

Samenvatting van de resultaten van de klinische studie

Een studie om na te gaan of RO6874281 plus atezolizumab werkte bij personen met solide tumoren die vergevorderd of uitgezaaid zijn en hoe veilig deze experimentele geneesmiddelencombinatie was

Zie aan 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 een "studie" genoemd) - geschreven voor:

- het algemeen publiek
- personen die deelnamen aan de studie.

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die op het moment van schrijven bekend was (augustus-2022). Er kan nu meer informatie bekend zijn.

De studie begon in februari 2018 en werd in december 2021 stopgezet omdat het geneesmiddelenbedrijf, Roche, besloot voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk meer impactvolle geneesmiddelen, en niet omdat te veel personen verontrustende bijwerkingen hadden of omdat het experimentele geneesmiddel niet effectief was.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een experimenteel geneesmiddel. Er zijn veel personen in veel studies nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde experimentele geneesmiddel.

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

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie heeft aan deze studie deelgenomen?
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 wetenschappelijk onderzoek geholpen?
7. Zijn er plannen voor andere studies?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Hartelijk dank aan de personen die aan deze studie hebben deelgenomen

De personen die hebben deelgenomen, hebben de onderzoekers geholpen belangrijke vragen te beantwoorden over solide tumoren die in een vergevorderd stadium zijn of zijn uitgezaaid in het lichaam en het experimentele geneesmiddel.

Belangrijke informatie over deze studie

- Deze studie werd uitgevoerd om te beoordelen of RO6874281 werkt wanneer het samen met atezolizumab wordt gegeven bij personen met solide tumoren die niet behandelbaar zijn met een operatie of die zijn uitgezaaid in het lichaam.
- RO6874281 en atezolizumab zijn geneesmiddelen die het immuunsysteem van de patiënt helpen kankercellen op te sporen en te bestrijden (bekend als "immunotherapieën").
- In deze studie kregen personen RO6874281 en atezolizumab of een standaardbehandeling met chemotherapie.
- Aan deze studie namen 256 personen uit 15 landen deel.
- De belangrijkste bevindingen waren dat het aantal personen met kanker die na behandeling was verminderd of verdwenen (responspercentage), afhankelijk was van het soort kanker en de eerdere behandeling die iemand had gekregen. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld. Het responspercentage was het hoogst bij personen met baarmoederhalskanker, waarbij ongeveer 1 op de 4 personen (27%) reageerde op behandeling met RO6874281 en atezolizumab.
- Ongeveer 37% van de personen (95 van de 254 personen die alleen RO6874281 en atezolizumab kregen en geen chemotherapie) hadden ernstige bijwerkingen die geacht werden verband te houden met RO6874281 en atezolizumab.
- Ongeveer 7% van de personen (19 van de 254) stopten met het innemen van RO6874281 en atezolizumab vanwege bijwerkingen.
- Aan deze studie hebben niet zoveel patiënten deelgenomen als was gepland, omdat de geneesmiddelenproducent (Roche) besloot de studie stop te zetten. Dit was om voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk effectievere geneesmiddelen, en niet omdat te veel personen verontrustende bijwerkingen hadden of omdat het experimentele geneesmiddel niet doeltreffend was.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom is deze studie uitgevoerd?

Solide tumoren kunnen beginnen in de longen, in het hoofd en de hals, het onderste deel van de baarmoeder (de baarmoederhals), de voedselpijp die de keel met de maag verbindt (de slokdarm) of in een ander orgaan. De huidige geneesmiddelen kunnen zeer effectief zijn tegen solide tumoren, maar ze werken niet bij iedereen even goed, en sommige personen hebben last van vervelende bijwerkingen.

Nieuwe geneesmiddelen zijn nodig voor vergevorderde solide tumoren die niet kunnen worden verwijderd met een operatie (ook bekend als "niet-resectabele tumoren") of tumoren die verder zijn uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (ook bekend als "metastase").

Wat waren de studiegeneesmiddelen?

Een experimenteel geneesmiddel, **RO6874281 genaamd**, stond centraal in deze studie.

- RO6874281 wordt een experimenteel geneesmiddel genoemd omdat de gezondheidsautoriteiten het niet hebben goedgekeurd voor de behandeling van vergevorderde en/of uitgezaaide solide tumoren.
- De studie werd ontwikkeld om te zien hoe goed RO6874281 werkte voor de mogelijke behandeling van kankers (zoals longkanker, kanker van hoofd en nek, slokdarmkanker en baarmoederhalskanker).
- RO6874281 lijkt op een type molecule dat het lichaam van nature produceert, een cytokine genaamd (u zegt dit als 'si-to-kine'), dat het immuunsysteem stimuleert. Dit type geneesmiddel staat bekend als een 'immunotherapie'.
- RO6874281 herkent een structuur op tumoren die FAP wordt genoemd, wat een afkorting is voor fibroblast activation protein- α . FAP maakt deel uit van het bindweefsel dat solide tumoren nodig hebben om te groeien. RO6874281 levert de immunotherapie aan immuuncellen die in de solide tumoren binnendringen.
- RO6874281 is ontworpen om te worden toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen, zoals atezolizumab, om ze effectiever te maken door het stimuleren van de immunrespons van het lichaam om kankercellen te bestrijden.

Atezolizumab (Tecentriq™) is een bestaand standaardgeneesmiddel dat door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten en door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) is goedgekeurd voor de behandeling van bepaalde vormen van blaas-, lever-, huid- en longkanker.

- Je zegt dit als 'a-te-zo-liz-u-mab'.
- Atezolizumab is een type immunotherapiegeneesmiddel. Het blokkeert een eiwit genaamd PD-L1, dat bij sommige vormen van kanker kan worden aangetroffen. PD-L1 'verbergt' de kanker voor het immuunsysteem. Het blokkeren ervan geeft het immuunsysteem van het lichaam een signaal om de kankercellen aan te vallen.
- RO6874281 werd getest met atezolizumab in deze studie.

In één deel van deze studie zouden personen ofwel RO6874281 met atezolizumab krijgen, ofwel bestaande standaard chemotherapie voor personen met gevorderde of uitgezaaide longkanker (**gemcitabine** [Gemzar®] of **vinorelbine** [Navelbine™]).

- Je zegt gemcitabine als 'gem-ci-ta-bi-ne'.
- Je zegt vinorelbine als 'vin-nor-rel-bi-ne'.
- Gemcitabine en vinorelbine werken door groeiende tumorcellen aan te vallen.

Wat wilden de onderzoekers te weten komen?

Onderzoekers deden deze studie om te zien of RO6874281 in combinatie met atezolizumab werkte, en het oorspronkelijke plan was ook om te zien hoe goed het werkte in vergelijking met standaard chemotherapie bij patiënten met longkanker (zie rubriek 4 "Wat waren de resultaten van de studie?").

Ze wilden ook te weten komen hoe veilig de combinatie van RO6874281 en atezolizumab was - door na te gaan hoeveel personen bijwerkingen hadden en wat deze waren bij het nemen van de experimentele geneesmiddelencombinatie tijdens deze studie (zie sectie 5 "Wat waren de bijwerkingen?").

De belangrijkste vraag die de onderzoekers wilden beantwoorden was:

Vermindert RO6874281, gegeven in combinatie met atezolizumab, de omvang van de kanker bij personen met vergevorderde solide tumoren?

Andere vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden, waren onder meer:

Hoe lang voorkomt RO6874281, gegeven in combinatie met atezolizumab, verergering van de kanker bij personen met solide tumoren in een vergevorderd stadium?

Wat voor studie was dit?

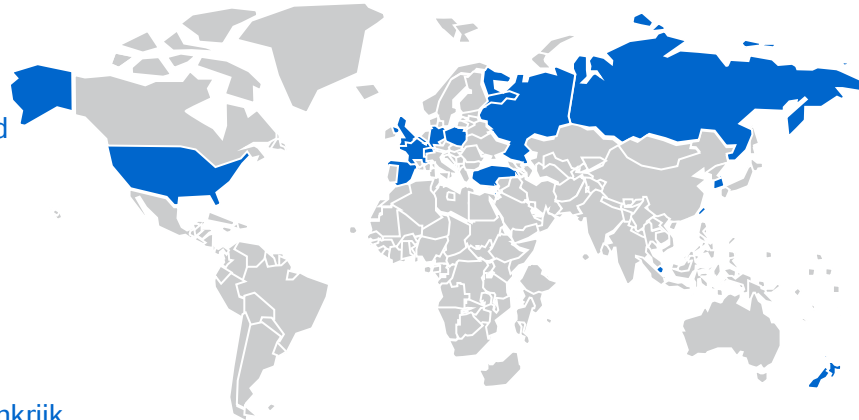
Deze studie was een "fase 2" studie. Dit betekent dat zowel RO6874281 als atezolizumab vóór deze studie zijn getest bij een aantal personen met solide tumoren.

Wanneer en waar vond de studie plaats?

De studie liep van februari 2018 tot december 2021.

De studie vond plaats in 42 studiecentra verspreid over 15 landen in Azië, Europa, Oceanië en Noord-Amerika. De volgende kaart toont de landen waar deze studie plaatsvond.

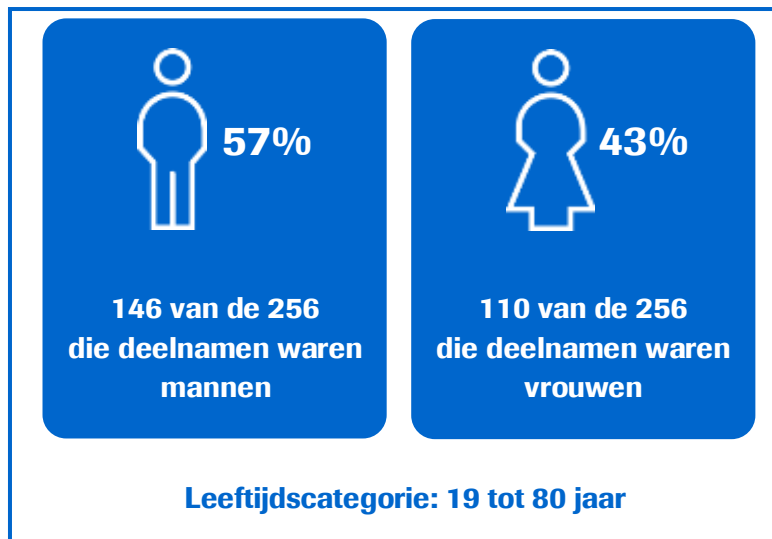
België
Frankrijk
Duitsland
Israël
Zuid-Korea
Nieuw Zeeland
Polen
Rusland
Singapore
Spanje
Zwitserland
Taiwan
Turkije
Verenigd Koninkrijk
USA



2. Wie heeft aan deze studie deelgenomen?

Aan deze studie hebben 256 personen met vergevorderde solide tumoren deelgenomen. Van deze 256 personen hadden 95 personen longkanker, 78 personen hoofd-halskanker, 35 personen slokdarmkanker en 48 personen baarmoederhalskanker.

De personen die aan de studie deelnamen, waren tussen 19 en 80 jaar oud. 146 van de 256 personen (57%) waren mannen en 110 van de 256 personen (43%) waren vrouwen.



Om aan de studie deel te nemen, moesten personen aan bepaalde criteria voldoen. Dit was om ervoor te zorgen dat het studiegeneesmiddel zo veilig mogelijk aan de personen werd gegeven, en zodat de onderzoekers konden zien hoe goed het studiegeneesmiddel had gewerkt bij personen met een vergelijkbare medische voorgeschiedenis. De belangrijkste criteria waaraan personen moesten voldoen, staan hieronder vermeld.

Personen konden aan de studie deelnemen als ze:

- Ouder waren dan 18 jaar
- Gediagnosticeerd waren met een vergevorderde of uitgezaaide solide tumor volgens bepaalde criteria
- Zij eerder bepaalde geneesmiddelen hadden gekregen en hun kanker daar niet op gereageerd had of was teruggekomen

Personen konden niet deelnemen aan de studie als ze:

- Kanker hadden die was uitgezaaid naar de hersenen of het ruggenmerg en onbehandeld was of symptomen veroorzaakte
- Eerder bepaalde geneesmiddelen of behandelingen hadden gekregen
- Bepaalde andere medische aandoeningen hadden
- Zwanger waren of borstvoeding gaven

3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

Tijdens de studie werden de personen in behandelingsgroepen (groepen A tot N) ingedeeld, afhankelijk van het soort kanker dat zij hadden en, in sommige gevallen, het soort behandeling dat zij in het verleden voor hun tumor hadden gekregen.

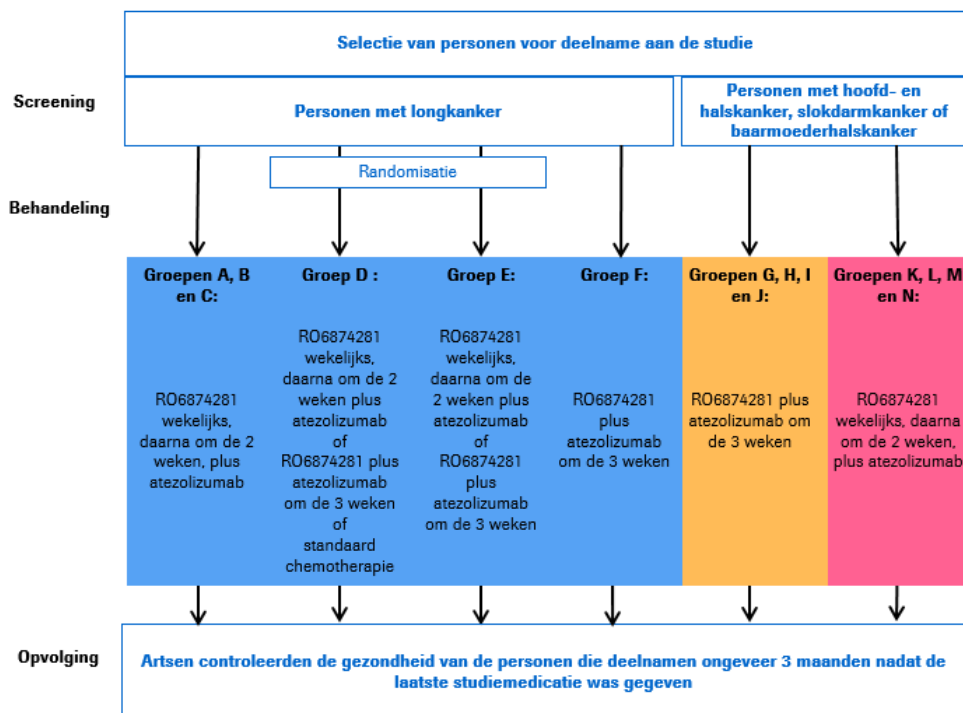
Personen in deze studie kregen RO6874281 met atezolizumab in twee verschillende behandelingsschema's, als volgt:

- RO6874281 elke week plus atezolizumab om de 2 weken gedurende 4 weken, daarna RO6874281 plus atezolizumab om de 2 weken, alle gegeven als een infuus (in een ader)
OF
- RO6874281 met atezolizumab toegediend als een infuus om de 3 weken.

Sommige personen in groep D zouden gemcitabine of vinorelbine (standaard chemotherapie) krijgen als infuus volgens de plaatselijke medische richtlijnen.

De personen in de groepen D en E werden willekeurig geselecteerd voor een behandeling (bekend als "randomisatie"). Dit betekent dat door toeval werd besloten welke van de studiegeneesmiddelen de personen in de studie zouden krijgen - alsof er een munt werd opgegooid.

Het studieschema toont alle geplande fasen en behandelingsgroepen van de studie.



Personen kregen de studiegeneesmiddelen tot hun kanker erger werd, of ze stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen of om andere redenen.

Sommige personen reageerden goed op de behandeling en bleven RO6874281 plus atezolizumab krijgen (nadat zij de geplande behandelingskuur in de studie hadden voltooid) zolang zij baat bij de behandeling hadden.

Nadat personen gestopt waren met het innemen van hun studiegeneesmiddel, werden zij gevraagd om terug te gaan naar hun studiecentrum voor een vervolgbezoek - om hun algehele gezondheid te controleren.

De studie werd stopgezet en er werden niet zoveel personen bij betrokken als gepland omdat de geneesmiddelenproducent (Roche) besloot voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk meer impactvolle geneesmiddelen, en niet omdat te veel personen verontrustende bijwerkingen hadden of omdat het experimentele geneesmiddel niet doeltreffend was.

4. Wat waren de resultaten van de studie?

Het aantal personen dat in elke groep een behandeling kreeg voordat de studie werd stopgezet, was kleiner dan gepland - daarom konden de onderzoekers slechts in een deel van de behandelingsgroepen nagaan of de studiegeneesmiddelen hadden gewerkt.

Er waren nog geen personen behandeld in de groepen C en L tegen de tijd dat de studie werd stopgezet, en het aantal personen in groep D was te klein om te zien of RO6874281 plus atezolizumab had gewerkt, of om te zien hoe goed het werkte in vergelijking met standaard chemotherapie.

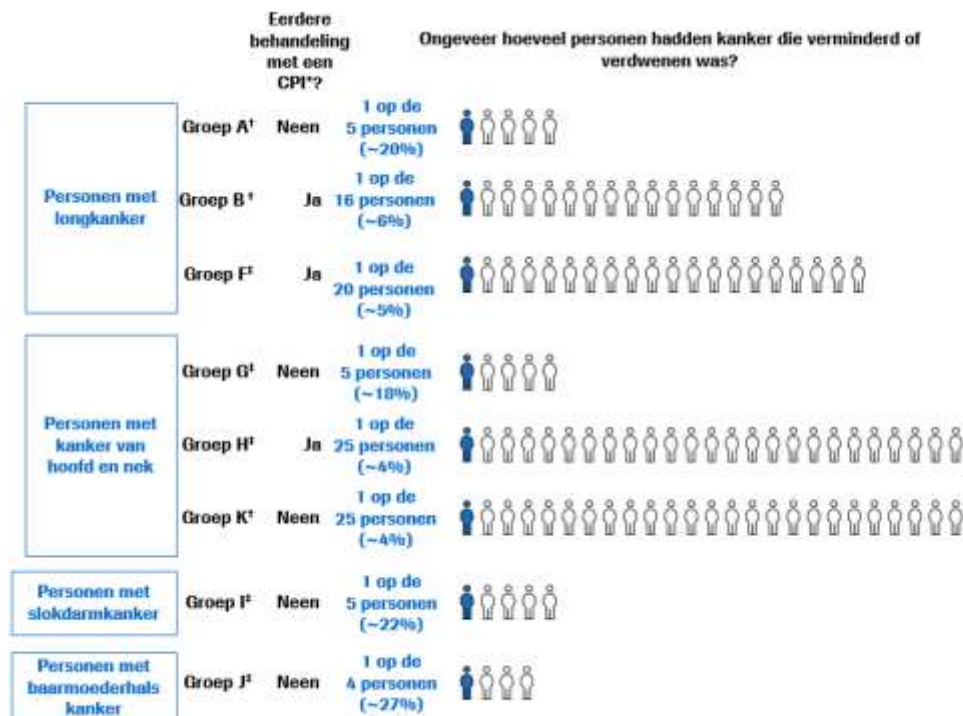
De onderstaande tabel laat zien hoeveel personen in elke groep een behandeling kregen, welk type kanker de personen hadden, en of ze eerder een bepaalde behandeling (een zogeheten "checkpointinhibitor") mochten hebben gekregen om in elke groep te kunnen worden opgenomen.

Naam van de groep	Kankertype	Eerdere behandeling met een geneesmiddel dat CPI wordt genoemd (een "checkpoint inhibitor")	RO6874281 plus atezolizumab behandelingsc hema	Aantal behandelde personen	
A	Longkanker	Neen	Wekelijks, daarna om de 2 weken	26	
B		Ja		32	
C		Neen		0	
D		Ja	Wekelijks, daarna om de 2 weken	3	
				OF Om de 3 weken OF	5
				Standaard chemotherapie*	2
E		Neen	Wekelijks, daarna om de 2 weken OF	3	
				Om de 3 weken	2
F		Hoofd- en halskanker	Ja	Om de 3 weken	22
G			Neen		23
H	Ja	30			
I	Slokdarmkanker	Neen	33		
J	Baarmoederhals kanker		47		
K	Hoofd- en halskanker	Ja	25		
L	Hoofd- en halskanker	Ja	0		
M	Slokdarmkanker	Ofwel ja ofwel neen	Wekelijks, daarna om de 2 weken	2	
N	Baarmoederhals kanker			1	

* Gemcitabine of vinorelbine; deze twee personen kregen RO6874281 en atezolizumab nadat ze hun chemotherapie hadden beëindigd

Vraag 1: Vermindert RO6874281, gegeven in combinatie met atezolizumab, de omvang van de kanker bij personen met vergevorderde solide tumoren?

Onderzoekers keken bij hoeveel personen de kanker na de behandeling was verminderd of verdwenen (bekend als het "objectieve responspercentage"). De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding. In het algemeen reageerden tussen ongeveer 1 op de 4 en ongeveer 1 op de 25 personen op de behandeling, afhankelijk van het soort kanker dat zij hadden en welke eerdere behandeling zij hadden gekregen.



* CPI = checkpoint inhibitor (een soort geneesmiddel)

[†] RO6874281 plus atezolizumab behandeling wekelijks, dan om de 2 weken

[‡] RO6874281 plus atezolizumab-behandeling om de 3 weken

Vraag 2: Hoe lang voorkomt RO6874281, gegeven in combinatie met atezolizumab, verergering van de kanker bij personen met solide tumoren in een vergevorderd stadium?

De onderzoekers keken naar de tijd die verstreek vanaf het begin van de studie tot de kanker erger werd (bekend als "progressievrije overleving"). De resultaten zijn te zien in de onderstaande afbeelding. Het getoonde aantal weken is de kortste en de langste progressievrije overlevingstijd die werd waargenomen bij de meeste personen (95%) in elke groep. In alle groepen in deze studie was de kortste tijd die verstreek voordat de kanker begon te verergeren 7 tot 14 weken. De langste tijd die verstreek voordat de kanker erger werd, was in alle groepen 14 tot 39 weken.

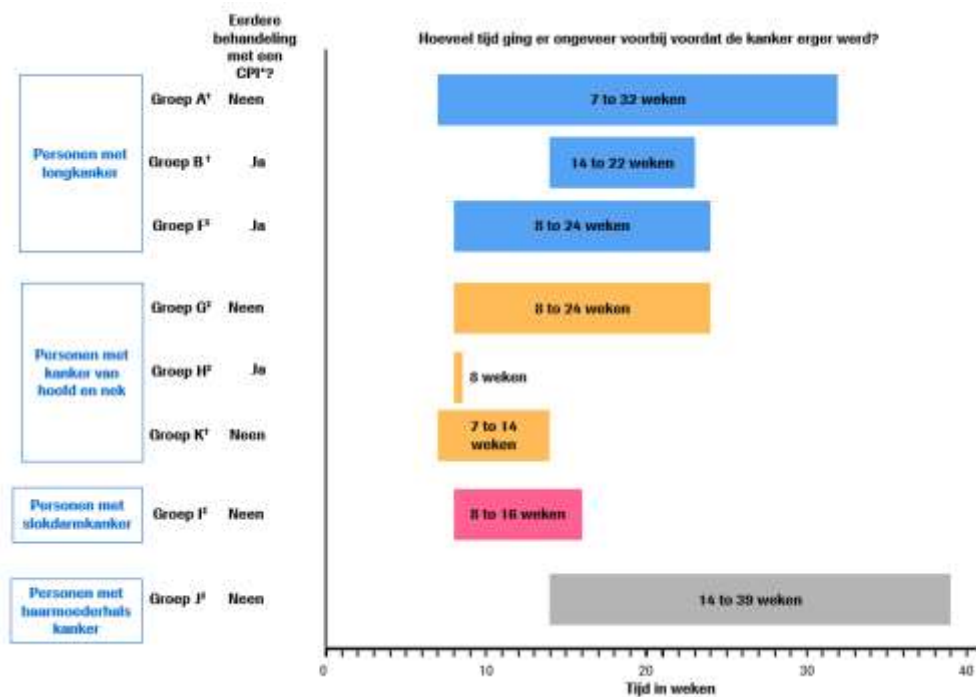
De kortste en langste overlevingstijd in groep H was 8 weken

* CPI = checkpoint inhibitor (een soort geneesmiddel)

[†] RO6874281 plus atezolizumab behandeling wekelijks, dan om de 2 weken

[‡] RO6874281 plus atezolizumab-behandeling om de 3 weken

In dit deel worden alleen de belangrijkste resultaten van de studie weergegeven. Informatie over alle andere resultaten vindt u op de websites aan het eind van deze samenvatting (zie hoofdstuk 8).



5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen (ook wel "nevenwerkingen" genoemd) zijn ongewenste medische problemen (zoals hoofdpijn) die zich tijdens de studie voordoen.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de studiearts denkt dat de bijwerkingen verband hielden met het experimentele geneesmiddel.
- Niet alle personen in deze studie hadden alle bijwerkingen.

Ernstige en veel voorkomende bijwerkingen die werden gemeld door eender welke van de 254 personen die RO6874281 kregen in combinatie met atezolizumab in deze studie, worden opgesomd in de volgende paragrafen. De twee personen in Groep D die eerst werden behandeld met chemotherapie en daarna met RO6874281 plus atezolizumab, werden niet opgenomen in deze veiligheidsbeoordeling.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als "ernstig" beschouwd als zij levensbedreigend is, in het ziekenhuis moet worden behandeld of blijvende problemen veroorzaakt.

Tijdens deze studie had ongeveer 1 op de 3 personen (37%; 95 van de 254 personen) ten minste één ernstige bijwerking die verband hield met de RO6874281 die in combinatie met atezolizumab werd toegediend.

148 personen (58%) stierven tijdens het de studie. Hiervan stierf 87% (128 van de 148 personen) als gevolg van kanker, en 12% (18 van de 148 personen) stierf als gevolg van gezondheidsproblemen die niet werden beschouwd als gerelateerd aan het studiegeneesmiddel of waren te wijten aan andere, niet-gezondheidsgerelateerde oorzaken. Bij 2 van de 148 patiënten die overleden (ongeveer 1%), dacht de studiearts dat hun dood mogelijk verband hield met de behandeling met RO6874281 en atezolizumab.

Tijdens de studie besloot ongeveer 7% (19 van de 254 personen) te stoppen met het innemen van het studiegeneesmiddel vanwege bijwerkingen.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens deze studie had 98% van de personen (248 van de 254 personen) een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd en geacht werd verband te houden met de studiebehandeling.

De meest voorkomende bijwerkingen die door ten minste 1 op de 3 personen (33%) in deze studie werden gemeld, staan in de volgende tabel - dit zijn de meest voorkomende bijwerkingen in alle behandelingsgroepen.

Meest voorkomende bijwerkingen gemeld in deze studie	Percentage personen in de studie die de bijwerking hadden
Koorts	80% (204 van de 254)
Lever-, hart- of nierschade - aangetoond door hogere niveaus van het zogenaamde 'AST'-gehalte in het bloed	39% (99 van de 254)
Koude rillingen	35% (90 van de 254)
Laag gehalte aan rode bloedcellen (anemie)	35% (89 van de 254)
Zich ziek voelen (misselijkheid)	35% (89 van de 254)
Leverbeschadiging - aangetoond door hogere niveaus van het zogenaamde 'ALT'-gehalte in het bloed	34% (87 van de 254)
Lage energieniveaus	32% (81 van de 254)
Zich moe voelen (vermoeidheid)	30% (77 van de 254)

Andere bijwerkingen

Informatie over andere bijwerkingen (die niet in de bovenstaande rubrieken zijn vermeld) vindt u op de websites die aan het eind van deze samenvatting zijn vermeld - zie rubriek 8.

6. Hoe heeft deze studie het wetenschappelijk onderzoek geholpen?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig van een enkele stukdie bij 256 personen met gevorderde solide tumoren. Deze resultaten hielpen onderzoekers meer te weten te komen over de veiligheid van RO6874281 gegeven in combinatie met atezolizumab voor personen met vergevorderde solide tumoren. RO6874281 plus atezolizumab vertoonde een aanvaardbaar veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar was met de bekende veiligheidsprofielen van elk afzonderlijk geneesmiddel. Omdat de studie werd stopgezet en het aantal personen in elke groep kleiner was dan gepland, konden geen conclusies worden getrokken over hoe doeltreffend de behandeling met RO6874281 en atezolizumab is voor personen met gevorderde solide tumoren.

Geen enkele studie kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een geneesmiddel of behandeling. Er zijn veel personen in veel studies nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

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

7. Zijn er plannen voor andere studies?

Op het moment van het schrijven van deze samenvatting zijn er geen studies meer gepland waarin de combinatie van RO6874281 en atezolizumab wordt onderzocht.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Meer informatie over deze studie kunt u vinden op de onderstaande websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03386721>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003182-94/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html>

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

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

- Bezoek het ForPatients-platform en vul het contactformulier in [_ https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html](https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/study-to-evaluate-the-therapeutic-activity-of-ro6874281-as-a-com.html)

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

- Spreek met de studiearts of het personeel van het studieziekenhuis of de kliniek.

Als u vragen heeft over uw eigen behandeling:

- Spreek met de dokter die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

Wie heeft deze studie georganiseerd en betaald?

Deze studie werd georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd, die haar hoofdkantoor heeft in Bazel, Zwitserland.

Volledige titel van de studie en andere identificerende informatie

De volledige titel van deze studie luidt: " Een open-label fase II-onderzoek in meerdere centra ter evaluatie van de therapeutische activiteit van RO6874281, een immunocytokine, bestaande uit een interleukine-2 variant (IL-2v) gericht op fibroblastactivatieproteïne- α (FAP), in combinatie met ATEZOLIZUMAB (anti-PD-L1), intraveneus toegediend bij deelnemers met gevorderde en/of gemetastaseerde solide tumoren".

- Het protocolnummer voor deze studie is: BP40234.
- De ClinicalTrials.gov-identificatiecode voor deze studie is: NCT03386721
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is: 2017-003182-94.