

Samenvatting van de resultaten van het klinisch onderzoek

Een studie om na te gaan hoe veilig verschillende dosissen RO7293583 zijn voor mensen met huidkanker (melanoom), hoe RO7293583 het best kan worden toegediend en hoe het lichaam het afbreekt en verwerkt.

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 aan het onderzoek hebben deelgenomen (deelnemers).

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die op het moment van schrijven (april 2023) bekend is.

De studie begon in oktober 2020 en stopte voortijdig - in juli 2022 - omdat het geneesmiddelenbedrijf (Roche) besloot voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk meer impactvolle geneesmiddelen, en niet omdat te veel deelnemers zorgwekkende bijwerkingen hadden.

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.

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?

Woordenlijst

- Melanoom = is een soort huidkanker die zich ontwikkelt in de cellen (melanocyten) die melanine produceren, het pigment dat je huid en ogen hun kleur geeft.

Dank aan de mensen die aan dit onderzoek hebben deelgenomen

De mensen die deelnamen hebben onderzoekers geholpen belangrijke vragen over melanoom en het bestudeerde geneesmiddel - RO7293583 - te beantwoorden.

Belangrijke informatie over deze studie

- Deze studie werd gedaan om te kijken naar:
 - de hoogste dosis RO7293583 die veilig kan worden gegeven, en de veiligste manier om het toe te dienen.
 - het aantal en de ernst van de bijwerkingen wanneer RO7293583 met of zonder voorbehandelingsmedicijn werd toegediend
 - hoe het lichaam RO7293583 verwerkt.
- Deze studie omvatte 20 mensen in 6 landen.
- De belangrijkste bevinding was dat RO7293583 (tot 0,4 mg), elke 3 weken in een ader toegediend, goed werd verdragen en dat de bijwerkingen beheersbaar waren met of zonder medische zorg.
- Het duurde 3 tot 5 dagen voordat de hoeveelheid RO7293583 in het bloed met de helft was afgenomen; bijna de helft van alle deelnemers maakte antilichamen tegen RO7293583 die de goede werking van RO7293583 waarschijnlijk tegenhielden.
- 8 van de 20 deelnemers die RO7293583 innamen, kregen een ernstige bijwerking.
- De studie werd stopgezet en omvatte niet zoveel deelnemers als gepland, omdat het geneesmiddelenbedrijf (Roche) besloot voorrang te geven aan de ontwikkeling van andere, mogelijk effectievere geneesmiddelen, en niet omdat te veel deelnemers zorgwekkende bijwerkingen hadden.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom is dit onderzoek gedaan?

Melanoom is een vorm van kanker die meestal in de huid ontstaat. Melanoom kan zich ook ontwikkelen in andere delen van het lichaam, zoals het oog of de binnenkant van de mond of neus, hoewel dit zelden voorkomt.

Kankers worden in stadia ingedeeld om aan te geven hoe sterk ze gegroeid zijn. Bij diagnose in een vroeg stadium (stadium 0 tot II) wordt melanoom meestal behandeld met een operatie. In latere stadia (stadia III tot IV) is het melanoom gegroeid (bekend als 'gevorderd') of uitgezaaid naar andere organen in het lichaam (bekend als 'uitgezaaid') en is het moeilijker te behandelen. De huidige behandelingen voor gevorderd en uitgezaaid melanoom dat niet door een operatie kan worden verwijderd, zijn erop gericht de symptomen te verminderen en het leven te verlengen. Deze omvatten chemotherapie, radiotherapie, gerichte therapieën voor melanomen met een specifieke verandering (mutatie) en immuuntherapieën. Deze behandelingen hebben de ziekte-uitkomst voor mensen met gevorderd of gemetastaseerd melanoom verbeterd. Ze werken echter niet bij iedereen, of ze stoppen na verloop van tijd met werken en de kanker keert terug. Ze werken niet goed voor soorten uitgezaaid melanoom die de ogen en de binnenbekleding van het lichaam (bijvoorbeeld de mond, neus en genitaliën) aantasten.

Er zijn nieuwe geneesmiddelen nodig voor gevorderde of gemetastaseerde melanomen die niet met een operatie kunnen worden verwijderd en/of niet reageren op de huidige therapie.

Wat waren de studie medicijnen?

Een experimenteel geneesmiddel genaamd RO7293583 stond centraal in deze studie.

- RO7293583 wordt een experimenteel geneesmiddel genoemd omdat de gezondheidsautoriteiten het niet hebben goedgekeurd voor de behandeling van gevorderd en/of uitgezaaid melanoom.
- RO7293583 hecht aan een eiwit genaamd TYRP1 op melanoomcellen. Het hecht ook aan kankerdodende cellen van het immuunsysteem. Dit brengt de twee soorten cellen dichter bij elkaar.
- Dit kan betekenen dat RO7293583 de immuuncellen helpt bij het vinden en vernietigen van melanoomcellen.
- Deze studie was de eerste keer dat RO7293583 aan mensen werd gegeven.

Obinutuzumab is een bestaand geneesmiddel dat wordt gegeven aan mensen met bepaalde soorten kanker, lymfomen en leukemieën genaamd - waarbij een type witte bloedcellen, "B-cellen" genaamd, kankerachtig wordt.

- Je zegt dit als 'o-bi-nu-tu-zu-mab'.
- Het is een experimenteel voorbehandelingsmedicijn in deze studie, aangezien het niet is goedgekeurd voor de behandeling van melanoom.

Tocilizumab is een bestaand geneesmiddel voor de behandeling van mensen met een bijwerking die "cytokine-afgiftesyndroom" wordt genoemd en die kan optreden kort nadat het geneesmiddel als infuus (in een ader) is toegediend.

- Je zegt dit als 'to-ci-li-zu-mab'.
- Het wordt een "reddingsmiddel" genoemd en is geen behandeling voor melanoom.
- Het is een experimenteel geneesmiddel in deze studie, aangezien het niet is goedgekeurd voor de behandeling van het cytokine-releasesyndroom door RO7293583.

Wat wilden de onderzoekers te weten komen?

- Onderzoekers deden deze studie om uit te zoeken welke dosis RO7293583 moet worden gegeven aan mensen met melanoom, wanneer deze wordt gegeven met of zonder het aan de behandeling voorafgaande geneesmiddel, obinutuzumab. En hoe het lichaam RO7293583 verwerkt (zie Paragraaf 4 "Wat waren de resultaten van de studie?").
- Zij wilden ook weten welk soort bijwerkingen de deelnemers hadden (zie punt 5 "Wat waren de bijwerkingen?").

De belangrijkste vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden waren:

1. Wat was de hoogste dosis RO7293583 die veilig kon worden gegeven, en de veiligste manier om het toe te dienen?
2. Hoeveel deelnemers hebben bijwerkingen wanneer RO7293583 met of zonder het voorbehandelingsmedicijn wordt gegeven?
3. Hoe wordt RO7293583 door het lichaam afgebroken en verwerkt?

Wat voor studie was dit?

Deze studie was een 'Fase 1' studie. Dit was de eerste studie van RO7293583 bij mensen. Een klein aantal mensen met verschillende typen melanoom die zich in het lichaam hadden verspreid, kreeg RO7293583.

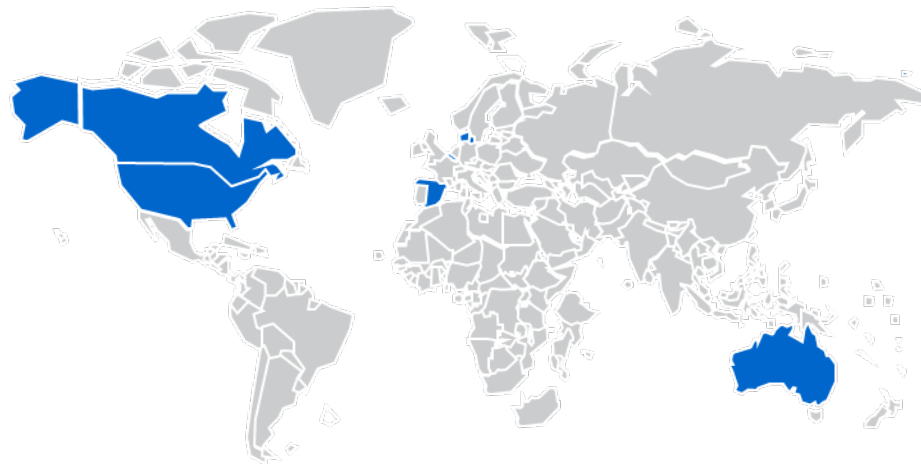
Dit was een "open label" studie. Dit betekent dat zowel de deelnemers aan de studie als de studieartsen wisten welke behandelingen werden gegeven.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

De studie startte in oktober 2020 en stopte voortijdig. Deze samenvatting presenteert de resultaten van de studie tot aan het stoppen in juli 2022.

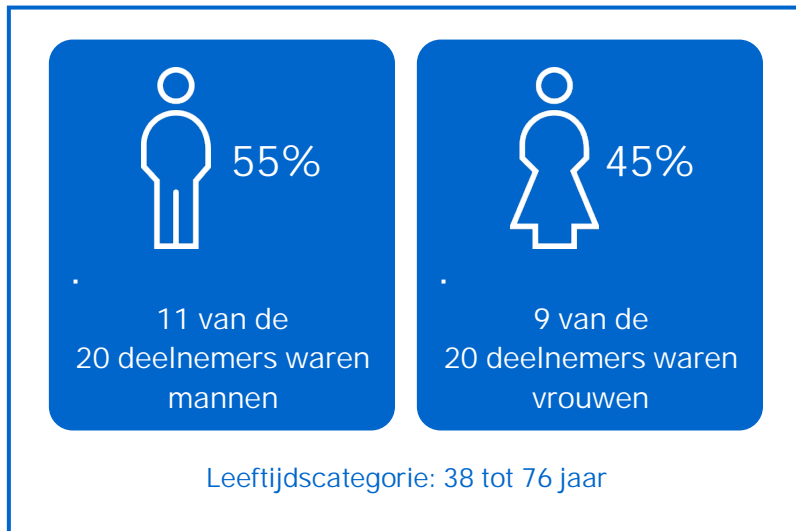
De studie vond plaats in negen studiecentra - verspreid over 6 landen in Europa, Australië en Noord-Amerika. De volgende kaart toont de landen waar deze studie plaatsvond.

- Australië
- België
- Canada
- Denemarken
- Spanje
- USA



2. Wie nam deel aan deze studie?

Aan dit onderzoek namen 20 mensen deel met een in het lichaam uitgezaaid melanoom.



Mensen moesten aan bepaalde medische criteria voldoen om aan het onderzoek deel te nemen. Dit was om ervoor te zorgen dat het studiegeneesmiddel zo veilig mogelijk aan mensen werd toegediend en dat 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..:

- Huidkanker die in het lichaam was uitgezaaid (stadium III of IV cutaan melanoom) en niet met een operatie kon worden verwijderd.
of
- Huidkanker die de binnenbekleding van het lichaam (zoals mond, keel, neus en genitaliën, bekend als "mucosaal melanoom") of het oog (bekend als "uveaal melanoom") heeft aangetast en zich in het lichaam heeft verspreid en niet met een operatie kon worden verwijderd of met een standaardtherapie kon worden behandeld.

Mensen konden niet deelnemen aan de studie als ze..:

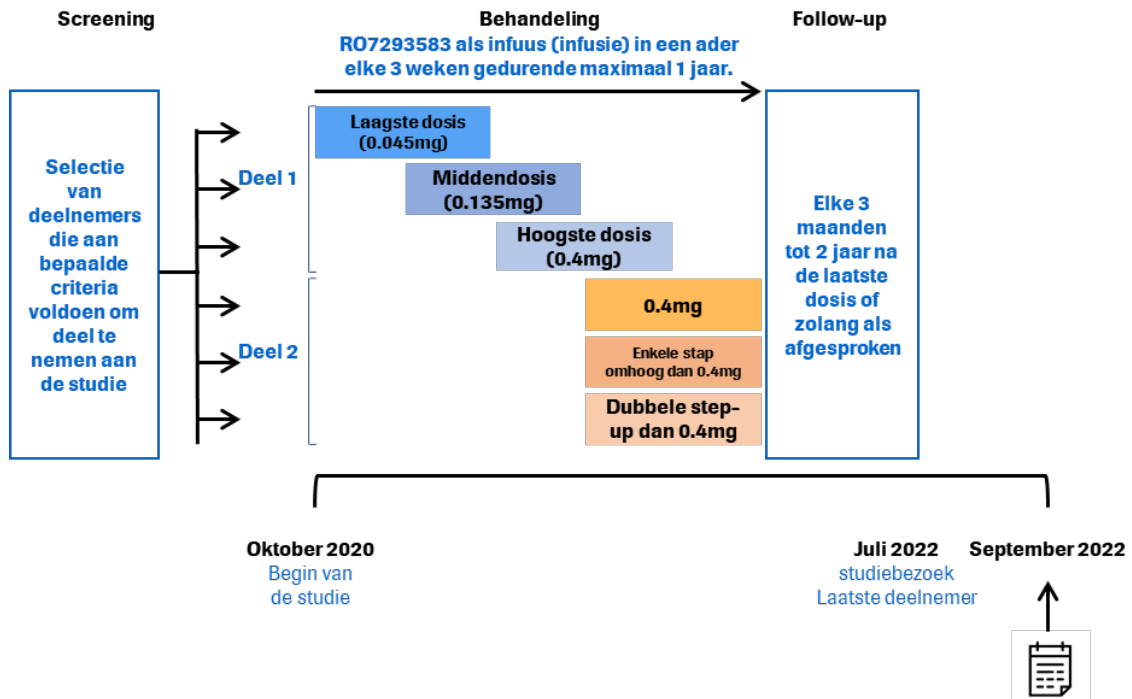
- Huidkanker die is uitgezaaid naar de hersenen of het ruggenmerg, tenzij deze is behandeld en geen symptomen veroorzaakt.
- Bepaalde medische aandoeningen zoals problemen met de huid, ogen, oren of het hart, een ander type kanker, infecties, ongecontroleerde hoge bloeddruk, zwangerschap of als zij borstvoeding geven.

3. Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

De studie bestond uit twee delen. De behandelingsgroepen in elk deel waren:

- Deel 1: RO7293583 - gegeven als infuus (langzame infusie) in een ader om de 3 weken met de volledige dosis in één keer gegeven. Vier mensen kregen een van de drie doses (0,045 mg, 0,135 mg of 0,4 mg).
- Deel 2: RO7293583 - gegeven als een infuus (langzame infusie) in een ader om de 3 weken met de dosis gegeven op een van de drie manieren:
 - Zeven deelnemers kregen 0,4 mg met de volledige dosis om de 3 weken.
 - Vijf deelnemers kregen eerst een lagere dosis, vervolgens 3 weken later 0,4 mg en vervolgens om de 3 weken (bekend als "single step-up dosering").
 - Vijf deelnemers kregen eerst een lage partiële dosis op dag 1, een hogere partiële dosis op dag 8, vervolgens een volledige dosis (0,4 mg) in één keer 2 weken later en vervolgens om de 3 weken (bekend als "double step-up dosering").
- De studie zou tot 310 deelnemers omvatten - maar slechts een klein aantal deed mee voordat de studie werd stopgezet.
- Het was de bedoeling dat sommige deelnemers RO7293583 als een injectie onder de huid zouden krijgen - de studie stopte voordat dit gebeurde.
- Onderzoekers voorspelden dat RO7293583 het beste zou werken bij een dosis van ongeveer 40 mg wanneer het als een infuus (in een ader) werd toegediend. De hoogste dosis die deelnemers kregen voordat de studie stopte was 0,4mg.

Nadat de deelnemers hun medicijnen voor deze studie hadden ingenomen, werd hen gevraagd nog twee keer terug te komen naar hun studiecentrum - om hun algemene gezondheid te controleren. Het stroomschema van de studie toont alle voor de studie geplande fasen.



Dit onderzoek is vroegtijdig gestopt, dus het symbool op de tijdlijn (📅) geeft aan wanneer de in deze samenvatting getoonde informatie is verzameld - na bijna 2 jaar (september 2022).

4. Wat waren de resultaten van de studie?

Vraag 1: Wat was de hoogste dosis RO7293583 die veilig kon worden toegediend, en de veiligste manier om dat te doen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) tijdens het onderzoek. Ernstige bijwerkingen zijn die welke een ongeplande ziekenhuisopname veroorzaken (of een langere ziekenhuisopname dan gepland) of levensbedreigend zijn, langdurige invaliditeit of verlies van leven veroorzaken. Alleen bijwerkingen waarvan artsen dachten dat ze verband hielden met het studiegeneesmiddel worden getoond.

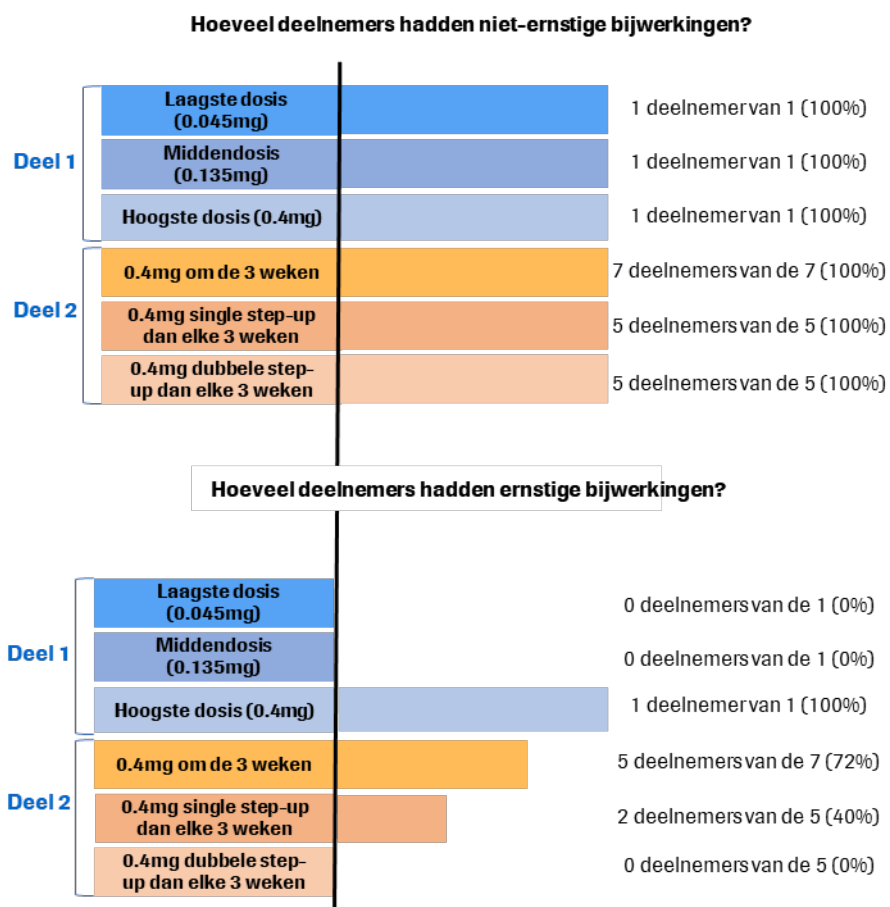
De hoogste dosis RO7293583 die werd gegeven voordat het onderzoek werd gestopt, was 0,4 mg.

Omdat de studie vroegtijdig stopte, gaven de onderzoekers de deelnemers de hoogste doses RO7293583 zoals gepland. Dit betekent dat zij er niet achter kwamen wat de hoogste maximale dosis RO7293583 was die kon worden gegeven voordat onbeheersbare of ondraaglijke bijwerkingen optraden.

Alle deelnemers aan deel 1 en 2 hadden ten minste één bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd nadat zij RO7293583 hadden gekregen.

De meeste deelnemers (1 van de 1 personen in deel 1, en 5 van de 7 personen in deel 2) die de hoogste dosis (0,4mg) volledig kregen (bij de eerste dosering) hadden ernstige bijwerkingen. Het aantal deelnemers met ernstige bijwerkingen was kleiner wanneer een lagere dosis RO7293583 werd gegeven vóór de geplande dosis van 0,4mg om de 3 weken (in deel 2).

De onderstaande afbeelding toont het percentage deelnemers in elke groep die bijwerkingen hadden. De soorten bijwerkingen worden beschreven in punt 5 ("Wat waren de bijwerkingen?").



Vraag 2: Hoeveel deelnemers hebben bijwerkingen wanneer RO7293583 met of zonder voorbehandelingsmedicijn wordt gegeven?

Sommige deelnemers zouden het voorbehandelingsmedicijn, obinutuzumab, krijgen als hun lichaam antilichamen tegen RO7293583 maakte, waardoor RO7293583 niet meer goed zou kunnen werken. Omdat het onderzoek vroegtijdig werd gestopt, kregen geen deelnemers RO7293583 met obinutuzumab als voorbehandeling.

Het aantal deelnemers die bijwerkingen hadden wanneer RO7293583 werd gegeven zonder obinutuzumab is hierboven beschreven.

Vraag 3: Hoe verwerkt het lichaam RO7293583?

- RO7293583 kon onmiddellijk na de toediening ervan in het bloed worden gedetecteerd, en de niveaus waren in 3 tot 5 dagen met de helft gedaald.
- Bijna de helft van alle deelnemers (9 van de 20) maakte antilichamen aan die RO7293583 uit het bloed verwijderden, waardoor het waarschijnlijk niet meer goed zou werken als behandeling voor melanoom.

Dit deel toont alleen de belangrijkste resultaten van deze studie. 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 zijn medische problemen (zoals zich duizelig voelen) die zich tijdens het onderzoek voordoen.

- Zij worden in deze samenvatting beschreven omdat de studiearts meent dat de bijwerkingen verband hielden met de behandelingen in het onderzoek.
- Niet alle mensen in dit onderzoek hadden alle bijwerkingen.
- De bijwerkingen kunnen mild tot zeer ernstig zijn en verschillen van persoon tot persoon.
- Het is belangrijk te weten dat de hier vermelde bijwerkingen afkomstig zijn van dit ene onderzoek. Daarom kunnen de hier getoonde bijwerkingen verschillen van die in andere studies.
- Ernstige en veel voorkomende bijwerkingen staan vermeld in de volgende rubrieken.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als "ernstig" beschouwd als deze levensbedreigend is, een verblijf (of een langer verblijf) in het ziekenhuis veroorzaakt of blijvende problemen oplevert.

Tijdens dit onderzoek kreeg 1 op de 4 deelnemers (8 van de 20 deelnemers) een bijwerking die als ernstig werd beschouwd (zie ook rubriek 4). Bij alle 8 deelnemers ging het om het 'cytokine-afgiftesyndroom' - een overreactie van het immuunsysteem op de infusie van het studiegeneesmiddel. Bij één deelnemer was een eenmalige behandeling met tocilizumab (als infuus [langzame infusie] in een ader) nodig vanwege het cytokine-afgiftesyndroom.

Van de 20 deelnemers waren er 12 aan kanker overleden tegen de tijd dat het onderzoek werd stopgezet. Geen van de deelnemers stierf aan bijwerkingen die mogelijk verband hielden met een van de studiemedicijnen.

Tijdens de studie besloot geen van de deelnemers te stoppen met het innemen van hun medicijnen vanwege bijwerkingen.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens dit onderzoek hadden alle 20 deelnemers een bijwerking die niet als ernstig werd beschouwd.

De meest voorkomende bijwerkingen staan in de volgende tabel - deze bijwerkingen troffen minstens 1 op de 5 deelnemers (20%) in alle behandelingsgroepen. Sommige deelnemers hadden meer dan één bijwerking - dit betekent dat zij in meer dan één rij in de tabel zijn opgenomen.

Meest voorkomende bijwerkingen gemeld in deze studie	Deelnemers die RO7293583 innemen (20 deelnemers in totaal)
Overreactie van het immuunsysteem op de infusie van het studiegeneesmiddel (cytokine release syndrome)	60% (12 van de 20)
Uitslag	35% (7 van de 20)
Extreme vermoeidheid (fatigue)	25% (5 van de 20)
Koorts	20% (4 van de 20)
Jeuk	20% (4 van de 20)
Uitslag met vlakke en verhoogde gebieden	20% (4 van de 20)

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 20 deelnemers met verschillende soorten huidkanker (melanoom) die zich in het lichaam hebben uitgezaaid. Deze resultaten hebben onderzoekers geholpen meer te weten te komen over melanoom en RO7293583.

- RO7293583 (tot 0,4 mg), om de 3 weken toegediend als infuus (in een ader), werd goed verdragen en de bijwerkingen waren beheersbaar.
- Het duurde 3 tot 5 dagen voordat de niveaus van RO7293583 in het bloed met de helft waren gedaald en bijna de helft van alle deelnemers maakte antilichamen aan die RO7293583 uit het bloed verwijderden.
- 8 van de 20 deelnemers die RO7293583 zonder voorbehandelingsmedicijn innamen, hadden een ernstige bijwerking van cytokine-afgiftesyndroom - slechts één van deze deelnemers moest worden behandeld met tocilizumab.

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 momenteel geen verdere studies gepland waarin RO7293583 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/NCT04551352>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000793-18/results>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-of-ro7293583-in-participants-with-unresectable--00455.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-study-of-ro7293583-in-participants-with-unresectable--00455.html](https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/skin-cancer/a-study-of-ro7293583-in-participants-with-unresectable--00455.html)
- Neem contact op met een vertegenwoordiger van 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 verantwoordelijk is voor 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 open-label, multicenter, fase 1 studie ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van RO7293583, een TYRP1-gerichte CD3 T-cel engager, bij deelnemers met metastatisch melanoom".

- Het protocolnummer voor deze studie is: BP42169.
- De ClinicalTrials.gov identificatiecode voor dit onderzoek is: NCT04551352.
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is: 2020-000793-18.