

## Samenvatting van de resultaten van

### Een studie om de doeltreffendheid van idasanutlin plus cytarabine te beoordelen in vergelijking met cytarabine bij mensen met recidiverende of refractaire acute myeloïde leukemie (de MIRROS-studie)

De volledige titel van de studie vindt u aan het einde van de samenvatting.

#### Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinische studie (in dit document 'studie' genoemd) – geschreven voor:

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

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

De studie begon in december 2015 en stopte in april 2020. Deze samenvatting bevat de volledige resultaten die zijn verzameld en die zijn geanalyseerd in november 2020.

#### Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie nam deel aan deze studie?
3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

Geen enkele studie kan ons alles over de risico's en voordelen van een geneesmiddel vertellen. Er zijn veel personen in veel studies nodig om alle benodigde informatie te achterhalen. De resultaten uit deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

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

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 vind ik meer informatie?

#### **Verklarende woordenlijst**

- AML = Acute myeloïde leukemie, een soort bloedkanker

### **Hartelijk dank aan al wie heeft deelgenomen aan deze studie**

De deelnemers aan deze studie hebben onderzoekers geholpen om belangrijke vragen te beantwoorden over acute myeloïde leukemie (AML) en de onderzochte geneesmiddelen idasanutlin en cytarabine.

### **Belangrijke informatie over deze studie**

- Deze studie is uitgevoerd om een nieuwe behandeling te vinden voor mensen met AML.
- In deze studie kregen mensen ofwel de experimentele combinatie die onderzocht werd (idasanutlin plus cytarabine) of cytarabine plus een placebo; wie welke behandeling zou krijgen werd willekeurig beslist.
- Aan deze studie deden 447 mensen in 19 landen mee.
- De belangrijkste bevinding was dat idasanutlin plus cytarabine geen betere behandeling was voor mensen met AML dan cytarabine plus een placebo.
- Iets meer mensen die idasanutlin plus cytarabine namen kregen ernstige bijwerkingen in vergelijking met mensen die cytarabine plus een placebo namen.

# 1. Algemene informatie over deze studie

## Waarom is deze studie uitgevoerd?

Deze studie is uitgevoerd met patiënten met acute myeloïde leukemie (AML).

Leukemie is een soort bloedkanker, en 'myeloïde' leukemie tast een bepaald type witte bloedcellen aan, de 'myeloïde cellen' genaamd. Deze cellen spelen een belangrijke rol bij de bestrijding van infecties, maar helpen ook met de ontwikkeling en het herstel van weefsel. Acute myeloïde leukemie is een agressieve kanker van de myeloïde cellen.

Veel mensen met AML worden eerst behandeld met intensieve chemotherapie (ook bekend als 'inductie'). Deze behandeling is bij de meeste mensen doeltreffend op de korte termijn, maar AML komt vaak terug (bekend als 'recidiverende' AML). Bij mensen die geen verbetering vertonen met inductiechemotherapie, spreken we van 'refractaire' AML.

Er is geen standaardbehandeling voor mensen met recidiverende of refractaire AML. Cytarabine is een geneesmiddel dat meestal wordt gebruikt als onderdeel van intensieve behandeling met chemotherapie. Het wordt in veel klinische studies onderzocht in combinatie met andere geneesmiddelen. In deze studie werd een ander geneesmiddel, idasanutlin genaamd, onderzocht in combinatie met cytarabine. Er werd gekeken of deze combinatie hielp om de resultaten te verbeteren voor mensen met recidiverende of refractaire AML.

## Wat waren de studiegeneesmiddelen?

In deze studie werden 2 geneesmiddelen onderzocht:

- **Cytarabine** – het bestaande geneesmiddel;
- **Idasanutlin** – het onderzochte geneesmiddel.

'Cytarabine' is een bestaand geneesmiddel dat aan mensen met AML wordt gegeven.

- U spreekt dit zo uit: "sie-TA-ra-bie-ne".
- Cytarabine werkt door de duplicatie of verdubbeling van genetisch materiaal in cellen te verhinderen. Door de duplicatie van genetisch materiaal te voorkomen, stopt het de duplicatie en verdere groei van kankercellen en helpt verspreiding van kankercellen in het lichaam te voorkomen.

'Idasanutlin' is het geneesmiddel dat in deze studie werd onderzocht; het werkt op een andere manier dan cytarabine.

- Je spreekt dit uit als 'ie-da-sa-NUT-lin'.
- Idasanutlin activeert signalen die kankercellen doen afsterven.
- Dit betekent dat het mogelijk helpt bij de behandeling van AML.

In deze studie werden de resultaten van idasanutlin plus cytarabine vergeleken met die van cytarabine plus een 'placebo'.

- U spreekt dit zo uit: 'pla-see-bo'.
- De placebo zag er hetzelfde uit als idasanutlin, maar bevatte geen echt geneesmiddel. Dit betekent dat het niet het effect van een geneesmiddel had op het lichaam.

- Onderzoekers vergeleken idasanutlin plus cytarabine met cytarabine plus een placebo, om te kunnen aantonen welke voordelen of bijwerkingen idasanutlin werkelijk veroorzaakt.

### **Wat wilden de onderzoekers achterhalen?**

---

- De onderzoekers hebben deze studie uitgevoerd om idasanutlin plus cytarabine te vergelijken met cytarabine plus een placebo, om na te gaan hoe goed idasanutlin plus cytarabine werkt (zie paragraaf 4 “Wat waren de resultaten van de studie?”).
- Ze wilden ook uitzoeken hoe veilig het geneesmiddel is. Hiervoor hebben ze gekeken hoeveel mensen bij elk van beide combinaties bijwerkingen kregen en hoe ernstig deze waren (zie paragraaf 5 “Wat waren de bijwerkingen?”).

### **De hoofdvraag die de onderzoekers wilden beantwoorden was:**

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

### **Andere vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden waren:**

2. Hoeveel mensen vertoonden een respons op de behandeling?
3. Wat waren de bijwerkingen van de behandelingen?

### **Wat voor soort studie was dit?**

---

Deze studie was een ‘fase 3-studie’. In deze studie namen een groot aantal mensen met AML ofwel idasanutlin plus cytarabine, ofwel cytarabine plus een placebo; dit was om meer te weten te komen over de bijwerkingen van idasanutlin plus cytarabine en om te achterhalen of idasanutlin plus cytarabine het leven van mensen met AML kon verlengen. Er kon dan worden beslist of de behandeling kon worden goedgekeurd om door artsen te worden gegeven aan mensen.

De studie was ‘gerandomiseerd’. Dat betekent dat er willekeurig werd beslist wie van de deelnemers welk van de geneesmiddelen zou krijgen. Door willekeurig te kiezen welk geneesmiddel mensen nemen is de kans groter dat beide groepen een vergelijkbare mix van soorten mensen bevatten (bijvoorbeeld qua leeftijd, geslacht). Afgezien van de geneesmiddelen, waren alle andere zorgaspecten hetzelfde voor beide groepen.

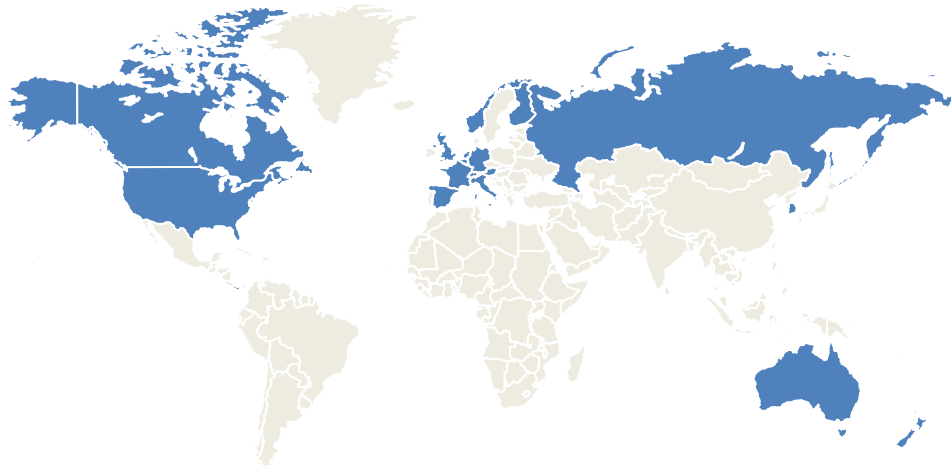
De studie was ‘dubbelblind’. Een studie wordt ‘geblindeerd’ om te garanderen dat de effecten van het geneesmiddel niet ontstaan door de verwachtingen die sommige mensen zouden hebben als zij zouden weten welk geneesmiddel ze krijgen. Dit betekent dat niemand die bij de studie betrokken was (dus noch de artsen, noch de deelnemers) wist welke behandelingen een individueel persoon kreeg. Maar artsen konden wel te weten komen in welke groep een persoon zat, als ze zich zorgen maakten over bijwerkingen.

### **Wanneer en waar vond de studie plaats?**

---

De studie begon in december 2015 en stopte in april 2020. Deze samenvatting bevat de volledige resultaten die zijn geanalyseerd in november 2020.

De studie vond plaats in 79 studiecentra in 19 landen. Op de volgende kaart zijn de landen te zien waar deze studie plaatsvond.



**Australië**  
**Oostenrijk**  
**België**  
**Canada**  
**Finland**

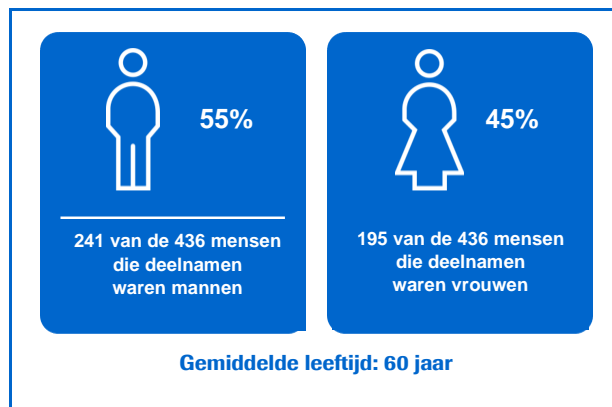
**Frankrijk**  
**Duitsland**  
**Israël**  
**Italië**  
**Zuid-Korea (de  
Republiek Korea)**

**Nederland**  
**Noorwegen**  
**Nieuw-Zeeland**  
**Panama**  
**Rusland**

**Spanje**  
**Zwitserland**  
**Verenigd Koninkrijk**  
**Verenigde Staten van  
Amerika**

## 2. Wie nam deel aan deze studie?

Aan deze studie namen 447 mensen met AML deel en deze samenvatting bevat de volledige resultaten voor 436 mensen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 60 jaar. 241 van de 436 (55,3%) waren mannen en 195 van de 436 (44,7%) waren vrouwen.



Mensen konden aan de studie deelnemen als:

- ze de diagnose AML hadden gekregen;
- ze maximaal 2 eerdere behandelingen hadden ontvangen die ofwel niet werkten (refractair) of die een tijdje hebben gewerkt, maar waarna de kanker sindsdien is terugkomen (gereciveerd)

Mensen konden niet aan de studie deelnemen als:

- hun AML zich ontwikkeld had uit een eerder vastgestelde bloedziekte die tot AML is verergerd;
- hun AML zich ontwikkeld had nadat ze chemotherapie hadden gekregen ter behandeling van een andere kanker.

Ook werden genetische testen uitgevoerd om te kijken of er sprake was van veranderingen in het genetisch materiaal (dit noemen we dan een mutatie). Artsen in deze studie waren op zoek naar een mutatie in een gen genaamd *TP53*. Dit gen bevat instructies voor de aanmaak van een eiwit dat we 'tumor-eiwit 53' noemen. Dit eiwit helpt de celgroei te reguleren en speelt een belangrijke rol bij het stoppen van woekergroei van cellen. Hoewel de studie mensen met deze mutatie niet uitsloot, werd in sommige analyses in deze samenvatting alleen gekeken naar mensen die de mutatie niet hebben (ook wild-type genoemd).

### 3. Wat gebeurde er tijdens de studie?

Tijdens de studie werden mensen willekeurig onderverdeeld bij een van de twee behandelingen. De behandelingen werden willekeurig aan een deelnemer toegewezen door een computer.

De behandelingen in deze studie werden gegeven in cycli, waarbij elke cyclus 28 dagen duurde. De twee behandelingsgroepen waren:

- **idasanutlin plus cytarabine:** idasanutlin als een tablet die tweemaal daags via de mond moest worden ingenomen gedurende de eerste 5 dagen van elke cyclus, en cytarabine als een infusie die eenmaal per dag werd toegediend via de ader gedurende de eerste 5 dagen van iedere cyclus;
- **cytarabine plus placebo:** placebo als een tablet die tweemaal daags via de mond moest worden ingenomen gedurende de eerste 5 dagen van elke cyclus, en cytarabine als een infusie die eenmaal per dag werd toegediend via de ader gedurende de eerste 5 dagen van iedere cyclus.

Nadat mensen de eerste behandelingscyclus hadden afgerond, werd gekeken of er iets veranderd was in hun AML. Mensen die een respons vertoonden op hun behandeling kregen maximaal 2 cycli meer van de behandeling.

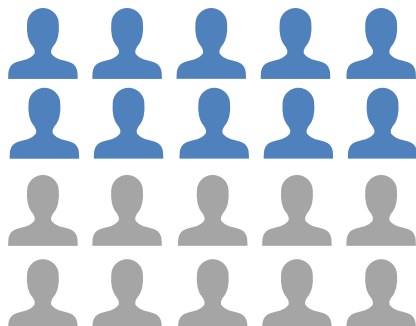
### 4. Wat waren de resultaten van de studie?

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

Onderzoekers hebben gekeken naar hoelang mensen met *TP53*-wild-type leefden wanneer ze werden behandeld met idasanutlin plus cytarabine in vergelijking met cytarabine plus een placebo. De analyse toonde aan dat idasanutlin plus cytarabine geen betere behandeling was voor mensen met AML dan cytarabine plus een placebo, en dat de overlevingsduur vergelijkbaar was bij beide groepen. De helft van de mensen die idasanutlin plus cytarabine kregen was nog steeds in leven na 8,3 maanden. Van de mensen die cytarabine plus een placebo gekregen hadden, was de helft nog in leven na 9,1 maanden.

De helft van de mensen die werden behandeld met **idasanutlin plus cytarabine** was nog steeds in leven na

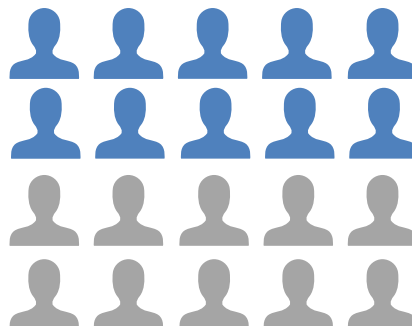
**8,3** maanden.



De helft van de mensen die werden behandeld met **cytarabine plus een placebo** was nog steeds in leven na

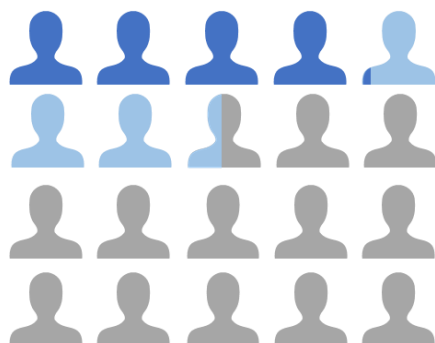
**9,1**

maanden

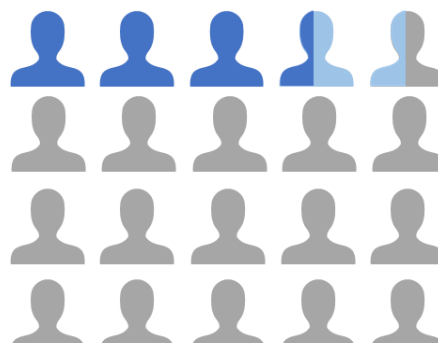


## Vraag 2: Hoeveel mensen vertoonden een respons op de behandeling?

Een ander stukje informatie die onderzoekers verzamelden is hoeveel mensen respons vertoonden op de behandeling. In totaal vertoonden 47 van de 232 (20,3%) mensen die werden behandeld met idasanutlin plus cytarabine een 'complete respons' aan het einde van de behandeling, wat betekent dat er geen tekenen van hun AML meer in hun bloed te vinden waren. Ter vergelijking: 21 van de 123 (17,1%) mensen die cytarabine plus een placebo kregen, vertoonden een complete respons.



**20,3%** van de mensen die werden behandeld met **idasanutlin plus cytarabine** vertoonde een 'complete respons'.



**17,1%** van de mensen die werden behandeld met **cytarabine plus een placebo** vertoonde een 'complete respons'.

Het totale responspercentage bedroeg **38,8%** bij de mensen die werden behandeld met **idasanutlin plus cytarabine**.

Het totale responspercentage bedroeg **22,0%** bij de mensen die werden behandeld met **cytarabine plus een placebo**.

Het totale responspercentage, dat zowel mensen omvat die slechts een beetje verbetering in hun AML hadden als mensen die een complete respons hadden bereikt, was 90 van de 232 (38,8%) bij de groep die idasanutlin plus cytarabine kregen en 27 van de 123 (22,0%) bij de groep die cytarabine plus een placebo kregen.

Deze paragraaf toont alleen de belangrijkste resultaten van deze studie. U vindt informatie over alle andere resultaten op de websites aan het einde van deze samenvatting (zie paragraaf 8).

## 5. Wat waren de bijwerkingen?

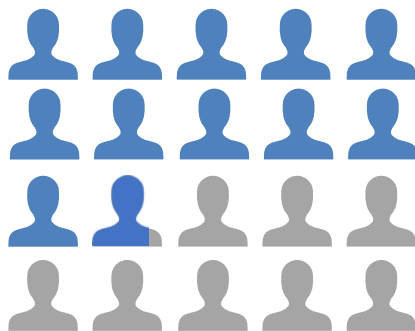
Bijwerkingen zijn medische problemen die optreden tijdens een studie (bijvoorbeeld duizeligheid).

- Niet alle bijwerkingen traden op bij alle mensen in deze studie.
- Bijwerkingen kunnen mild tot zeer ernstig zijn en kunnen verschillen van persoon tot persoon.
- Het is belangrijk om te weten dat de bijwerkingen die we hieronder opnoemen bij deze ene studie horen. Daardoor kunnen de bijwerkingen die hier worden genoemd verschillen van die in andere studies.
- De ernstige en vaak voorkomende bijwerkingen worden in de volgende paragrafen genoemd.

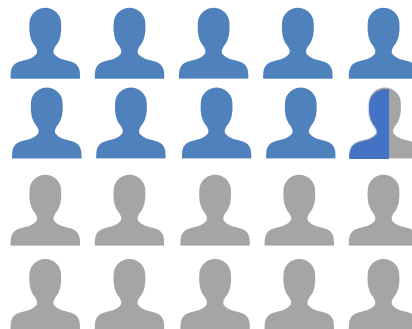
### Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt als 'ernstig' beschouwd als ze levensbedreigend is, zorg in het ziekenhuis vereist, blijvende problemen veroorzaakt of als medisch belangrijk wordt beschouwd door de arts. De veiligheidsanalyse werd uitgevoerd bij alle mensen die aan de studie deelnamen (zowel mensen met *TP53*-wild type en diegenen die de *TP53*-mutatie hadden)

Tijdens deze studie kregen een aantal mensen ernstige bijwerkingen:



**59,2%** van de mensen die werden behandeld met **idasanutlin plus cytarabine** kreeg ten minste één ernstige bijwerking



**48,3%** van de mensen die werden behandeld met **cytarabine plus een placebo** kreeg ten minste één ernstige bijwerking

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen die bij meer dan 5% van de mensen in beide groepen optraden, zijn weergegeven in de onderstaande tabel:

Ernstige bijwerkingen	Mensen die idasanutlin plus cytarabine namen	Mensen die cytarabine plus placebo namen
-----------------------	--	--



gemeld in deze studie	(292 mensen in totaal)	(149 mensen in totaal)
Sepsis (bloedvergiftiging)	11,6% (34 van de 292)	5,4% (8 van de 149)
Koorts met een laag aantal neutrofielen (een soort bloedcel die infecties bestrijdt)	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 de studie heeft een aantal personen besloten om te stoppen met hun geneesmiddel vanwege de 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 placebo stopten 2 van de 149 mensen (1,3%) met een of beide behandelingen.

### Vaakst voorkomende bijwerkingen

Tijdens deze studie kregen een aantal mensen vaak voorkomende bijwerkingen:



**100%** van de mensen die werden behandeld met **idasanutlin plus cytarabine** kreeg minstens één bijwerking



**100%** van de mensen die werden behandeld met **cytarabine plus een placebo** kreeg minstens één bijwerking

De vaakst voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinale toxiciteiten, waaronder bijvoorbeeld misselijkheid, braken en buikpijn.

- 96,2% van de mensen die werden behandeld met idasanutlin plus cytarabine kreeg gastro-intestinale toxiciteiten.
- 85,9% van de mensen die werden behandeld met cytarabine plus een placebo kreeg gastro-intestinale toxiciteiten.

Bijwerkingen kunnen ook worden beoordeeld door hun ernst, waarbij ernstigere bijwerkingen een hogere graad hebben (5 is de hoogste).

- 94,9% van de mensen die werden behandeld met idasanutlin plus cytarabine kreeg minstens één bijwerking van graad 3-5.
- 96,0% van de mensen die werden behandeld met cytarabine plus een placebo kreeg minstens één bijwerking van graad 3-5.

De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3-5 staan in de onderstaande tabel:

<b>De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad 3-5</b>	<b>Mensen die idasanutlin plus cytarabine namen</b> (292 mensen in totaal)	<b>Mensen die cytarabine plus placebo namen</b> (149 mensen in totaal)
Koorts met een laag aantal neutrofielen (een 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**

Aan het einde van deze samenvatting kunt u informatie vinden over andere bijwerkingen (die niet genoemd worden in bovenstaande paragrafen) – zie paragraaf 8.

## **6. Hoe heeft deze studie het wetenschappelijk onderzoek geholpen?**

De hier gepresenteerde informatie komt uit een enkele studie waaraan 447 mensen met recidiverende of refractaire AML deelnamen. Deze resultaten hebben onderzoekers geholpen meer te weten te komen over idasanutlin en cytarabine wanneer gebruikt voor de behandeling van recidiverende of refractaire AML.

Geen enkele studie kan ons alles over de risico's en voordelen van een geneesmiddel vertellen. Er zijn veel personen in veel studies nodig om alle benodigde informatie te achterhalen. De resultaten uit deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde geneesmiddel.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen zou mogen 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 studies?

Op het moment dat we deze samenvatting schrijven, zijn er geen andere studies gepland met idasanutlin plus cytarabine bij volwassenen.

## 8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Op de onderstaande websites kunt u meer informatie vinden over deze studie:

- <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 heb over deze studie?

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

- Bezoek het platform 'ForPatients' 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 iemand bij uw plaatselijke afdeling van Roche.

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

- spreek met de studiearts of het studiepersoneel in het studieziekenhuis of -centrum.

Als u vragen hebt over uw eigen behandeling:

- spreek met de arts die verantwoordelijk is voor uw behandeling.

### Wie heeft deze studie georganiseerd en betaald?

Deze studie is georganiseerd en betaald door F. Hoffmann-La Roche Ltd, met hoofdzetel in Bazel, Zwitserland.

### Volledige titel van de studie en andere identificerende informatie

De volledige titel van deze studie is: "EEN MULTICENTRISCHE, DUBBELBLINDE, GERANDOMISEERDE, PLACEBOGECONTROLEERDE FASE III-STUDIE VAN IDASANUTLIN, EEN MDM2-ANTAGONIST, MET CYTARABINE TEGENOVER CYTARABINE MET PLACEBO BIJ PATIËNTEN MET RECIDIVERENDE OF REFRACTAIRE ACUTE MYELOÏDE LEUKEMIE (AML)".

De studie staat bekend als 'MIRROS'.

- Het protocolnummer van deze studie is: WO29519.
- Het identificatienummer van deze studie op ClinicalTrials.gov is: NCT02545283.
- Het EudraCT-nummer van deze studie is: 2014-003065-15.