

Resultaten van klinisch onderzoek - Samenvatting

Een studie om na te gaan hoe veilig RO6874281 plus pembrolizumab was bij mensen met huidkanker die is gegroeid of uitgezaaid in het lichaam - en hoe goed deze experimentele combinatie van geneesmiddelen werkte.

Zie 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) - geschreven voor:

- Leden van het publiek, en
- Mensen die deelnamen aan de studie

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die op het moment van schrijven (maart 2023) bekend is. Mogelijk is inmiddels meer informatie bekend.

De studie begon in juni 2019 en werd in juli 2022 stopgezet omdat het geneesmiddelenbedrijf Roche besloot voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk effectievere geneesmiddelen, en niet omdat te veel mensen zorgwekkende bijwerkingen hadden of omdat het experimentele geneesmiddel niet effectief was.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een experimenteel geneesmiddel. Er zijn veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen 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 beslissingen neemt over uw behandeling.

Dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

De mensen die aan dit onderzoek deelnamen, werden getroffen door huidkanker (melanoom), die in het lichaam is gegroeid of uitgezaaid en niet met een operatie kan

Inhoud van de samenvatting

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

worden verwijderd. Zij hebben onderzoekers geholpen belangrijke vragen te beantwoorden over hoe veilig de experimentele geneesmiddelencombinatie was en hoe goed deze kan werken om deze ziekte te behandelen.

Belangrijke informatie over deze studie

- Dit onderzoek werd gedaan om te beoordelen hoe veilig een experimenteel geneesmiddel genaamd RO6874281 is, en hoe goed het werkt wanneer het samen met pembrolizumab wordt toegediend aan mensen met huidkanker (melanoom) die in het lichaam is gegroeid of uitgezaaid en die niet met een operatie kon worden verwijderd.
- RO6874281 en pembrolizumab zijn geneesmiddelen die het immuunsysteem helpen kankercellen op te sporen en te bestrijden (bekend als "immunotherapieën").
- Deze studie omvatte 83 mensen in 7 landen
- De belangrijkste veiligheidsbevindingen waren:
 - 99% van de mensen (82 van de 83 mensen) die RO6874281 en pembrolizumab gebruikten, had niet-ernstige bijwerkingen (ongewenste medische problemen) die verband hielden met RO6874281.
 - 30% van de mensen (25 van de 83) had ernstige bijwerkingen - gedefinieerd als iemand die voor korte of langere tijd in het ziekenhuis wordt opgenomen en die in zeldzame gevallen levensbedreigend kunnen zijn - die verband hielden met RO6874281.
- Geen enkele persoon in deze studie stopte met het gebruik van RO6874281 en pembrolizumab vanwege een bijwerking die gerelateerd was aan RO6874281.
- In alle behandelingsgroepen reageerde 1 op de 20 mensen (5%) tot 1 op de 4 mensen (25%) op de behandeling (de kanker werd kleiner of verdween) met RO6874281 en pembrolizumab.
- Aan deze studie namen niet zoveel mensen deel als gepland, omdat de geneesmiddelenproducent (Roche) besloot de studie stop te zetten. Dit was om prioriteit te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk effectievere geneesmiddelen, en niet omdat te veel mensen zorgwekkende bijwerkingen hadden of omdat het experimentele geneesmiddel niet effectief was.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom is dit onderzoek gedaan?

Melanoom is een vorm van kanker die meestal in de huid ontstaat. Het begint in cellen die melanocyten worden genoemd en die het pigment melanine produceren dat de huid zijn kleur geeft. In de rest van dit document wordt de term "huidkanker" gebruikt voor melanoom. Bij een vroege diagnose wordt huidkanker meestal behandeld met een operatie. In latere stadia is de huidkanker gegroeid (bekend als 'gevorderd') of uitgezaaid naar andere organen in het lichaam (bekend als 'uitgezaaid') en is moeilijker te behandelen.

De huidige behandelingen voor gevorderde en uitgezaaide huidkanker die niet operatief kan worden verwijderd (bekend als 'onresectabele' huidkanker) omvatten immuuntherapieën, doelgerichte therapieën, chemotherapie en radiotherapie. Bij kankerimmunotherapie wordt het immuunsysteem van het lichaam gebruikt om kankercellen te vernietigen. In dit onderzoek werd een nieuwe combinatie van immunotherapiebehandelingen onderzocht om te zien hoe veilig deze is en of deze betere gezondheidsresultaten kan opleveren voor mensen met gevorderde of uitgezaaide huidkanker die niet met een operatie kan worden verwijderd.

Wat waren de studie geneesmiddelen?

Een experimenteel geneesmiddel genaamd RO6874281 stond centraal in deze studie.

- RO6874281 is een experimenteel geneesmiddel omdat de gezondheidsautoriteiten het niet hebben goedgekeurd voor de behandeling van kanker.
- RO6874281 lijkt op een soort molecuul dat het lichaam van nature produceert, een cytokine (je zegt dit als 'sye-tow-kine') dat het immuunsysteem stimuleert. Dit type geneesmiddel staat bekend als een 'immunotherapie'.
- RO6874281 verbindt zich met een structuur op kankertumoren die FAP heet, een afkorting van fibroblast activation protein-alpha. FAP maakt deel uit van het bindweefsel dat nodig is om vaste tumoren te laten groeien. RO6874281 levert de immuuntherapie aan immuuncellen die in de vaste tumoren filteren.
- RO6874281 is ontworpen om te worden gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen, zoals pembrolizumab, om ze effectiever te maken door de immuunrespons van het lichaam tegen kankercellen te stimuleren.

Pembrolizumab is een bestaand standaardgeneesmiddel dat is goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten en door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van verschillende soorten kanker, waaronder vroegtijdige, gevorderde en uitgezaaide huidkanker.

- Je zegt dit als 'pem-bro-li-zu-mab'.
- Pembrolizumab is een type immunotherapiegeneesmiddel dat een checkpointremmer of CPI wordt genoemd. Het blokkeert de interactie tussen een eiwit genaamd PD-1, dat voorkomt op cellen van het immuunsysteem, en PD-L1, dat voorkomt op

kankercellen. PD-L1 'verbergt' de kanker voor het immuunsysteem. Door deze interactie te blokkeren kan het immuunsysteem van het lichaam de kankercellen zien. RO6874281 werd in deze studie getest met pembrolizumab

Wat wilden de onderzoekers te weten komen?

Onderzoekers deden deze studie om te zien hoe veilig RO6874281 en pembrolizumab waren wanneer ze samen werden gebruikt - door na te gaan hoeveel mensen bijwerkingen hadden en wat deze waren wanneer ze de experimentele geneesmiddelencombinatie tijdens deze studie gebruikten (zie Paragraaf 5 "Wat waren de bijwerkingen?").

Zij wilden ook nagaan of RO6874281, in combinatie met pembrolizumab, werkte bij patiënten met huidkanker (zie hoofdstuk 4 "Wat waren de resultaten van het onderzoek?").

De belangrijkste vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden waren:

- Hoe veilig was RO6874281 in combinatie met pembrolizumab voor mensen met gevorderde of gemetastaseerde huidkanker?
- Hoe goed werkt RO6874281, gegeven in combinatie met pembrolizumab, bij mensen met gevorderde of uitgezaaide huidkanker?

Wat voor studie was dit?

Dit was een 'fase I'-onderzoek, wat betekent dat het een van de eerste onderzoeken was naar de behandeling met RO6874281 en pembrolizumab bij mensen met huidkanker. 83 mensen met huidkanker namen RO6874281 en pembrolizumab, en de onderzoekers deden medische tests op de mensen die deelnamen om meer te weten te komen over RO6874281 en pembrolizumab.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

De studie liep van juni 2019 tot juli 2022.

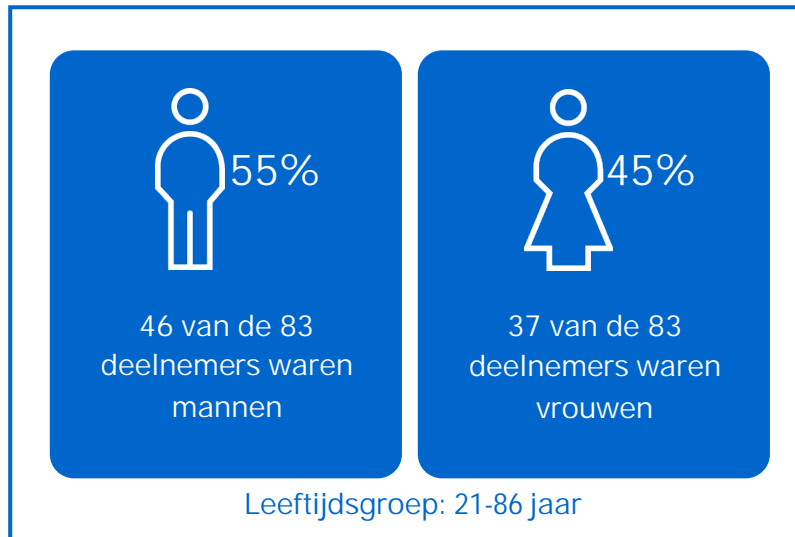
Het onderzoek vond plaats in 23 studiecentra in 7 landen in Europa, Oceanië en Noord-Amerika. De volgende kaart toont de landen waar deze studie plaatsvond.

Australië
België
Canada
Frankrijk
Rusland
Spanje
USA



2. Wie nam deel aan deze studie?

Aan deze studie namen 83 mensen met gevorderde of uitgezaaide huidkanker deel. De mensen die deelnamen aan de studie waren tussen 21-86 jaar oud. 46 van de 83 mensen (55%) waren mannen en 37 van de 83 mensen (45%) waren vrouwen.



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

Mensen konden deelnemen aan de studie als ze:

- Ouder waren dan 18 jaar
- De diagnose gevorderde of uitgezaaide huidkanker hadden, die niet met een operatie kon worden verwijderd
- Onbehandeld waren voor huidkanker, of hun kanker was verergerd na behandeling met ofwel een CPI immunotherapie of een specifieke doelgerichte therapie (BRAF-remmer genoemd).

Mensen konden niet deelnemen aan de studie als ze:

- Eerder bepaalde bijwerkingen van kankerbehandeling en/of immunotherapieën hebben gehad
- Eerder bepaalde geneesmiddelen of behandelingen hadden gekregen, onder andere voor huidkanker die was uitgezaaid naar de hersenen of het ruggenmerg en geen symptomen veroorzaakte
- Bepaalde andere medische ziekten of aandoeningen hadden, waaronder andere soorten kanker, auto-immuunziekten, infecties of long-, lever- of hartproblemen
- Zwanger waren of borstvoeding gaven

3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

De studie bestond uit 3 delen:

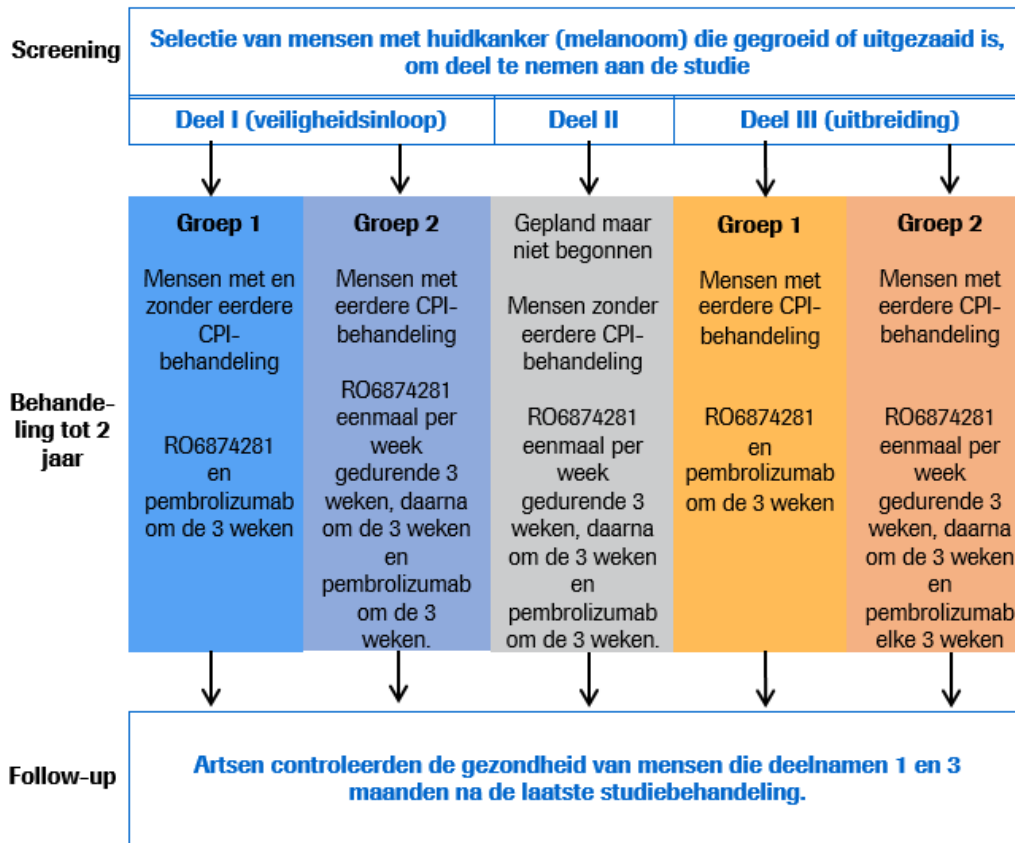
- In deel I (safety run-in) keken de onderzoekers hoe veilig RO6874281 was bij toediening met pembrolizumab bij een klein aantal mensen die al dan niet behandeld waren met een CPI. De onderzoekers keken ook hoe goed de behandelingscombinatie werkte. 16 mensen namen deel aan deel I van de studie
- In deel II keken de onderzoekers hoe veilig RO6874281 was wanneer het werd gegeven met pembrolizumab in een grotere groep mensen die nog niet eerder een CPI-behandeling hadden gehad. Deel II vond niet plaats - de onderzoekers besloten dat het belangrijker was om deel III te beginnen en de behandeling te geven aan mensen die eerder een CPI-behandeling hebben gehad. De reden hiervoor was dat mensen bij wie de huidkanker verergert na een CPI-behandeling niet veel andere behandelingsmogelijkheden hebben. Deze mensen hebben meer behoefte aan nieuwe behandelingen dan degenen die nog niet eerder een CPI-behandeling hebben gehad.
- In deel III (uitbreiding) keken de onderzoekers hoe veilig RO6874281 en pembrolizumab waren en hoe goed ze werkten in een grotere groep mensen die eerder een CPI-behandeling hadden gekregen. 67 mensen namen deel aan deel III van de studie

Tijdens de studie kregen groepen mensen RO6874281 met pembrolizumab in 2 verschillende behandelingschema's, als volgt:

- RO6874281 plus pembrolizumab elke 3 weken gegeven als een infusie (in een ader),
- RO6874281 eenmaal per week gegeven gedurende 3 weken, gevolgd door eenmaal per 3 weken, gegeven met pembrolizumab als infusie om de 3 weken

Mensen namen maximaal 2 jaar deel aan het onderzoek, of totdat hun kanker begon te verergeren, of ze stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen of om andere redenen. Nadat de behandeling was beëindigd, werd de mensen gevraagd terug te gaan naar hun studiecentrum voor een follow-up bezoek - om hun algemene gezondheid te controleren.

Het onderstaande schema toont alle geplande fasen en behandelingsgroepen van de studie.



De studie werd stopgezet en omvatte niet zoveel mensen als gepland omdat het geneesmiddelenbedrijf (Roche) besloot voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk effectievere geneesmiddelen, en niet omdat te veel mensen zorgwekkende bijwerkingen hadden of omdat het experimentele geneesmiddel niet doeltreffend was.

4. Wat waren de resultaten van de studie?

Hoe veilig was RO6874281 in combinatie met pembrolizumab voor mensen met gevorderde of gemetastaseerde huidkanker?

RO6874281 in combinatie met pembrolizumab liet een aanvaardbaar veiligheidsprofiel zien. Het is te verwachten dat mensen ongewenste medische problemen (bijwerkingen) ervaren wanneer zij geneesmiddelen gebruiken. In dit onderzoek ondervonden alle 83 mensen bijwerkingen - alle bijwerkingen waren gezien bij andere mensen in eerdere studies van RO6874281 en pembrolizumab en waren niet onverwacht. Meer informatie over het type, de ernst en het aantal mensen met bijwerkingen vindt u in rubriek 5.

Hoe goed werkt de behandeling met RO6874281 met pembrolizumab bij mensen met gevorderde of uitgezaaide huidkanker?

Eén stukje informatie dat de onderzoekers verzamelden was het aantal mensen in elke groep dat kanker had die was:

- Verminderd of verdwenen (bekend als de "objectieve respons", of OR)
- Gelijk gebleven, kleiner geworden of verdwenen (bekend als "disease control", of DC)

Objectieve respons (OR)

- Tussen 5% en 25% van de mensen in elke groep hadden kanker die na de behandeling afnam of verdween.
- Eén persoon in de studie had kanker die verdween (bekend als een "complete respons") - deze persoon zat in deel I, groep 1.



*Mensen in deze groep konden al dan niet een eerdere CPI-behandeling hebben gehad. Iedereen in de andere groepen had eerder een CPI-behandeling gehad.
CPI, checkpoint inhibitor (een soort immunotherapie).

Ziektebestrijding (DC)

- Ongeveer de helft van alle mensen in deze studie had kanker die gedurende een bepaalde periode in omvang afnam of gelijk bleef. Dit werd gezien in alle groepen in deze studie

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen van een geneesmiddel kunnen op verschillende manieren worden gegroepeerd:

- Bijwerkingen: dit zijn bijwerkingen die niet ernstig zijn (zoals zich ziek voelen)
- Ernstige bijwerkingen: dit zijn bijwerkingen die ernstig zijn en ertoe kunnen leiden dat iemand voor korte of langere tijd in het ziekenhuis wordt opgenomen en in zeldzame gevallen levensbedreigend kunnen zijn.
- Veel voorkomende bijwerkingen: Dit zijn de niet-ernstige bijwerkingen die het meest voorkomen
- Veel voorkomende ernstige bijwerkingen: Dit zijn ernstige bijwerkingen die het vaakst voorkomen

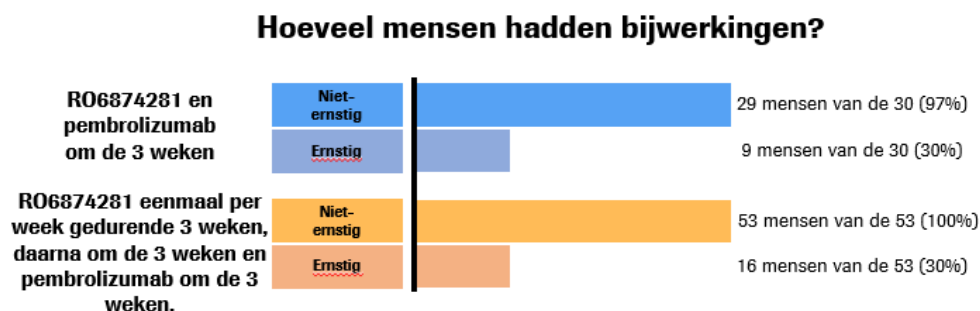
Zij worden in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts meent dat de bijwerkingen verband hielden met het experimentele geneesmiddel.

Niet alle mensen in dit onderzoek hadden alle bijwerkingen.

Een overzicht van bijwerkingen die werden gemeld door een van de 83 mensen die in deze studie RO6874281 in combinatie met pembrolizumab kregen, staat in de volgende paragrafen.

Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen

Bijna iedereen (82 van de 83 mensen - 99%) had ten minste 1 bijwerking die te wijten was aan het gebruik van RO6874281. Minder mensen (35 van de 83 mensen - 30%) hadden ernstige bijwerkingen. De onderstaande grafiek toont het aantal mensen dat een bijwerking of een ernstige bijwerking had als gevolg van RO6874281 en pembrolizumab, en hoe zij de behandeling kregen (bekend als het 'schema').



Meest voorkomende ernstige bijwerkingen

Tijdens dit onderzoek had 30% van de mensen ten minste 1 ernstige bijwerking die te wijten was aan het gebruik van RO6874281.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die 2 of meer mensen hadden staan in de volgende tabel - dit zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen in de 2 verschillende behandelingsschema's.

Meest voorkomende ernstige bijwerkingen gemeld in deze studie	Mensen die elke 3 weken RO6874281 met pembrolizumab innemen (Groep 1 in deel I en deel III - in totaal 53 personen)	Mensen die RO6874281 eenmaal per week gedurende 3 weken, daarna om de 3 weken, met pembrolizumab om de 3 weken (Groep 2 in deel I en deel III - 30 personen in totaal)
Koorts	4% (2 van 53)	3% (1 van 30)
Overreactie van het immuunsysteem (cytokine-afgiftesyndroom)	6% (3 van de 53)	0% (0 van 30)
Zwelling (ontsteking)	4% (2 van 53)	0% (0 van 30)
Reactie op de infusie (bijvoorbeeld koorts of koude rillingen binnen 24 uur na de infusie)	8% (4 van 53)	7% (2 van 30)

Er zijn geen mensen overleden aan bijwerkingen die te wijten waren aan RO6874281 of pembrolizumab. Echter, 21 van de 83 mensen (25%) stierven tijdens de studie als gevolg van:

- Kanker (15 van 83 personen - 18%)
- Gezondheidsproblemen die geen bijwerkingen waren van RO6874281 en pembrolizumab, of om onbekende redenen (6 van 83 personen - 7%)

Tijdens de studie hebben geen mensen besloten te stoppen met het innemen van het studiegeneesmiddel vanwege bijwerkingen.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens dit onderzoek had 99% van de mensen (82 van de 83 mensen) een bijwerking die niet ernstig was en waarvan men dacht dat deze te wijten was aan het gebruik van RO6874281.

De meest voorkomende bijwerkingen die gemiddeld door ten minste 1 op de 3 mensen (30%) in alle behandelingsgroepen werden gemeld, staan in de volgende tabel.

Meest voorkomende bijwerkingen gemeld in deze studie	Mensen die elke 3 weken RO6874281 met pembrolizumab innemen (Groep 1 in deel I en deel III. 53 mensen in totaal)	Mensen die gedurende 3 weken eenmaal per week RO6874281 innemen en vervolgens om de 3 weken pembrolizumab. (Groep 2 in deel I en deel III. 30 mensen in totaal)
Rillingen	40% (21 van de 53)	40% (12 van de 30)
Zich ziek voelen (misselijkheid)	38% (20 van de 53)	33% (10 van 30)
Koorts	49% (26 van de 53)	60% (18 van de 30)
Leverschade - aangetoond door hogere niveaus van iets genaamd 'ALT' in het bloed.	36% (19 van de 53)	20% (6 van de 30)
Schade aan lever, hart of nieren - aangetoond door hogere niveaus van iets dat 'AST' wordt genoemd in het bloed.	38% (20 van de 53)	30% (9 van de 30)
Laag energieniveau	28% (15 van de 53)	37% (11 van de 30)
Reactie op het infuus	47% (25 van de 53)	43% (13 van de 30)

Andere bijwerkingen

Informatie over andere bijwerkingen (niet vermeld in de bovenstaande rubrieken) kunt u vinden op de websites die aan het einde van deze samenvatting staan - zie rubriek 8.

6. Hoe heeft dit onderzoek geholpen?

De hier gepresenteerde informatie is afkomstig van één onderzoek bij 83 mensen met gevorderde of uitgezaaide huidkanker die niet met een operatie kon worden verwijderd. Dankzij deze resultaten kwamen onderzoekers meer te weten over de veiligheid van RO6874281, gegeven in combinatie met pembrolizumab, voor mensen met gevorderde huidkanker.

- RO6874281 plus pembrolizumab vertoonde een aanvaardbaar veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar was met de bekende veiligheidsprofielen van elk afzonderlijk geneesmiddel.
- RO6874281 plus pembrolizumab leverde geen extra voordeel op voor mensen die eerder CPI hadden gekregen.

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 deze studie kunnen verschillen 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 beslissingen neemt over uw behandeling.

7. Zijn er plannen voor andere studies?

Bij het schrijven van deze samenvatting zijn er geen studies meer gepland waarin de combinatie van RO6874281 en pembrolizumab wordt onderzocht.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Meer informatie over deze studie vindt u op onderstaande websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03875079>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html>

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

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/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html](https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-phase-ib-study-to-evaluate-safety-and-therapeutic-act-73518.html)
- Neem contact op met een vertegenwoordiger in uw plaatselijke Roche-kantoor

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

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

Als je vragen hebt over je eigen behandeling:

- Spreek met de arts die belast is met uw behandeling

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

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

Volledige titel van de studie en andere identificerende informatie

De volledige titel van deze studie is: "Een fase IB-studie ter evaluatie van de veiligheid en therapeutische werking van RO6874281, een immunocytokine, bestaande uit een interleukine-2-variant gericht op fibroblastactiveringsproteïne-A, in combinatie met Pembrolizumab (anti-Pd-1), bij deelnemers met eerder onbehandeld gevorderd en/of uitgezaaid melanoom".

- Het protocolnummer voor deze studie is: BP41054
- De ClinicalTrials.gov identificatiecode voor dit onderzoek is: NCT03875079
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is: 2018-003872-11