

Overzicht van resultaten klinisch onderzoek

Een onderzoek om te testen of de toevoeging van bevacizumab aan de standaardbehandeling van kinderen en jongeren met hooggradig glioom (een vorm van hersenkanker) veilig is en effect heeft vergeleken met alleen de standaardbehandeling (HERBY)

De volledige titel van het onderzoek staat aan het eind van de samenvatting.

Over deze samenvatting.

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

Deze samenvatting werd geschreven voor:

- het algemene publiek en
- mensen die aan het onderzoek hebben meegedaan en hun familieleden.

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

Het onderzoek begon in oktober 2011 en was afgelopen in januari 2020. Deze samenvatting werd na afloop van het onderzoek geschreven.

Na één onderzoek weten we nooit alles over de risico's en voordelen van een medicijn. Om alles te weten te komen wat we moeten weten, zijn er veel onderzoeken met veel mensen nodig. De resultaten uit dit onderzoek kunnen anders zijn dan die uit andere onderzoeken naar hetzelfde medicijn.

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

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over dit onderzoek
2. Wie deden er mee aan dit onderzoek?
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 de wetenschap geholpen?
7. Zijn er plannen voor meer onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Hartelijk dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben meegedaan.

Dankzij de mensen die hebben meegedaan, konden onderzoekers het antwoord vinden op belangrijke vragen over kinderen en jongeren met hooggradig glioom en de rol van bevacizumab bij de behandeling van deze patiënten.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- Dit onderzoek werd gedaan om nieuwe manieren te vinden om kinderen en jongeren met hooggradige gliomen (HGG's) te behandelen.
- In dit onderzoek kregen kinderen en jongeren met HGG's:
 - het onderzochte medicijn, dat 'bevacizumab' heet, plus de standaardbehandeling met het medicijn temozolomide en bestraling
 - OF de standaardbehandeling met temozolomide plus bestraling
- Welke behandeling elk kind en elke jongere kreeg, werd door toeval bepaald.
- Aan dit onderzoek deden 121 kinderen en jongeren in 14 landen mee. Van hen werden 116 kinderen en jongeren behandeld.
- De belangrijkste conclusie was dat de toevoeging van bevacizumab aan temozolomide en bestraling geen extra voordelen had voor kinderen en jongeren met HGG's.
- Ongeveer 21% (12 van de 56) van de kinderen en jongeren die temozolomide plus bestraling kregen, kreeg ernstige bijwerkingen. Bij de groep die bevacizumab plus temozolomide en bestraling kreeg, was dat ongeveer 32% (19 van de 60 kinderen en jongeren).
- Bij deze groep patiënten zijn verder geen onderzoeken met bevacizumab gepland.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom werd dit onderzoek gedaan?

Gliomen zijn de meest voorkomende vorm van kanker van de hersenen of het ruggenmerg bij kinderen. Ze ontstaan uit bepaalde cellen die 'gliacellen' heten. Gliacellen zijn een speciaal soort cellen die helpen de neuronen (belangrijke zenuwcellen die informatie doorgeven) te beschermen.

Er zijn verschillende soorten gliomen. Om welke soort het gaat, is te zien onder een microscoop. Hooggradige gliomen (HGG's) zien er heel anders uit dan normale hersencellen. Ze zijn zeldzaam: per jaar worden er ongeveer 2 gevallen per miljoen kinderen gemeld.

HGG's zijn moeilijk te behandelen. De huidige behandeling voor kinderen ouder dan 3 jaar is een operatie om zo veel mogelijk van de tumor te verwijderen, gevolgd door het medicijn temozolomide en bestraling. Na de bestraling blijven patiënten temozolomide gebruiken. Het overlevingspercentage is echter laag en er zijn met spoed nieuwe behandelingen nodig om de resultaten te kunnen verbeteren.

Bevacizumab is een ander medicijn dat al is goedgekeurd voor de behandeling van meerdere vormen van kanker. In andere kleine onderzoeken leek het ook te kunnen werken voor HGG's. Het onderzoek werd gedaan om te kijken of de toevoeging van bevacizumab aan de bestaande behandeling een gunstig effect zou hebben voor kinderen en jongeren met HGG's en of het kon worden goedgekeurd zodat artsen het konden gebruiken.

Wat waren de onderzoeksmedicijnen?

Bij dit onderzoek werd gekeken naar 2 medicijnen:

- **Temozolomide** – het bestaande medicijn
- **Bevacizumab** – het medicijn dat werd onderzocht.

'Temozolomide' (tee-moo-zoo-loo-mie-de) is een bestaand medicijn dat wordt gegeven aan mensen met HGG's. Het is op dit moment de standaardbehandeling die samen met bestraling wordt gegeven na een operatie.

'Bevacizumab' (bee-vaa-sie-zuu-mab) is het medicijn dat hierbij werd onderzocht. Het werkt door de signalen waardoor kankercellen gaan groeien te blokkeren en is al onderzocht en goedgekeurd voor een aantal andere vormen van kanker

De kinderen en jongeren in dit onderzoek werden ook bestraald. Bij deze behandeling wordt een hoge dosis straling gebruikt om kankercellen te doden en de tumor kleiner te maken.

Wat wilden de onderzoekers uitzoeken?

- Onderzoekers vergeleken in dit onderzoek bevacizumab in combinatie met temozolomide en bestraling met temozolomide en bestraling om te kijken hoeveel effect bevacizumab had (zie paragraaf 4, 'Wat waren de resultaten van het onderzoek?').
- Ook wilden ze erachter komen hoe veilig de medicijnen waren door te kijken hoeveel kinderen en jongeren bijwerkingen hadden als ze elk van de medicijnen innamen en hoe ernstig die bijwerkingen waren (zie paragraaf 5, 'Wat waren de bijwerkingen?').

De belangrijkste vraag waarop de onderzoekers een antwoord wilden vinden, was:

1. Duurt het langer voordat de kanker bij kinderen of jongeren erger wordt of terugkomt als bevacizumab wordt toegevoegd aan temozolomide en bestraling?

Andere vragen waarop de onderzoekers een antwoord wilden vinden, waren onder andere:

2. Leven kinderen en jongeren langer als bevacizumab wordt toegevoegd aan temozolomide en bestraling?
3. Bij hoeveel kinderen en jongeren slaat de behandeling aan?
4. Hoe veilig is de combinatie van bevacizumab plus temozolomide en bestraling vergeleken met alleen temozolomide en bestraling?

Wat voor soort onderzoek was dit?

Dit onderzoek was een 'fase 2'-onderzoek. Dat houdt in dat bevacizumab vóór dit onderzoek was getest op een klein aantal kinderen en jongeren met HGG.

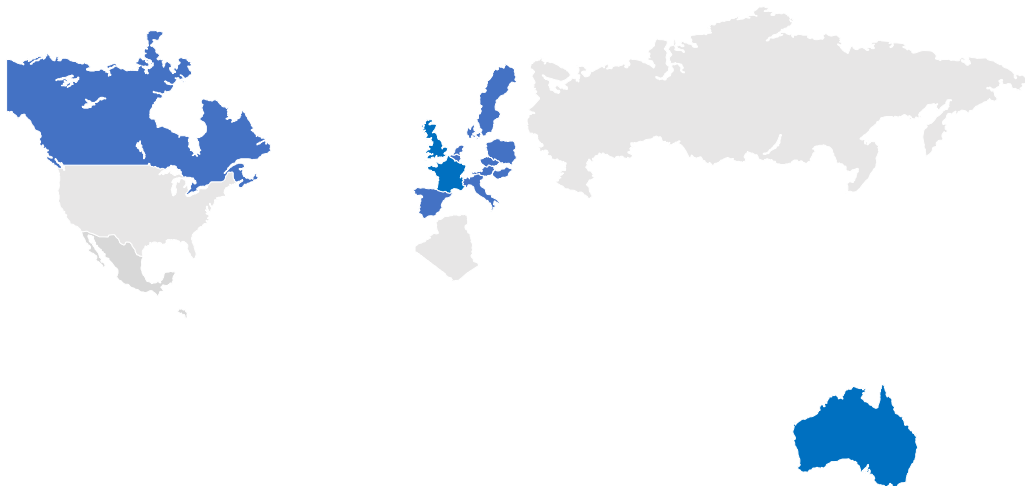
Het onderzoek werd 'gerandomiseerd'. Dat betekent dat er willekeurig (zoals door het opgooien van een munt) werd besloten welke medicijnen elk kind en elke jongere in het onderzoek zou krijgen. Door willekeurig te kiezen welk medicijn kinderen en jongeren zouden krijgen, was het waarschijnlijker dat beide groepen uit een vergelijkbare mix van kinderen en jongeren zouden bestaan (bijvoorbeeld op het gebied van leeftijd, ras). Op de medicijnen die in elk van de groepen werden getest na was verder alle zorg precies hetzelfde voor beide groepen.

Het onderzoek was 'open-label'. Dat betekent dat iedereen wist welke behandeling de kinderen en jongeren kregen.

Wanneer en waar werd het onderzoek gedaan?

Het onderzoek begon in oktober 2011 en was afgelopen in januari 2020. Deze samenvatting werd na afloop van het onderzoek geschreven.

Het onderzoek werd gedaan in 51 onderzoekscentra in 14 landen. Op de kaart hieronder ziet u in welke landen het onderzoek werd gedaan.

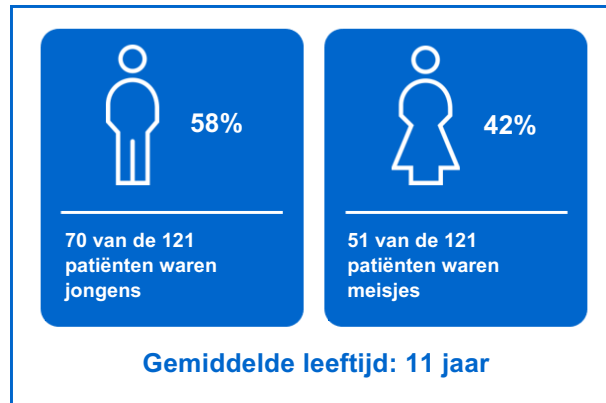


- Australië
- Oostenrijk
- België
- Canada
- Tsjechië
- Denemarken
- Frankrijk
- Hongarije
- Italië
- Polen
- Zweden
- Spanje
- Nederland
- Verenigd Koninkrijk

2. Wie deden er mee aan dit onderzoek?

Aan dit onderzoek deden 121 kinderen en jongeren met HGG mee. Van hen kregen er 116 een behandeling.

De kinderen en jongeren die aan het onderzoek meededen, waren tussen de 3 en 17 jaar oud. 70 van de 121 mensen (58%) waren jongens en 51 van de 121 mensen (42%) waren meisjes.



Kinderen en jongeren konden aan het onderzoek meedoen als:

- Er bij hen HGG was gevonden dat niet was uitgezaaid naar andere delen van het lichaam en ze geen andere ernstige medische aandoeningen hadden.
- Ze in de 4–6 weken vóór het onderzoek een operatie hadden ondergaan om de tumor te verwijderen.

Er was bij het onderzoek ook een groep 'jonge patiënten' die bestond uit baby's en peuters van 6 maanden tot 3 jaar oud. In deze groep zaten twee baby's van 17 en 22 maanden oud en één peuter van 32 maanden oud, op het moment dat ze aan het onderzoek gingen meedoen.

3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Tijdens het onderzoek werd willekeurig bepaald welke van de twee behandelingen de kinderen en jongeren zouden krijgen. Dit werd gedaan met een computer.

De behandelgroepen waren:

- **Groep A: Bestraling en temozolomide plus bevacizumab**

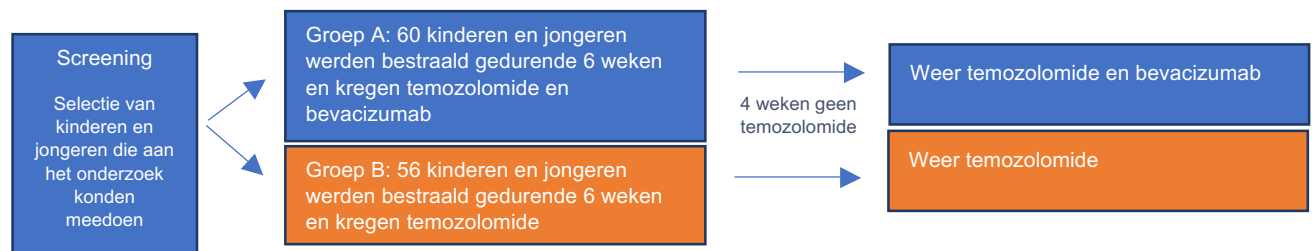
- Bestraling elke dag gedurende 6 weken en temozolomide als tablet dat 5 dagen op rij elke dag via de mond werd ingenomen; dit werd elke 28 dagen herhaald (gedurende maximaal 49 dagen)
- Na het einde van de bestraling werden de kinderen 4 weken niet behandeld voordat ze weer met temozolomide begonnen. Dat gebruikten ze dan ongeveer 1 jaar (maximaal 48 weken).
- Bevacizumab, elke 2 weken via een infuus toegediend in een ader

Er werden 62 kinderen ingedeeld bij groep A, waarvan er 60 werden behandeld.

- **Groep B: Bestraling en temozolomide**

- Bestraling elke dag gedurende 6 weken en temozolomide als tablet dat 5 dagen op rij elke dag via de mond werd ingenomen; dit werd elke 28 dagen herhaald (gedurende maximaal 49 dagen)
- Na het einde van de bestraling werden de kinderen en jongeren 4 weken niet behandeld voordat ze weer met temozolomide begonnen. Dat gebruikten ze dan ongeveer 1 jaar (maximaal 48 weken).

Er werden 59 kinderen en jongeren ingedeeld bij groep B, waarvan er 56 werden behandeld.



- **Groep jonge patiënten: Temozolomide plus bevacizumab**

- *Temozolomide als tablet dat 5 dagen op rij elke dag via de mond werd ingenomen; dit werd elke 28 dagen herhaald*
- *Bevacizumab, elke 2 weken via een infuus toegediend in een ader*

Alle drie de baby's en peuters kregen ten minste 2 doses temozolomide; één van hen kreeg in totaal 13 doses temozolomide. Alle drie de baby's en peuters kregen ten minste 4 doses bevacizumab; één van hen kreeg in totaal 24 doses bevacizumab.

De planning was dat de kinderen en jongeren in het onderzoek 58 weken werden behandeld. Aan het eind van het onderzoek werd aan de kinderen en jongeren die meededen gevraagd om nog een aantal keer terug te komen naar hun onderzoekscentrum om hun gezondheid te controleren. Hieronder vindt u meer informatie over wat er in het onderzoek gebeurde.

4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Vraag 1: Duurt het langer voordat de kanker bij kinderen of jongeren erger wordt of terugkomt als bevacizumab wordt toegevoegd aan temozolomide en bestraling?

Onderzoekers bekeken of het langer duurde voordat een kind of jongere een 'gebeurtenis' had, zoals artsen dat noemen, als bevacizumab werd toegevoegd aan temozolomide en bestraling. Een 'gebeurtenis' kon zijn dat de kanker bij een kind of jongere erger werd, terugkwam of dat ze een nieuwe vorm van kanker kregen die niet met HGG te maken had. Ook kon het zijn dat een kind of jongere overleed, door welke oorzaak dan ook.

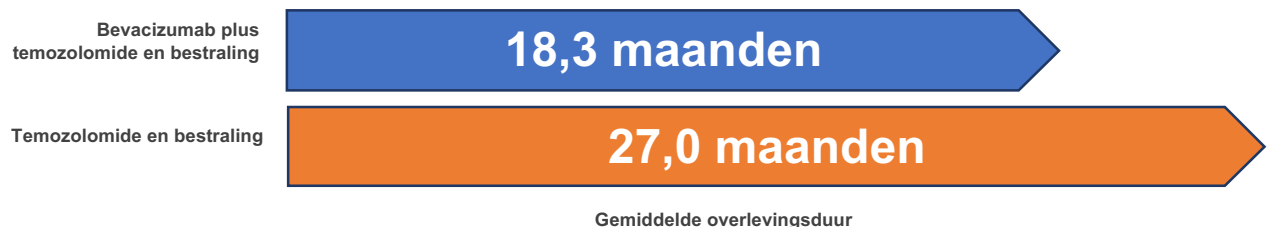
Uit het onderzoek bleek dat er geen verbetering van de tijd tot een 'gebeurtenis' was in de groep kinderen en jongeren die werden behandeld met bevacizumab plus temozolomide en bestraling vergeleken met de groep die met temozolomide en bestraling kreeg.



In de groep jonge patiënten was de tijd tot een 'gebeurtenis' 50 dagen, 90 dagen en 545 dagen

Vraag 2: Leven kinderen en jongeren langer als bevacizumab wordt toegevoegd aan temozolomide en bestraling?

Iets anders wat de onderzoekers wilden weten, was of het toevoegen van bevacizumab aan temozolomide en bestraling ervoor zorgde dat kinderen en jongeren langer leefden. Uit het onderzoek bleek dat er geen verbetering was in hoe lang kinderen en jongeren leefden in de groep die werd behandeld met bevacizumab plus temozolomide en bestraling vergeleken met de groep die temozolomide en bestraling kreeg.



Vraag 3: Bij hoeveel kinderen en jongeren slaat de behandeling aan?

Ook wilden de onderzoekers weten bij hoeveel kinderen en jongeren de behandeling aansloeg (bij wie het beter ging met hun HGG). In totaal had de behandeling effect bij 41,7% van de kinderen en jongeren die werden behandeld met bevacizumab en temozolomide plus bestraling, vergeleken met 40% van de patiënten die werden behandeld met temozolomide en bestraling.

In deze paragraaf worden alleen de belangrijkste resultaten van dit onderzoek beschreven. U vindt meer informatie over alle andere resultaten op de websites die aan het eind van deze samenvatting worden genoemd (zie paragraaf 8).

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals duizeligheid) die tijdens het onderzoek optraden.

- De bijwerkingen worden in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts denkt dat deze te maken hadden met de behandelingen in het onderzoek.
- Niet alle mensen in dit onderzoek kregen alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen mild tot ernstig zijn en kunnen per persoon anders zijn.
- Het is belangrijk om te onthouden dat de bijwerkingen die hier worden gemeld, alleen afkomstig zijn uit dit ene onderzoek. De hier genoemde bijwerkingen kunnen dan ook anders zijn dan die in andere onderzoeken of de bijwerkingen die op het etiket van het medicijn staan.
- Hieronder staan de ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen die in dit onderzoek voorkwamen.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt 'ernstig' genoemd als deze levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt of er zorg in het ziekenhuis nodig is.

Tijdens dit onderzoek kregen 12 van de 56 kinderen en jongeren (21%) die werden behandeld met temozolomide en bestraling een ernstige bijwerking. Bij de kinderen die werden behandeld met bevacizumab en temozolomide plus bestraling waren dat er 19 van de 60 (32%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen in dit onderzoek staan in de volgende tabel. Dit zijn de vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen als gevolg van de behandeling in beide groepen.

Ernstige bijwerkingen die werden gemeld in dit onderzoek	Kinderen en jongeren die temozolomide en bestraling kregen (in totaal 56 mensen)	Kinderen en jongeren die bevacizumab en temozolomide plus bestraling kregen (in totaal 60 mensen)
Overgeven	3,6% (2 van de 56)	6,7% (4 van de 60)
Koorts	5,4% (3 van de 56)	6,7% (4 van de 60)
Koorts met een laag aantal witte bloedcellen	0% (0 van de 56)	6,7% (4 van de 60)

In de groep jonge patiënten werden geen ernstige bijwerkingen gezien.

Eén kind in het onderzoek overleed als gevolg van bijwerkingen die door een van de onderzoeksmedicijnen veroorzaakt zouden kunnen zijn. Het kind overleed aan B-cel-leukemie. Drie andere kinderen of jongeren overleden meerdere maanden na afloop van de behandeling aan secundaire kanker (andere kanker dan HGG).

Tijdens het onderzoek besloten sommige mensen om te stoppen met de medicijnen vanwege de bijwerkingen:

- In de groep met **bevacizumab plus temozolomide en bestraling** stopte 20% van de kinderen en jongeren met bevacizumab en 5% van de kinderen en jongeren stopte met temozolomide.
- In de groep met **temozolomide en bestraling** stopte 5% van de kinderen en jongeren met temozolomide en 2% van de kinderen en jongeren stopte met de bestraling.

Vaakst voorkomende bijwerkingen.

Tijdens dit onderzoek kregen 57 van de 60 kinderen en jongeren (95%) die werden behandeld met bevacizumab en temozolomide plus bestraling ten minste één bijwerking van de behandeling. Bij de kinderen en jongeren die werden behandeld met temozolomide en bestraling waren dat er 51 van de 56 (91%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen als gevolg van de behandeling staan in de volgende tabel. Dit zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen in alle behandelgroepen. Sommige kinderen en jongeren hadden meer dan één bijwerking. Daardoor zijn ze meegeteld bij meerdere rijen in de tabel.

Vaakst voorkomende bijwerkingen die werden gemeld in dit onderzoek	Kinderen en jongeren die temozolomide en bestraling kregen (in totaal 56 mensen)	Kinderen en jongeren die bevacizumab en temozolomide plus bestraling kregen (in totaal 60 mensen)
Overgeven	41,1% (23 van de 56)	40,0% (24 van de 60)
Misselijkheid	39,3% (22 van de 56)	31,7% (19 van de 60)
Vermoeidheid	39,3% (22 van de 56)	33,3% (20 van de 60)
Haaruitval	48,2% (27 van de 56)	21,7% (13 van de 60)
Laag aantal bloedplaatjes	32,1% (18 van de 56)	31,7% (19 van de 60)
Laag aantal neutrofielen	26,8% (15 van de 56)	25,0% (15 van de 60)
Laag aantal witte bloedcellen	23,2% (13 van de 56)	26,7% (16 van de 60)
Weinig eetlust	26,8% (15 van de 56)	23,3% (14 van de 60)

Alle drie de baby's en peuters in het cohort jonge patiënten kregen last van bijwerkingen. Dit waren voornamelijk milde bijwerkingen, onder andere infectie van de bovenste luchtwegen, overgeven, hoge bloeddruk en een laag aantal bloedplaatjes, neutrofielen en witte bloedcellen.

Andere bijwerkingen

U vindt informatie over andere bijwerkingen (die niet hierboven zijn vermeld) op de websites die aan het eind van deze samenvatting worden genoemd (zie paragraaf 8).

6. Hoe heeft dit onderzoek de wetenschap geholpen?

De hier gemelde informatie is afkomstig uit één onderzoek met 121 kinderen en jongeren met HGG (waarvan er 116 werden behandeld). Deze resultaten hielpen de onderzoekers meer te weten te komen over HGG en de rol van bevacizumab bij de behandeling van deze kinderen en jongeren.

Na één onderzoek weten we nooit alles over de risico's en voordelen van een medicijn. Om alles te weten te komen wat we moeten weten, zijn er veel onderzoeken met veel mensen nodig. De resultaten uit dit onderzoek kunnen anders zijn dan die uit andere onderzoeken naar hetzelfde medicijn.

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

7. Zijn er plannen voor meer onderzoeken?

Op het moment dat deze samenvatting werd geschreven, waren er geen andere onderzoeken naar temozolomide en bevacizumab bij HGG gepland.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U vindt meer informatie over dit onderzoek op de onderstaande websites:

- <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>

Als u meer wilt weten over de resultaten van dit onderzoek, is de volledige titel van het desbetreffende wetenschappelijke artikel: 'Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial (HERBY) of Bevacizumab in Pediatric Patients With Newly Diagnosed High-Grade Glioma' (Open-label, gerandomiseerd fase II-onderzoek in meerdere centra (HERBY) naar bevacizumab bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerd hooggradig glioom). De auteurs van het wetenschappelijke artikel zijn: Jacques Grill, Maura Massimino, Eric Bouffet, Amedeo A Azizi, Geoffrey McCowage en anderen. Het artikel werd gepubliceerd in het tijdschrift 'J Clin Oncol', volgnummer 36, pagina 951-958.

Bij wie kan ik terecht als ik vragen heb over dit onderzoek?

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

- Ga naar het ForPatients-platform en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com>
- Neem contact op met uw plaatselijke Roche-kantoor.

Als u heeft meegedaan aan dit onderzoek en vragen heeft over de resultaten:

- Stel deze aan de onderzoeksarts of medewerkers van het onderzoeksziekenhuis of de onderzoekskliniek.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling:

- Stel deze aan de arts die uw behandeling heeft voorgeschreven.

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek werd georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd., waarvan het hoofdkantoor is gevestigd in Bazel, Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere informatie voor identificatie

De volledige titel van dit onderzoek is: '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' (Een open-label, gerandomiseerd, vergelijkend fase II-onderzoek in meerdere centra naar behandeling op basis van bevacizumab bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerd hooggradig supratentorieel, infratentorieel, cerebellair of pedunculair glioom)

Het onderzoek wordt 'HERBY' genoemd.

- Het protocolnummer van dit onderzoek is: BO25041.
- Het identificatienummer van ClinicalTrials.gov voor dit onderzoek is: NCT01390948.
- Het EudraCT-nummer van dit onderzoek is: 2010-022189-28