

Resultaten van medisch-wetenschappelijk onderzoek – Samenvatting voor leken

Een onderzoek naar de werkzaamheid van idasanutlin plus cytarabine versus cytarabine bij mensen met gerecidiveerde of refractaire acute myeloïde leukemie (het MIRROS-onderzoek)

Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van onderzoek.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een medisch-wetenschappelijk onderzoek (in dit document een 'onderzoek' genoemd), bestemd voor:

- leden van het publiek en
- mensen die aan het onderzoek hebben meegedaan.

Deze samenvatting is gebaseerd op gegevens die bekend waren op het moment van schrijven.

Het onderzoek begon in december 2015 en werd in april 2020 afgesloten. In deze samenvatting vindt u de volledige resultaten die zijn verzameld en geanalyseerd in november 2020.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een medicijn. Er zijn zeer veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te ontdekken wat we moeten weten. De resultaten uit dit onderzoek kunnen verschillen van resultaten uit andere onderzoeken naar hetzelfde medicijn.

Dit betekent dat u geen beslissingen kunt nemen op basis van deze ene samenvatting – praat 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 is er gebeurd tijdens het onderzoek?
4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft dit onderzoek bijgedragen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek?
7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Verklarende woordenlijst

- AML = Acute myeloïde leukemie, een vorm van bloedkanker

We willen iedereen bedanken die aan dit onderzoek heeft meegedaan

De mensen die meededen hebben onderzoekers geholpen met het antwoord op belangrijke vragen over acute myeloïde leukemie (AML) en de onderzochte medicijnen – idasanutlin en cytarabine.

Belangrijke informatie over dit onderzoek

- Dit onderzoek is opgezet om een nieuwe behandeling te vinden voor mensen met AML.
- In dit onderzoek kregen mensen ofwel de experimentele combinatie die werd onderzocht (idasanutlin plus cytarabine), ofwel cytarabine plus een placebo. Er werd op basis van toeval bepaald welke behandeling iemand zou krijgen.
- Aan dit onderzoek deden 447 mensen uit 19 landen mee.
- De belangrijkste bevinding was dat de behandeling met idasanutlin plus cytarabine niet beter was voor mensen met AML dan de behandeling met cytarabine plus een placebo.
- Iets meer mensen die idasanutlin plus cytarabine kregen, hadden ernstige bijwerkingen, in vergelijking met mensen die cytarabine plus een placebo kregen.

1. Algemene informatie over dit onderzoek

Waarom is dit onderzoek gedaan?

Dit onderzoek is gedaan bij mensen met acute myeloïde leukemie (AML).

Leukemie is een vorm van bloedkanker en 'myeloïde' leukemie treft een bepaald type witte bloedcellen die 'myeloïde cellen' worden genoemd. Deze cellen hebben een belangrijke rol bij het bestrijden van infecties, maar helpen ook bij het ontstaan en herstel van weefsel. Acute myeloïde leukemie is een agressieve kanker van de myeloïde cellen.

Veel mensen met AML worden eerst behandeld met intensieve chemotherapie (die wordt ook wel 'inductie' genoemd). Deze behandeling is bij de meeste mensen op de korte termijn effectief, maar AML komt vaak terug (dit wordt dan 'gerecidiveerde' AML genoemd). Mensen bij wie geen verbetering optreedt na behandeling met chemotherapie worden 'refractair' genoemd.

Er is geen standaardbehandeling voor mensen met gerecidiveerde of refractaire AML. Cytarabine is een medicijn dat vaak wordt gebruikt als onderdeel van een intensieve chemotherapiebehandeling en in veel medisch-wetenschappelijke onderzoeken wordt het getest in combinatie met andere medicijnen. Dit onderzoek keek of een medicijn dat idasanutlin wordt genoemd in combinatie met cytarabine de resultaten voor mensen met gerecidiveerde of refractaire AML verbeterde.

Wat waren de onderzoeksmedicijnen?

Dit onderzoek keek naar 2 medicijnen:

- **Cytarabine** – een bestaand medicijn;
- **Idasanutlin** – het medicijn dat werd onderzocht.

‘Cytarabine’ is een bestaand medicijn voor mensen met AML.

- Je spreekt het uit als ‘sie-taa-raa-BIE-ne’.
- Cytarabine werkt doordat het de replicatie (een proces waarin DNA verdubbeld wordt) van genetisch materiaal in cellen stopt. Door duplicatie (een verdubbeling) van genetisch materiaal te voorkomen stopt het de duplicatie van kankercellen en verdere groei en helpt het de verspreiding van kankercellen in het lichaam tegen te gaan

‘Idasanutlin’ is het medicijn dat werd onderzocht – het werkt anders dan cytarabine

- Je spreekt het uit als ‘ie-daa-saa-NUT-lin’.
- Idasanutlin werkt doordat het de signalen inschakelt die kankercellen laat sterven
- Dit kan betekenen dat het zou kunnen helpen bij de behandeling van mensen met AML

Idasanutlin plus cytarabine werd vergeleken met cytarabine plus een ‘placebo’.

- Dit spreek je uit als ‘plaa-see-boo’.
- De placebo zag eruit als idasanutlin, maar bevatte geen echt medicijn. Dit betekent dat een placebo geen effect als medicijn heeft.
- Onderzoekers vergeleken idasanutlin plus cytarabine met cytarabine plus een placebo zodat ze konden laten zien welke voordelen of bijwerkingen er precies door idasanutlin worden veroorzaakt

Wat wilden onderzoekers te weten komen?

- Onderzoekers hebben dit onderzoek uitgevoerd om idasanutlin plus cytarabine te vergelijken met idasanutlin plus een placebo om te zien hoe goed idasanutlin plus cytarabine werkte (zie rubriek 4 “Wat waren de resultaten van het onderzoek?”).
- Ze wilden ook weten hoe veilig het medicijn was – dat deden ze door na te gaan hoeveel mensen bijwerkingen hadden en hoe ernstig die waren als ze het medicijn gebruikten tijdens dit onderzoek (zie rubriek 5 “Wat waren de bijwerkingen?”).

De belangrijkste vraag die onderzoekers wilden beantwoorden:

1. Leefden mensen die behandeld werden met idasanutlin plus cytarabine langer dan mensen die behandeld werden met cytarabine plus een placebo?

Andere vragen die onderzoekers wilden beantwoorden:

2. Hoeveel mensen reageerden op de behandelingen?
3. Wat waren de bijwerkingen van de behandelingen?

Wat voor soort onderzoek was dit?

Dit onderzoek was een ‘fase 3’-onderzoek. In dit onderzoek kreeg een groot aantal mensen met AML idasanutlin plus cytarabine, of cytarabine plus een placebo. Dit werd gedaan om te weten te komen wat de bijwerkingen van idasanutlin plus cytarabine zijn en of idasanutlin plus cytarabine werkt om mensen met AML langer te laten leven. Daarna zou kunnen worden besloten of de behandeling goedgekeurd kon worden, zodat artsen die aan mensen kunnen geven.

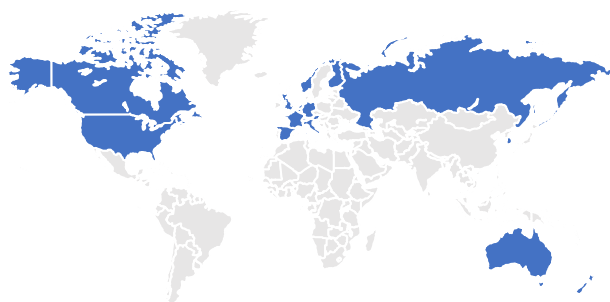
Het onderzoek was ‘gerandomiseerd’. Dit betekent dat op basis van toeval werd bepaald welke medicijnen de mensen in het onderzoek kregen. Door willekeurig te kiezen welk medicijn mensen krijgen is het waarschijnlijker dat de soorten mensen in beide groepen (bijv. met betrekking tot leeftijd, geslacht) vergelijkbaar zijn. Los van de precieze medicijnen die onderzocht werden in elke groep, waren alle andere zorgaspecten hetzelfde in beide groepen.

Het onderzoek was ‘dubbelblind’. ‘Blinding’ van een onderzoek wordt gedaan zodat eventuele effecten van het medicijn die worden waargenomen, niet het gevolg zijn van wat mensen verwachten dat er gebeurt – als ze hadden geweten welk medicijn ze kregen. Dit houdt in dat niemand die bij het onderzoek betrokken was (zowel artsen als mensen die meededen), wist welke behandeling elke persoon kreeg. Als artsen zich zorgen maakten over bijwerkingen, konden er wel achter komen in welke groep iemand zat.

Wanneer en waar vond het onderzoek plaats?

Het onderzoek begon in december 2015 en werd in april 2020 afgesloten. In deze samenvatting staan de volledige resultaten die zijn verzameld en geanalyseerd in november 2020.

Het onderzoek vond plaats in 79 onderzoekslocaties in 19 landen. Op deze kaart ziet u de landen waar het onderzoek plaatsvond.



Australië
Oostenrijk
België
Canada
Finland

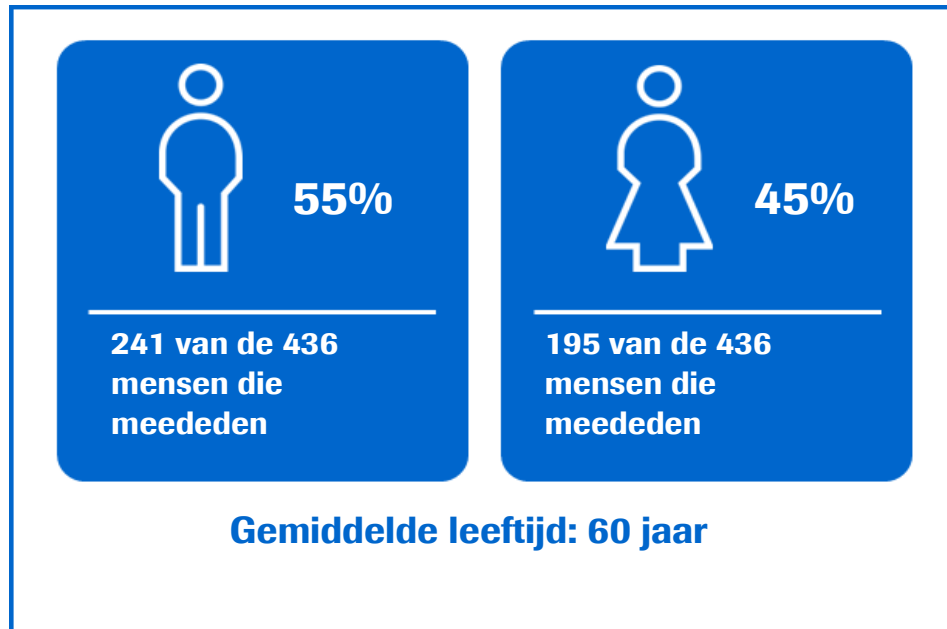
Frankrijk
Duitsland
Israël
Italië
Zuid-Korea

Nederland
Noorwegen
**Nieuw-
Zeeland**
Panama
Rusland

Spanje
Zwitserland
Verenigd Koninkrijk
Verenigde Staten

2. Wie deden er mee aan dit onderzoek?

Aan dit onderzoek deden 447 mensen met AML mee, in deze samenvatting zijn de resultaten opgenomen van 436 mensen. De gemiddelde leeftijd van de mensen die meededen was 60 jaar. 241 van de 436 mensen (55,3%) waren man en 195 van 436 mensen (44,7%) waren vrouw.



Mensen konden aan het onderzoek meedoen als:

- Bij hen de diagnose AML was gesteld
- Ze maximaal 2 eerdere behandelingen hadden gekregen die niet werkten (refractair) of die een tijdje werkten totdat de kanker weer terugkwam (gerecidiveerd)

Mensen konden niet meedoen aan het onderzoek als:

- Hun AML zich had ontwikkeld uit een eerdere bloedziekte die was verergerd tot AML
- Hun AML zich had ontwikkeld nadat ze chemotherapie hadden gekregen voor de behandeling van een andere vorm van kanker

Er werden ook genetische tests gedaan om te kijken naar mogelijke veranderingen in genetisch materiaal (dit wordt een mutatie genoemd). Artsen in dit onderzoek keken naar een mutatie in een gen dat *TP53* wordt genoemd. Dit gen geeft instructies voor het maken van een eiwit dat 'tumoreiwit 53' wordt genoemd. Dit eiwit helpt bij het reguleren van de celgroei en is belangrijk om cellen te verhinderen ongecontroleerd te groeien. Hoewel het onderzoek mensen met deze mutatie niet uitsloot, werd er bij bepaalde analyses in deze samenvatting alleen gekeken naar mensen die de mutatie (wildtype genoemd) niet hadden.

3. Wat is er gebeurd tijdens het onderzoek?

Tijdens dit onderzoek kregen mensen op basis van toeval één van twee behandelingen toegewezen. De behandelingen werden willekeurig (door een computer) geselecteerd. De behandelingen in dit onderzoek werden gegeven in kuren. Elke kuur duurde 28 dagen. De behandelgroepen waren:

- **Idasanutlin plus cytarabine** – idasanutlin gegeven als tablet die tweemaal daags via de mond wordt ingenomen in de eerste 5 dagen van elke kuur, en cytarabine gegeven als infuus in een ader eenmaal daags in de eerste 5 dagen van elke kuur
- **Cytarabine plus een placebo** – placebo gegeven als tablet die tweemaal daags via de mond wordt ingenomen in de eerste 5 dagen van elke kuur, en cytarabine gegeven als infuus in een ader eenmaal daags in de eerste 5 dagen van elke kuur

Nadat mensen de eerste behandelkuur hadden afgerond, werden ze gecontroleerd op veranderingen in hun AML. Mensen die gereageerd hadden op de behandeling kregen maximaal nog eens 2 behandelkuren.

4. Wat waren de resultaten van het onderzoek?

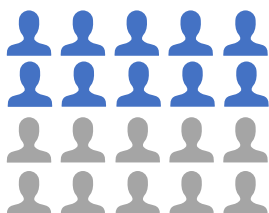
Vraag 1: leefden mensen die behandeld werden met idasanutlin plus cytarabine langer dan mensen die behandeld werden met cytarabine plus een placebo?

Onderzoekers keken naar hoelang mensen met *TP53*-wildtype leefden wanneer ze behandeld werden met idasanutlin plus cytarabine in vergelijking met cytarabine plus een placebo. Uit de analyse bleek dat idasanutlin plus cytarabine niet beter was in het behandelen van mensen met AML dan cytarabine plus een placebo, en de lengte van overleving was vergelijkbaar voor beide groepen. De helft van de mensen die idasanutlin plus cytarabine kregen, leefde nog na 8,3 maanden. Van de mensen die behandeld werden met cytarabine plus een placebo, leefde de helft nog na 9,1 maanden.

De helft van de mensen die **idasanutlin plus cytarabine** kregen, leefde nog na

8,3

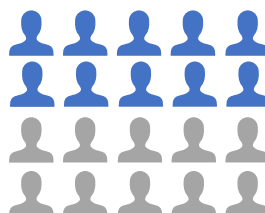
maanden



De helft van de mensen die **cytarabine plus een placebo** kregen, leefde nog na

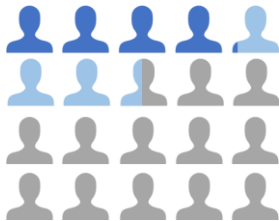
9,1

maanden



Vraag 2: Hoeveel mensen reageerden op de behandelingen?

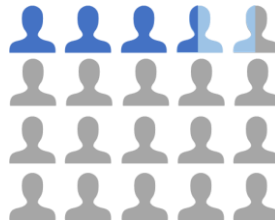
Een ander gegeven dat onderzoekers verzamelden, was hoeveel mensen reageerden op de behandeling. In totaal hadden 47 van de 232 mensen (20,3%) die behandeld werden met idasanutlin plus cytarabine een 'volledige respons' aan het eind van de behandeling. Dit betekent dat er geen enkel teken meer van AML in hun bloed te vinden was. Ter vergelijking: 21 van de 123 proefpersonen (17,1%) die cytarabine plus een placebo kregen, hadden een volledige respons.



20,3% van de mensen die **idasanutlin plus cytarabine** kregen, had een 'volledige respons'

Het algehele responspercentage was

38,8% bij mensen die **idasanutlin plus cytarabine** kregen



17,1% van de mensen die **cytarabine plus een placebo** kregen, had een 'volledige respons'

Het algehele responspercentage was

22,0% bij mensen die **cytarabine plus een placebo** kregen

Het algehele responspercentage, waarin mensen waren opgenomen die maar een kleine verbetering in hun AML hadden en mensen met een volledige respons, was 90 van de 232 (38,8%) voor de mensen die met idasanutlin plus cytarabine werden behandeld en 27 van de 123 (22,0%) voor de mensen die met cytarabine plus een placebo behandeld werden.

In deze rubriek staan alleen de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Informatie over alle andere resultaten staat op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden genoemd (zie rubriek 8).

5. Wat waren de bijwerkingen?

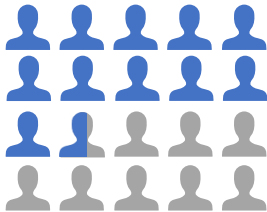
Bijwerkingen zijn medische problemen (zoals duizeligheid) die tijdens het onderzoek optreden.

- Niet alle mensen in dit onderzoek hadden alle bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen licht tot zeer ernstig zijn en van persoon tot persoon verschillen.
- Het is belangrijk te weten dat de bijwerkingen die hier vermeld staan uit dit ene onderzoek komen. Daarom zijn de bijwerkingen die hier worden vermeld misschien anders dan die in andere onderzoeken zijn gezien.
- In de volgende rubrieken staan de ernstige en dikwijls voorkomende bijwerkingen.

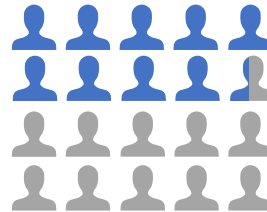
Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt beschouwd als 'ernstig' als de bijwerking levensbedreigend is, behandeling in het ziekenhuis nodig is, blijvende problemen veroorzaakt of als de arts vindt dat die medisch van belang is. De veiligheidsanalyse is uitgevoerd op alle mensen die meededen aan het onderzoek (zowel mensen die *TP53*-wildtype zijn als die de *TP53*-mutatie hadden)

Tijdens dit onderzoek kreeg een aantal mensen ernstige bijwerkingen:



58,5% van de mensen die **idasanutlin plus cytarabine** kregen, had ten minste één ernstige bijwerking



46,6% van de mensen die **cytarabine plus een placebo** kregen, had ten minste één ernstige bijwerking

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die zijn opgetreden bij meer dan 5% van de mensen in beide groepen staan in de tabel hieronder:

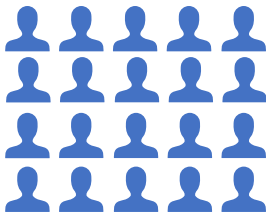
Ernstige bijwerkingen die in dit onderzoek gemeld zijn	Mensen die idasanutlin plus cytarabine kregen (in totaal 292 mensen)	Mensen die cytarabine plus een placebo kregen (in totaal 149 mensen)
Sepsis (bloedvergiftiging)	11,6% (34 van de 292)	5,4% (8 van de 149)
Koorts met een laag aantal neutrofielen (een bepaald soort bloedcellen die infecties bestrijden)	9,6% (28 van de 292)	8,7% (13 van de 149)
Longontsteking	7,2% (21 van de 292)	8,7% (13 van de 149)
Septische shock	3,8% (11 van de 292)	5,4% (8 van de 149)

Tijdens het onderzoek besloten enkele mensen om met hun medicijnen te stoppen vanwege bijwerkingen:

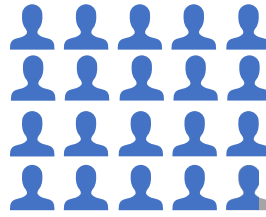
- In de groep met idasanutlin plus cytarabine stopten 12 van de 292 mensen (4,1%) met een of beide behandelingen.
- In de groep met cytarabine plus een placebo stopten 2 van de 149 mensen (1,3%) met een of beide behandelingen.

Vaakst voorkomende bijwerkingen

Tijdens dit onderzoek kreeg een aantal mensen vaak voorkomende bijwerkingen:



100% van de mensen die **idasanutlin plus cytarabine** kregen, had ten minste één bijwerking



100% van de mensen die **cytarabine plus een placebo** kregen, had ten minste één bijwerking

De vaakst voorkomende bijwerkingen waren maag-darmtoxiciteiten. Hieronder vallen bijvoorbeeld misselijkheid, overgeven en buikpijn.

- 96,2% van de mensen die zijn behandeld met idasanutlin plus cytarabine, kregen maag-darmtoxiciteiten.
- 85,9% van de mensen die zijn behandeld met cytarabine plus een placebo, kregen maag-darmtoxiciteiten.

Bijwerkingen kunnen ook worden ingedeeld naar ernst. Ernstigere bijwerkingen hebben hierbij een hogere graad (5 is het hoogst).

- 94,9% van de mensen die zijn behandeld met idasanutlin plus cytarabine, kregen ten minste één bijwerking van graad 3-5.
96,0% van de mensen die zijn behandeld met cytarabine plus een placebo, kregen ten minste één bijwerking van graad 3-5.

De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3-5 staan in de tabel hieronder.

Vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3-5	Mensen die idasanutlin plus cytarabine kregen (in totaal 292 mensen)	Mensen die cytarabine plus een placebo kregen (in totaal 149 mensen)
Koorts met een laag aantal neutrofielen (een bepaald soort bloedcellen die infecties bestrijden)	53,1% (155 van de 292)	49,7% (74 van de 149)
Laag aantal bloedplaatjes	41,1% (120 van de 292)	47,7% (71 van de 149)
Laag aantal rode bloedcellen	23,3% (68 van de 292)	28,9% (43 van de 149)

Andere bijwerkingen

U vindt informatie over andere bijwerkingen (die niet in de rubrieken hierboven staan) op de websites die aan het einde van deze samenvatting zijn vermeld – zie rubriek 8.

6. Hoe heeft dit onderzoek bijgedragen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek?

De hier gepresenteerde gegevens zijn afkomstig uit één enkel onderzoek onder 447 mensen met gerecidiveerde of refractaire AML. Deze resultaten hielpen onderzoekers om meer te weten te komen over idasanutlin en cytarabine wanneer die medicijnen gebruikt werden voor de behandeling van gerecidiveerde of refractaire AML.

Geen enkel onderzoek kan ons alles vertellen over de risico's en voordelen van een medicijn. Er zijn zeer veel mensen in veel onderzoeken nodig om alles te ontdekken wat we moeten weten. De resultaten uit dit onderzoek kunnen verschillen van resultaten uit andere onderzoeken naar hetzelfde medicijn.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen kunt nemen op basis van deze ene samenvatting – praat altijd met uw arts voordat u beslissingen neemt over uw behandeling.**

7. Zijn er plannen voor andere onderzoeken?

Op het moment dat deze samenvatting werd geschreven, waren er geen andere onderzoeken gepland waarin gekeken werd naar idasanutlin plus cytarabine bij volwassenen.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de websites hieronder:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02545283>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003065-15/AT>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>

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

Heeft u na het lezen van deze samenvatting nog vragen?

- Ga naar het ForPatients-platform en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-of-idasanutlin-with-cytarabine-versus-cytarabine-plus-pl.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger van uw lokale Roche-vestiging.

Heeft u aan dit onderzoek meegedaan en heeft u nog vragen over de resultaten?

- Praat dan met de onderzoeker of het onderzoekspersoneel op de onderzoekslocatie.

Heeft u vragen over uw eigen behandeling?

- Praat dan met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

Wie heeft dit onderzoek georganiseerd en betaald?

Dit onderzoek is georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd, met hoofdkantoor in Basel, Zwitserland.

Volledige titel van het onderzoek en andere identificerende gegevens

De volledige titel van dit onderzoek is: EEN DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD, FASE III-ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA NAAR IDASANUTLIN, EEN MDM2-ANTAGONIST, MET CYTARABINE VERSUS CYTARABINE PLUS EEN PLACEBO BIJ PROEFPERSONEN MET RECIDIVERENDE OF REFRACTAIRE ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE (AML).

Het onderzoek staat bekend als 'MIRROS'.

- Het protocolnummer voor dit onderzoek is: WO29519.
- De ClinicalTrials.gov-identificatie voor dit onderzoek is: NCT02545283
- Het EudraCT-nummer voor dit onderzoek is: 2014-003065-15.