi del cancro in un bambino o in un giovane?

I ricercatori hanno verificato se l'aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia fosse in grado di posticipare il peggioramento o il ripresentarsi di quello che i medici chiamano un "evento" in un bambino o in un giovane adulto. Un "evento" poteva essere considerato il peggioramento del cancro in un bambino o in un giovane adulto, il ritorno o lo sviluppo di un altro cancro non correlato al HGG, e comprendeva anche bambini e giovani deceduti, indipendentemente dalla causa.

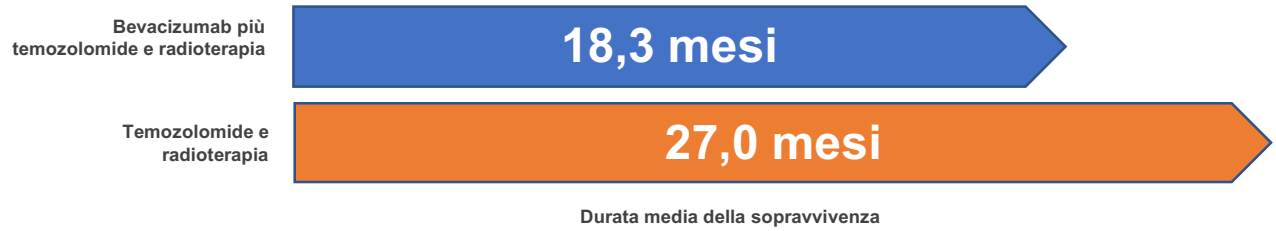
I risultati dello studio non hanno rilevato alcun posticipo nel verificarsi di un "evento" nei i bambini e i giovani trattati con bevacizumab più temozolomide e radioterapia, rispetto a temozolomide e radioterapia.



Nel gruppo di pazienti più giovani, il tempo trascorso prima di un "evento" è stato di 50 giorni, 90 giorni e 545 giorni

Domanda 2: L'aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia ha aiutato i bambini e i giovani a vivere più a lungo?

Un'altra informazione raccolta dai ricercatori intendeva verificare se l'aggiunta di bevacizumab alla temozolomide e alla radioterapia aiutava i bambini e i giovani adulti a vivere più a lungo. I risultati dello studio non hanno rilevato alcun prolungamento della vita dei bambini e dei giovani adulti tra quelli trattati con bevacizumab più temozolomide e radioterapia, rispetto a temozolomide più radioterapia.



Domanda 3: Quanti bambini e giovani hanno risposto al trattamento?

Un'altra informazione raccolta dai ricercatori mostra quanti bambini e giovani adulti hanno risposto al trattamento, ossia hanno ottenuto dei miglioramenti riguardanti il loro HGG. Complessivamente, il 41,7% dei bambini e dei giovani adulti trattati con bevacizumab e temozolomide più radioterapia ha risposto al trattamento, rispetto al 40,0% dei pazienti trattati con temozolomide e radioterapia.

Questa sezione mostra unicamente i risultati chiave del presente studio. Per informazioni in merito a tutti gli altri risultati, visitare i siti web riportati alla fine della sintesi (consultare sezione 8).

5. Quali sono stati gli effetti collaterali?

Per effetti collaterali si intendono problemi di salute, come le vertigini, verificatisi durante lo studio.

- Vengono descritti in questa sintesi poiché il medico sperimentatore ipotizza l'esistenza di una relazione tra gli effetti collaterali e i trattamenti dello studio.
- Non tutti i partecipanti hanno subito effetti collaterali.
- Gli effetti collaterali possono essere da lievi a molto gravi e possono essere diversi da persona a persona.
- È importante essere consapevoli che gli effetti collaterali qui riportati provengono da questo singolo studio. Pertanto, gli effetti collaterali mostrati qui possono essere diversi da quelli osservati in altri studi o da quelli indicati sull'etichetta del medicinale.
- Gli effetti collaterali gravi e comuni verificatisi nel presente studio vengono elencati nelle sezioni seguenti.

Effetti collaterali gravi

Un effetto collaterale viene considerato "grave" se rappresenta un rischio potenzialmente fatale, se richiede il ricovero ospedaliero o se causa problemi persistenti.

Durante lo studio, 12 bambini e giovani adulti su 56 (21%) trattati con temozolomide più radioterapia hanno avuto effetti collaterali gravi, rispetto ai 19 bambini e giovani adulti su 60 (32%) trattati con bevacizumab e temozolomide più radioterapia.

Gli effetti collaterali gravi più comuni di questo studio sono riportati nella tabella seguente; si tratta degli effetti collaterali gravi più comuni correlati al trattamento prendendo in esame entrambi i gruppi.

Effetti collaterali gravi emersi durante lo studio	**Bambini e giovani adulti trattati con temozolomide e radioterapia** (56 soggetti totali)	**Bambini e giovani adulti trattati con bevacizumab e temozolomide più radioterapia** (60 soggetti totali)
Vomito	3,6% (2 su 56)	6,7% (4 su 60)
Febbre	5,4% (3 su 56)	6,7% (4 su 60)
Febbre con conta dei globuli bianchi bassa	0% (0 su 56)	6,7% (4 su 60)

Non sono stati evidenziati effetti collaterali gravi nel gruppo di pazienti più giovani.

Durante lo studio, un bambino è deceduto a causa di effetti collaterali che potrebbero essere stati correlati a uno dei medicinali utilizzati. Questo bambino è morto di leucemia a cellule B. Altri tre bambini o giovani sono morti per tumori secondari (tumori che non erano HGG) diversi mesi dopo la fine del trattamento.

Nel corso dello studio, alcuni soggetti hanno deciso di interrompere l'assunzione dei medicinali a causa degli effetti collaterali:

- nel gruppo **bevacizumab più temozolomide e radioterapia**, il 20% dei bambini e giovani adulti ha interrotto l'assunzione di bevacizumab e il 5% quella della temozolomide;
- nel gruppo **temozolomide e radioterapia**, il 5% dei bambini e giovani adulti ha interrotto l'assunzione della temozolomide e il 2% la radioterapia.

Effetti collaterali più comuni

Durante lo studio, 57 bambini e giovani adulti su 60 (95%) trattati con bevacizumab e temozolomide più radioterapia hanno avuto almeno un effetto collaterale correlato, rispetto ai 51 bambini e giovani adulti su 56 (91%) trattati con temozolomide e radioterapia.

Gli effetti collaterali più comuni di questo trattamento sono riportati nella tabella seguente; si tratta degli effetti collaterali più comuni prendendo in esame tutti i gruppi di trattamento. Alcuni bambini e giovani adulti hanno avuto più di un effetto collaterale, per cui sono stati inseriti in più di una riga della tabella.

Effetti collaterali più comuni emersi durante lo studio	**Bambini e giovani adulti trattati con temozolomide e radioterapia** (56 soggetti totali)	**Bambini e giovani** adulti **trattati con bevacizumab e temozolomide più radioterapia** (60 soggetti totali)
Vomito	41,1% (23 su 56)	40,0% (24 su 60)
Nausea	39,3% (22 su 56)	31,7% (19 su 60)
Affaticamento	39,3% (22 su 56)	33,3% (20 su 60)
Perdita di capelli	48,2% (27 su 56)	21,7% (13 su 60)
Conta delle piastrine bassa	32,1% (18 su 56)	31,7% (19 su 60)
Conta dei neutrofili bassa	26,8% (15 su 56)	25,0% (15 su 60)
Conta dei globuli bianchi bassa	23,2% (13 su 56)	26,7% (16 su 60)
Scarso appetito	26,8% (15 su 56)	23,3% (14 su 60)

Tutti e tre i bambini piccoli nella coorte dei pazienti più giovani hanno manifestato effetti collaterali, per lo più lievi, che hanno compreso infezioni del tratto respiratorio superiore, vomito, ipertensione e conta di piastrine, neutrofili e globuli bianchi bassa.

Altri effetti collaterali

Per informazioni in merito ad altri effetti collaterali non summenzionati, visitare i siti web riportati alla fine della sintesi – consultare sezione 8.

6. In che modo questo studio ha contribuito alla ricerca?

Le informazioni qui presentate provengono da un singolo studio su 121 bambini e giovani adulti con HGG (di cui 116 hanno ricevuto il trattamento). Questi risultati hanno aiutato i ricercatori a saperne di più sul HGG e sul ruolo di bevacizumab nel trattamento di questi bambini e giovani.

Nessuno studio può dirci tutto sui rischi e i vantaggi propri di un medicinale. Per scoprire le informazioni che occorrono, sono necessari numerosi soggetti all'interno di molteplici studi. I risultati di questo studio potrebbero variare rispetto ad altri studi effettuati con i medesimi medicinali.

- **Pertanto, non bisogna prendere decisioni basandosi unicamente su questa sintesi; prima di prendere qualsiasi decisione in merito ai trattamenti, rivolgersi sempre al proprio medico.**

7. Sono in programma altri studi?

Al momento della stesura della presente sintesi, non sono in programma ulteriori studi incentrati su temozolomide e bevacizumab per HGG.

8. Dove posso trovare maggiori informazioni?

Per maggiori informazioni in merito al presente studio, visita i siti web riportati di seguito:

- https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01390948
- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022189-28/results
- https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/high-grade-glioma/a-study-of-bevacizumab--avastin--in-combination-with-te-29856.html

Se desideri ulteriori informazioni in merito ai risultati dello studio, il titolo completo del relativo articolo scientifico è: “Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial (HERBY) of Bevacizumab in Pediatric Patients With Newly Diagnosed High-Grade Glioma” (Studio di fase II, in aperto, randomizzato, multicentrico (HERBY) di Bevacizumab nei pazienti pediatrici affetti da glioma di alto grado di nuova diagnosi). Gli autori dell’articolo scientifico sono: Jacques Grill, Maura Massimino, Eric Bouffet, Amedeo A Azizi, Geoffrey McCowage e altri. L’articolo viene pubblicato sulla rivista ‘J Clin Oncol’, volume n. 36, nelle pagine 951–958.

Chi posso contattare in caso di domande relative allo studio?

In caso di ulteriori domande in seguito alla lettura della presente sintesi:

- Visita la piattaforma ForPatients e compila il modulo di contatto – https://forpatients.roche.com
- Contatta un rappresentante presso l’ufficio locale Roche.

Se hai partecipato allo studio e desideri porre domande relative ai risultati:

- Rivolgiti al medico sperimentatore o al personale presso l’ospedale o la clinica in cui è stato condotto lo studio.

In caso di domande relative al tuo trattamento:

- Rivolgiti al medico responsabile del tuo trattamento.

Chi ha organizzato e finanziato lo studio?

Il presente studio è stato organizzato e finanziato da F. Hoffmann-La Roche Ltd, con sede centrale a Basilea, Svizzera.

Titolo completo dello studio e ulteriori informazioni di identificazione

Il titolo completo dello studio è: “A phase II open-label, randomized, multi-center comparative study of bevacizumab-based therapy in pediatric patients with newly diagnosed supratentorial, infratentorial, cerebellar, or peduncular high-grade glioma” (Studio comparativo multicentrico, di fase II, in aperto, randomizzato, della terapia a base di bevacizumab nei pazienti pediatrici affetti da glioma di alto grado di nuova diagnosi sovratentoriale, infratentoriale, cerebellare o peduncolare)

Lo studio è noto come “HERBY”.

- Il numero di protocollo relativo al presente studio è: BO25041.
- L'identificatore ClinicalTrials.gov relativo al presente studio è: NCT01390948.
- Il numero EudraCT relativo al presente studio è: 2010-022189-28