

Samenvatting van de resultaten van het klinische onderzoek

Voor leken



Een onderzoek om te weten te komen hoe effectief en veilig depatuxizumab mafodotine alleen en in combinatie met temozolomide werkt voor de behandeling van patiënten met herhaald glioblastoom in vergelijking met lomustine of temozolomide

Algehele samenvatting

- Glioblastoom is de meest voorkomende en dodelijkste vorm van hersenkanker.
- De behandelingsopties zijn beperkt en langetermijnbehandelingen zijn niet beschikbaar.
- In dit onderzoek keken de artsen (onderzoekers) of depatuxizumab mafodotine (Depatux-M) alleen of samen met temozolomide (TMZ) de overleving verbeterde of de tijd voorafgaand aan progressie bij volwassenen met glioblastoom verlengde in vergelijking met standaardbehandeling met lomustine of TMZ.
- 260 volwassen patiënten met glioblastoom namen deel aan het onderzoek en werden willekeurig in 3 verschillende behandelingsgroepen geplaatst.
- Het onderzoek omvatte ook een apart deelonderzoek van kinderen met gliomen. Een glioom is ook een tumor van de hersenen en/of wervelkolom.
- Het doel van dit deelonderzoek was om te weten te komen hoe veilig Depatux-M was en hoe het werd verwerkt in de bloedbaan van kinderen met glioom.
- Aan dit deelonderzoek namen kinderen van onder de 18 jaar met gliomen deel en ze kregen allemaal Depatux-M.
- De onderzoeksartsen constateerden dat er een verbetering was in de overleving voor volwassen patiënten die Depatux-M + TMZ kregen.
- De onderzoeksartsen constateerden dat de concentratie van Depatux-M in de bloedbaan bij de 6 kinderen zoals verwacht was en veilig was.
- Ongeveer 81,9% van de patiënten in het onderzoek kreeg bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, wazig zicht en ontsteking van het hoornvlies.
- Depatux-M wordt momenteel niet meer ontwikkeld voor gebruik bij kinderen of volwassenen.
- Als u deelnam aan dit onderzoek en vragen heeft over uw persoonlijke zorg, neem dan contact op met uw behandelend arts of het personeel in uw ziekenhuis.

1. Algemene informatie over het onderzoek

1.1. Wat was de belangrijkste doelstelling van dit onderzoek?



Glioblastoom is een hooggradig glioom (hersentumor) en is de meest voorkomende en dodelijkste vorm van hersenkanker. Het kan optreden in de hersenen of wervelkolom. Glioblastomen zijn zeer agressief, omdat de tumorcellen zich snel vermenigvuldigen en een groot netwerk van bloedvaten benutten. De precieze oorzaak van glioblastoom is onbekend. De symptomen variëren van patiënt tot patiënt, maar kunnen slaperigheid, hoofdpijn, geheugen- en gedragsveranderingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, zwakte of verlamming aan één kant van het lichaam en spraakproblemen omvatten.

De standaardbehandeling is chirurgische verwijdering van de tumor, gevolgd door chemotherapie in combinatie met bestraling, maar de kans op overleving met of zonder behandeling is laag. Daarom zijn onderzoekers op zoek naar nieuwe geneesmiddelen om patiënten te behandelen.

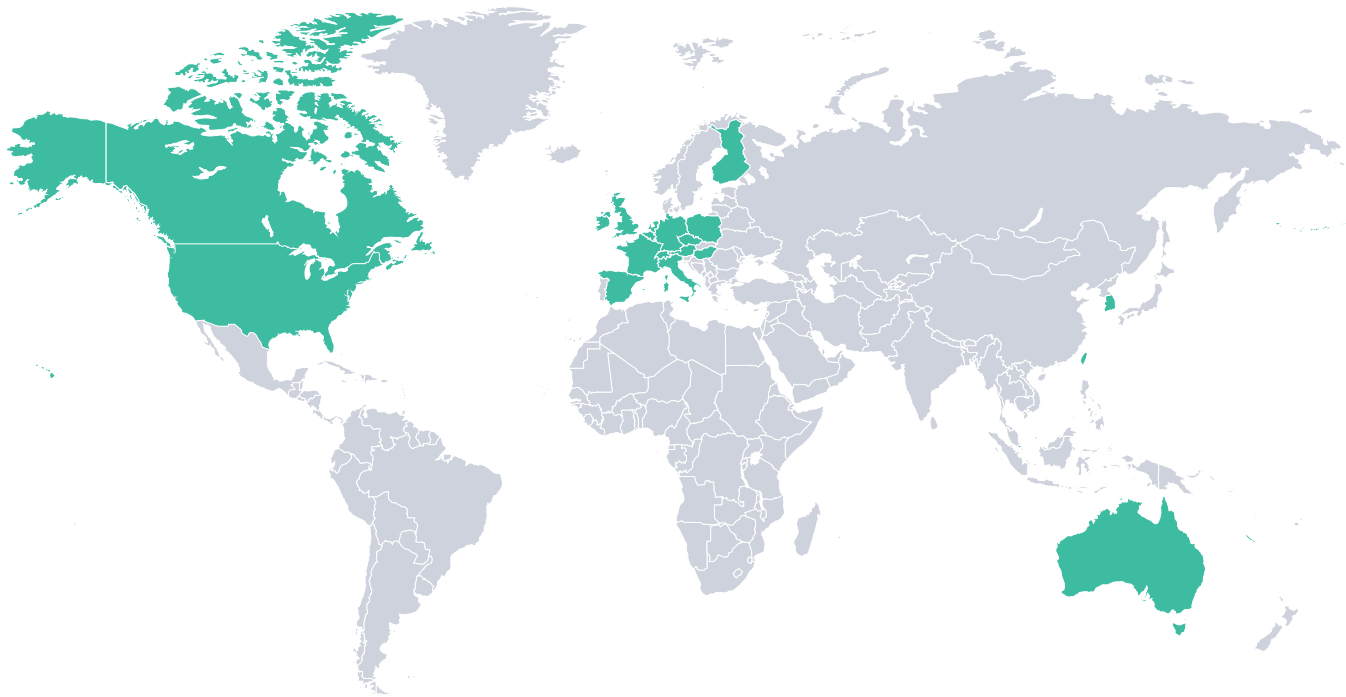
Voor dit onderzoek planden de onderzoekers een fase 2-onderzoek naar depatuxizumab mafodotine (Depatux-M) voor volwassen patiënten met glioblastoom. Depatux-M is een antilichaamgeneesmiddelconjugaat, wat betekent dat het zich richt op tumorcellen en deze doodt, terwijl gezonde cellen worden gespaard. Fase 2-onderzoeken testen mogelijke nieuwe behandelingen bij een klein aantal patiënten met een aandoening of ziekte. In dit fase 2-onderzoek keken de onderzoeksartsen naar de voordelen van Depatux-M bij volwassen patiënten met glioblastoom. Dit onderzoek was 'open-label', wat betekent dat zowel de patiënten als de onderzoeksartsen wisten welke geneesmiddelen de patiënten kregen.

De onderzoeksartsen keken ook naar bijwerkingen die patiënten mogelijk hebben gehad na behandeling met Depatux-M. Een bijwerking is een medisch voorval waarvan de onderzoeksartsen denken dat er op zijn minst mogelijk een verband is met het onderzoeksgeneesmiddel/de behandeling.

Het onderzoek omvatte ook een apart deelonderzoek van kinderen met gliomen. De kinderen kregen Depatux-M om te zien hoe hun bloedbaan het onderzoeksgeneesmiddel verwerkte. Het is mogelijk dat ze ook een behandeling met temozolomide (TMZ) hebben gekregen als dit een deel was van de standaardbehandeling in hun ziekenhuis, maar dat was geen onderdeel van het onderzoek.

1.2. Wanneer en waar werd het onderzoek uitgevoerd?

Dit onderzoek vond plaats van februari 2015 tot augustus 2019 in de volgende landen: Australië, Oostenrijk, België, Canada, Tsjechië, Finland, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Ierland, Italië, Zuid-Korea, Nederland, Polen, Singapore, Spanje, Zwitserland, Taiwan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.



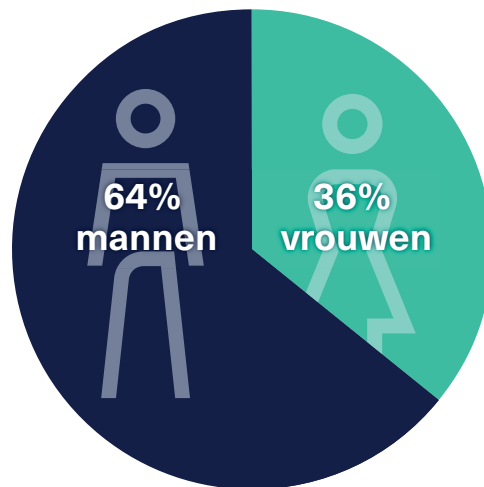
2. Welke patiënten werden opgenomen in dit onderzoek?

In totaal zijn 1134 volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd of herhaald glioblastoom (tumor die terugkwam) in het onderzoek geregistreerd. Hierdoor konden tumormonsters van patiënten worden getest om te zien of de patiënt in aanmerking kwam voor deelname aan het onderzoek.

Van de 1134 geregistreerde patiënten werden 260 volwassen patiënten in het onderzoek opgenomen. Bijna alle patiënten stopten vroegtijdig met de behandelingen vanwege verergering van hun hersenkanker of symptomen.

Er waren meer mannen (64%) dan vrouwen (36%) in het onderzoek en de leeftijd varieerde van 34 tot 81 jaar.

Het pediatrisch deelonderzoek omvatte 6 patiënten van 5 tot 17 jaar oud. Er waren meer meisjes (83%) dan jongens (17%) in het onderzoek. Vanwege de resultaten van een ander onderzoek naar Depatux-M bij patiënten die geen overlevingsvoordeel vertoonden, werd de inschrijving in het pediatrisch deelonderzoek voor dit onderzoek voortijdig beëindigd.



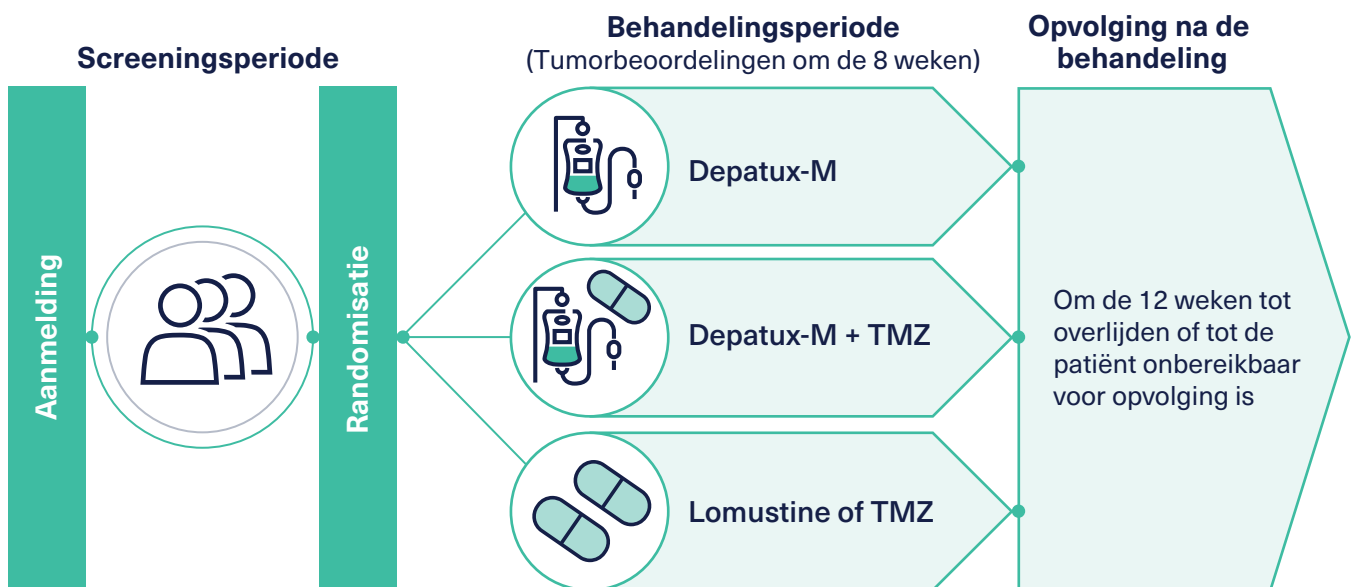
3. Welke geneesmiddelen werden bestudeerd?

Het geneesmiddel in dit onderzoek heette depatuxizumab mafodotine (Depatux-M).

De volwassen patiënten werden door een computerprogramma willekeurig in 3 verschillende behandelingsgroepen geplaatst. Dit proces heet 'randomisatie'. Het helpt om de groepen gelijk te maken en vermindert de verschillen tussen behandelingsgroepen.

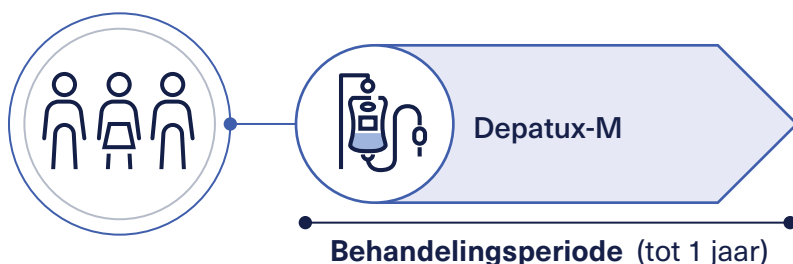
De behandelingsgroepen omvatten Depatux-M alleen, Depatux-M plus temozolomide (TMZ) of standaardbehandeling met alleen lomustine of alleen TMZ. De behandeling met lomustine of TMZ was gebaseerd op het tijdstip van terugkeer van de ziekte. Depatux-M werd gegeven als injectie in de ader in een bepaalde periode (infuus), terwijl lomustine en TMZ werden gegeven als capsules die ingeslikt moesten worden. De onderzoeksartsen evalueerden de werking van de behandeling op de patiënten aan de hand van bloedonderzoeken, magnetische resonantiebeeldvorming (MRI), vragenlijsten voor patiënten, en gesprekken gedurende het verloop van de behandeling en om de 12 weken nadat de behandelingen waren beëindigd.

In het onderstaande diagram wordt getoond hoe het onderzoek voor volwassenen was georganiseerd.



De jonge patiënten die deelnamen aan het pediatrisch deelonderzoek kregen allemaal Depatux-M als injectie in de ader in een bepaalde periode (infuus). Het is mogelijk dat ze ook TMZ hebben ontvangen als dit als standaardbehandeling werd beschouwd in het land waar de patiënt werd behandeld, maar het werd niet als een onderzoeksgeneesmiddel voor het deelonderzoek zelf beschouwd. Er werden op specifieke tijdpunten tijdens de behandeling bloedmonsters van de kinderen verzameld om te beoordelen hoe hun bloedbaan het geneesmiddel verwerkte.

In het onderstaande diagram wordt getoond hoe het pediatrisch deelonderzoek was georganiseerd.



4. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn ongewenste medische voorvallen waarvan de onderzoeksarts dacht dat ze er op zijn minst mogelijk een verband was met het onderzoeksmiddel.

Een bijwerking is ernstig als deze leidt tot overlijden, levensbedreigend is, ertoe leidt dat een patiënt in het ziekenhuis wordt opgenomen, een patiënt voor een lange tijd in het ziekenhuis houdt of de bijwerking langdurige invaliditeit veroorzaakt.

8,0% van de volwassen patiënten (20 patiënten) kreeg ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.

13,7% van de volwassen patiënten (34 patiënten) stopte met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen tijdens het onderzoek.

1 volwassen patiënt overleed tijdens het onderzoek als gevolg van een bloeding in de hersenen als bijwerking.

De tabel hieronder toont informatie over de ernstige bijwerkingen die volwassen patiënten kregen in het onderzoek, bijwerkingen die ertoe leidden dat de patiënt stopte met het onderzoeksmiddel, en bijwerkingen met overlijden als gevolg.

Onderzoek bij volwassenen			
	Depatux-M + TMZ (88 patiënten)	Depatux-M (84 patiënten)	Lomustine of TMZ (77 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	8 (9,1% van de patiënten)	8 (9,5% van de patiënten)	4 (5,2% van de patiënten)
• Febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen met koorts)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
• Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
• Microcysten op het hoornvliesepitheel (kleine cysten op het oppervlak van het hoornvlies)	1 (1,1%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Buikpijn	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Verstopping	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
• Leversteatose (vette-leverziekte)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Urineweginfectie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
• Wondinfectie	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
• Hyponatriëmie (afname van natrium in het bloed)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Spierzwakte	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Zwelling van de hersenen	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
• Bloeding in de hersenen	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (1,3%)
• Hemiparese (zwakte of onvermogen om één kant van het lichaam te bewegen)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
• Spasticiteit in de spieren (stijfheid of spasme van de spieren)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
• Neurologische decompensatie (verslechtering van neurologische vaardigheden)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Gedeeltelijke toevallen	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
• Toevallen	1 (1,1%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
• Transiënte ischemische aanval (miniberoerte)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Onderzoek bij volwassenen (vervolg)			
	Depatux-M + TMZ (88 patiënten)	Depatux-M (84 patiënten)	Lomustine of TMZ (77 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	8 (9,1% van de patiënten)	8 (9,5% van de patiënten)	4 (5,2% van de patiënten)
• Aspiratiepneumonie (voedsel, vloeistof of braaksel dat in de longen wordt ingeademd)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
• Longembolie (verstopping in een slagader in de long)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
• Subgaleaal hematoom (bloeding onder de hoofdhuid)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Aantal patiënten dat met het onderzoeksgeneesmiddel stopte vanwege bijwerkingen	23 (26,1%)	10 (11,9%)	1 (1,3%)
Redenen voor het stoppen	Hoornvliesandoening, myrocysten op het hoornvliesepitheel (kleine cysten op het oppervlak van het hoornvlies), cornea-opaciteit (littekenvorming op het hoornvlies), minder bloedplaatjes in het bloed, minder witte bloedcellen (het lichaam kan risico lopen op infectie), zwelling van het ooglid, verhoogd bilirubine in het bloed (kan wijzen op leverschade), lichtgevoeligheid, longembolie (verstopping van slagader in de long), vermoeidheid, verslechtering van het zicht	Bloeding in de hersenen, dubbelzien, leversteatose (vette-leverziekte), verhoogd leverenzym in het bloed (kan wijzen op leverschade), verhoogd enzym van de galbuis in het bloed (kan wijzen op leverschade), keratopathie (schade aan het hoornvlies door droge ogen), oogtoxiciteit (schade aan het oog), vermoeidheid, verslechtering van het zicht	Minder bloedplaatjes in het bloed
Aantal bijwerkingen met overlijden als gevolg	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)

In het pediatriesch deelonderzoek kreeg 1 patiënt (16,7% van de patiënten) ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.

Geen enkele patiënt stopte met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege bijwerkingen tijdens het deelonderzoek en geen enkele patiënt overleed tijdens het deelonderzoek vanwege bijwerkingen.

De onderstaande tabel toont informatie over de ernstige bijwerkingen in het deelonderzoek.

Pediatriesch deelonderzoek	
	Depatux-M (6 patiënten)
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	1 (16,7% van de patiënten)
• Hoofdpijn, meningitis (ontsteking van het vlies rondom de hersenen), misselijkheid en braken	1 (16,7%)
Aantal patiënten dat met het onderzoeksgeneesmiddel stopte vanwege bijwerkingen	0 (0,0%)
Aantal bijwerkingen met overlijden als gevolg	0 (0,0%)

Ongeveer 81,9% van de volwassen patiënten (204 patiënten) kreeg bijwerkingen tijdens het onderzoek. De tabel hieronder toont informatie over de vaak voorkomende bijwerkingen (bij 35% of meer van de patiënten in elke groep) in dit onderzoek. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (uitputting), wazig zicht en keratitis (ontsteking van het hoornvlies).

In het hele onderzoek bij volwassenen was het aantal bijwerkingen vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. Dit betekende dat er geen toename van bijwerkingen was bij patiënten die in dit onderzoek met Depatux-M werden behandeld.

Onderzoek bij volwassenen			
	Depatux-M + TMZ (88 patiënten)	Depatux-M (84 patiënten)	Lomustine of TMZ (77 patiënten)
Aantal patiënten met ten minste één bijwerking	81 (92,0% van de patiënten)	69 (82,1% van de patiënten)	54 (70,1% van de patiënten)
Vaak voorkomende bijwerkingen			
Bijwerkingen die optraden bij ten minste 25% van de patiënten in elke groep			
• Vermoeidheid (uitputting)	29 (33,0)	22 (26,2%)	13 (16,9%)
• Wazig zicht	30 (34,1%)	16 (19,0%)	0 (0,0%)
• Keratitis (ontsteking van het hoornvlies in het oog)	16 (18,2%)	24 (28,6%)	0 (0,0%)
• Microcysten op het hoornvliesepitheel (kleine cysten op het oppervlak van het hoornvlies)	13 (15,5%)	26 (29,5%)	0 (0,0%)
• Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes)	19 (21,6%)	5 (6,0%)	27 (35,1%)

In het pediatriesch deelonderzoek kregen alle 6 de patiënten (100% van de patiënten) bijwerkingen tijdens het onderzoek. De meest voorkomende bijwerkingen waren keratopathie (ontsteking van het hoornvlies), fotofobie (lichtgevoeligheid) en braken.

Pediatriesch deelonderzoek	
	Depatux-M (6 patiënten)
Aantal patiënten met ten minste één bijwerking	6 (100% van de patiënten)
Vaak voorkomende bijwerkingen	
• Keratopathie (ontsteking van het hoornvlies)	3 (50,0%)
• Fotofobie (lichtgevoeligheid)	3 (50,0%)
• Braken	3 (50,0%)
• Droge ogen	2 (33,3%)
• Oogpijn	2 (33,3%)
• Vermoeidheid (uitputting)	2 (33,3%)
• Misselijkheid	2 (33,3%)
• Wazig zicht	2 (33,3%)
• Gewichtsafname	2 (33,3%)

5. Wat waren de algemene resultaten van het onderzoek?

Het onderzoek voor volwassenen werd voltooid zoals gepland. De onderzoeksartsen constateerden dat de patiënten in de groepen die Depatux-M + TMZ hadden genomen, een lichte verbetering qua overleving hadden vergeleken met patiënten die alleen Depatux-M of standaardbehandeling met Lomustine/TMZ als behandeling kregen.

De overlevingskans na 2 jaar steeg van 5% bij patiënten die standaardbehandeling met Lomustine/TMZ kregen, tot 10% bij patiënten die alleen Depatux-M kregen en 20% bij patiënten die Depatux-M + TMZ kregen.

Ze constateerden ook dat patiënten in de groepen die Depatux-M + TMZ hadden gekregen, een lichte verbetering hadden in de tijd tot de hersenkanker progressie vertoonde. Bij patiënten die Depatux-M + TMZ kregen, was de tijd tot ziekteprogressie gemiddeld 3 maanden in vergelijking met 1,9 maanden bij patiënten die alleen Depatux-M alleen kregen, en 2 maanden bij patiënten die standaardbehandeling met Lomustine of TMZ kregen.

Het aantal bijwerkingen en de frequentie ervan in dit onderzoek waren vergelijkbaar met die van de bijwerkingen die werden verwacht bij patiënten die werden behandeld voor glioblastoom.

Het pediatrisch deelonderzoek eindigde vroegtijdig vanwege resultaten van een apart onderzoek waaruit bleek dat er geen overlevingsvoordeel was voor patiënten die werden behandeld met Depatux-M. Omdat het onderzoek vroegtijdig werd stopgezet, kennen de onderzoeksartsen de antwoorden niet op sommige vragen die ze in het onderzoek hoopten te kunnen beantwoorden. Voordat het deelonderzoek eindigde, constateerden de onderzoeksartsen dat het niveau van het geneesmiddel (de geneesmiddelconcentratie) in de bloedbaan consistent was met de getallen die werden waargenomen bij volwassen patiënten. Geneesmiddelconcentraties kunnen de klinische voordelen van de behandeling en sommige bijwerkingen beïnvloeden.

6. Hoe heeft het onderzoek patiënten en onderzoekers geholpen?

Dit onderzoek toonde aan dat er een kleine tendens was van verbeterde overleving bij volwassen patiënten die werden behandeld met Depatux-M + TMZ. Aangezien de behandelingsopties voor glioblastoom beperkt zijn, kan verder onderzoek naar nieuwe behandelingen worden overwogen.

Het pediatrisch deelonderzoek was zeer klein van omvang en moest vroegtijdig worden gesloten vanwege een apart onderzoek naar Depatux-M bij patiënten die geen overlevingsvoordeel vertoonden.

Deze samenvatting toont alleen de resultaten van dit onderzoek, die kunnen verschillen van de resultaten van andere onderzoeken.

7. Zijn er plannen voor toekomstige onderzoeken?

Er zijn momenteel geen plannen voor aanvullende onderzoeken naar Depatux-M bij volwassen of pediatrische patiënten.

8. Wie heeft dit onderzoek gesponsord?

Dit onderzoek is ontwikkeld door de Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker (European Organization for the Research and Treatment of Cancer, EORTC) en wordt gesponsord door AbbVie. Deze samenvatting werd door een patiëntenbelangengroep beoordeeld op leesbaarheid.



9. Waar kan ik meer informatie vinden over dit onderzoek?

Naam onderzoek	INTELLANCE2: ABT-414 alleen of ABT-414 plus temozolomide versus lomustine temozolomide voor herhaald glioblastoom: Een gerandomiseerd fase 2-onderzoek van de Hersentumorgroep van de EORTC (INTELLANCE2: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide Versus Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma: A Randomized Phase 2 Study of the EORTC Brain Tumor Group)
Protocolnummer	M14-483
Clinicaltrials.gov	NCT02343406 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343406?term=M14-483&draw=2&rank=1
EudraCT	2004-002586-21 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-002586-21
Sponsor van het onderzoek	AbbVie, Inc. Telefoon: (800) 633-9110 E-mail: abbvieclinicaltrials@abbvie.com

Hartelijk dank

AbbVie wil alle deelnemers bedanken voor hun tijd en moeite die besteed werd om dit onderzoek mogelijk te maken.

Deelnemers aan klinische onderzoeken helpen om de wetenschap te bevorderen!

