

Resultaten klinische studie

In deze samenvatting worden slechts de resultaten van één studie gerapporteerd. Onderzoekers moeten de resultaten van vele soorten studies bekijken om te begrijpen of een studiegeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om het aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies die de onderzoekers bekijken.

Sponsor: Pfizer Inc.

**Onderzocht(e)
geneesmiddel(en):** DAURISMO® (glasdegib)

Protocolnummer: B1371019

Studieperiode: Intensieve behandelgroep: 20 april 2018 tot 01 februari 2021, met gegevensverzameling tot 11 november 2021;
Niet-intensieve behandelgroep: 18 juni 2018 tot 05 juni 2020, met gegevensverzameling tot 17 januari 2022

Studietitel: Studie van glasdegib met intensieve of standaard chemotherapie bij patiënten met onbehandelde acute myeloïde leukemie
[Een gerandomiseerde (1:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra ter evaluatie van intensieve chemotherapie met of zonder glasdegib (PF-04449913) of azacitidine (AZA) met of zonder glasdegib bij patiënten met eerder onbehandelde acute myeloïde leukemie]

Datum(s) van dit verslag: 13 september 2022

— Bedankt —

Als u hebt deelgenomen aan deze studie, wil Pfizer, de sponsor, u bedanken voor uw deelname.

In deze samenvatting worden de studieresultaten beschreven. Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de studie of de resultaten.

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Wat is acute myeloïde leukemie?

Acute myeloïde leukemie wordt ook wel AML genoemd en is een veelvoorkomende vorm van bloedkanker. AML ontstaat wanneer myeloïde cellen in het beenmerg ongecontroleerd beginnen te vermenigvuldigen. Het beenmerg is het zachte binnenste deel van bepaalde botten waar nieuwe bloedcellen gemaakt worden. De myeloïde cellen ontwikkelen zich normaal gesproken tot rode bloedcellen, bepaalde soorten witte bloedcellen en bloedplaatjes. Rode bloedcellen vervoeren zuurstof vanaf de longen door het lichaam naar waar het nodig is. Deze rode bloedcellen brengen ook koolstofdioxide terug naar de longen zodat het uitgeademd kan worden. Witte bloedcellen worden gebruikt om tegen infecties te vechten. Bloedplaatjes helpen het bloeden te stoppen wanneer bloedvaten beschadigd zijn. Hoewel AML begint in het beenmerg, verspreidt het zich vaak naar andere delen van het lichaam.

Wat is glasdegib?

Deze studie onderzocht het gebruik van glasdegib, een nieuwe soort behandeling genaamd hedgehog- of SMO-remmers. Glasdegib is ontwikkeld om de groei van kankercellen te verminderen of te stoppen. Bij aanvang van deze studie was glasdegib een studiegeneesmiddel (of experimenteel geneesmiddel). Een studiegeneesmiddel is een geneesmiddel dat niet goedgekeurd is voor verkoop in het land waar het gebruikt wordt. Tijdens deze studie gaf de Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten goedkeuring voor het gebruik van glasdegib met een lage dosis cytarabine om recent gediagnosticeerde AML te behandelen. Dit gebeurde in november 2018. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) gaf goedkeuring in juni 2020. Glasdegib wordt in deze landen verkocht onder de naam DAURISMO®.

De andere behandelingen die in deze studie werden gebruikt, zijn cytarabine, daunorubicine en azacitidine. Dit zijn allemaal goedgekeurde kankerbehandelingen voor AML en worden vaak beschreven als chemotherapie.

Wat was het doel van deze studie?

Het doel van deze studie is om de effecten van het studiegeneesmiddel, glasdegib, te vergelijken met een placebo, om te onderzoeken hoe goed glasdegib in combinatie met chemotherapie werkt om deelnemers langer te helpen leven. Twee verschillende soorten chemotherapie werden getest in deze studie:

- Intensieve chemotherapie met cytarabine en daunorubicine. Deze behandelingen worden vaak gebruikt om patiënten met AML te behandelen in de VS en Europa, maar dit soort chemotherapie is relatief agressief. Dit betekent dat de geneesmiddelen sterk en behoorlijk giftig zijn en dat deze intensieve chemotherapie niet voor alle patiënten met AML geschikt is.
- Standaard chemotherapie met azacitidine. Dit is een van de geneesmiddelen die in de VS en Europa gebruikt worden voor het behandelen van patiënten met AML die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

De onderzoekers wilden de volgende zaken nagaan:

Leefden de deelnemers die glasdegib namen in combinatie met chemotherapie langer dan deelnemers die geen glasdegib namen?

Wat gebeurde er tijdens de studie?

Hoe werd de studie uitgevoerd?

Deelnemers van deze studie hadden AML en waren nog niet eerder behandeld voor hun kanker. De deelnemers werden verdeeld over 2 groepen:

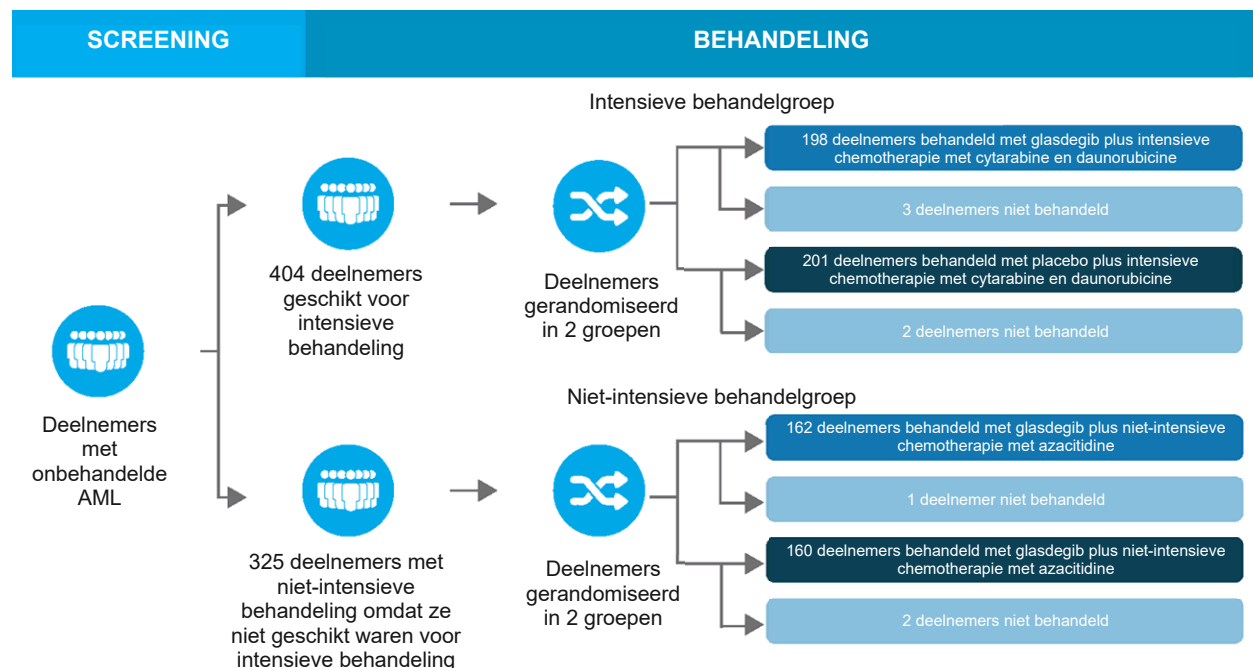
- Een intensieve behandelgroep: deze bevatte deelnemers die in aanmerking kwamen voor intensieve chemotherapie met cytarabine en daunorubicine
- Een niet-intensieve behandelgroep: deze bevatte deelnemers die niet in aanmerking kwamen voor intensieve chemotherapie en die standaard chemotherapie met azacitidine kregen.

De onderzoekers testten glasdegib vervolgens bij elke groep studiedeelnemers om te onderzoeken of studiedeelnemers die glasdegib namen in combinatie met chemotherapie langer leefden dan studiedeelnemers die een placebo namen in combinatie met chemotherapie. Een placebo bevat geen geneesmiddel, maar ziet eruit als het studiegeneesmiddel. Deelnemers namen eenmaal daags tabletten glasdegib of placebo, en deze behandeling kon tot 2 jaar lang worden voortgezet. Deelnemers ontvingen intensieve of niet-intensieve chemotherapie in overeenstemming met het advies van de fabrikant. Deelnemers die tijdens deze studie stopten met de behandeling werden gevolgd om hun gezondheid te controleren.

Onderzoekers vergeleken de resultaten van de studiedeelnemers die glasdegib plus chemotherapie namen met de resultaten van de studiedeelnemers die placebo plus chemotherapie namen. De studiedeelnemers en de onderzoekers wisten niet wie glasdegib en wie de placebo nam. Dit wordt een 'blinde' studie genoemd. De studie was dubbelblind, wat betekent dat niemand wist wie welke behandeling kreeg tijdens de studie. De studiedeelnemers werden willekeurig ingedeeld in groepen.

Het studieplan wordt getoond in Afbeelding 1.

Afbeelding 1: Studieplan



Waar vond deze studie plaats?

Voor de intensieve behandelgroep voerde de sponsor deze studie uit op 94 locaties in 20 landen in Noord-Amerika, Midden-Amerika, Europa, Azië en Australië. Voor de niet-intensieve behandelgroep voerde de sponsor deze studie uit op 83 locaties in 21 landen in Noord-Amerika, Midden-Amerika, Europa, Azië en Australië.

Wanneer vond deze studie plaats?

Voor de intensieve behandelgroep begon de studie op 20 april 2018 en eindigde deze op 01 februari 2021, met gegevensverzameling tot 11 november 2021. Voor de niet-intensieve behandelgroep begon de studie op 18 juni 2018 en eindigde deze op 05 juni 2020, met gegevensverzameling tot 17 januari 2022.

Wie heeft aan deze studie deelgenomen?

Deelnemers van deze studie hadden AML maar waren nog niet eerder behandeld voor hun kanker.

Intensieve behandelgroep:

- In totaal namen 236 mannen deel.
- In totaal namen 168 vrouwen deel.
- Alle deelnemers waren tussen de 19 en 86 jaar

Niet-intensieve behandelgroep:

- In totaal namen 186 mannen deel.
- In totaal namen 139 vrouwen deel.
- Alle deelnemers waren tussen de 47 en 94 jaar

Deelnemers zouden behandeld worden tot hun kanker erger werd, ze onaanvaardbare toxiciteit ervoeren, ze de studie verlieten of de deelnemer overleed.

Van de 399 deelnemers in de intensieve behandelgroep die begonnen aan de studie en behandeld werden, stopten 390 deelnemers met de studiebehandeling. Alle 399 deelnemers stopten voordat de studie was afgerond uit eigen overweging, omdat een arts bepaalde dat het in het belang van de deelnemer was om te stoppen met de studie, doordat de deelnemer overleed of omdat de sponsor de studie beëindigde. De meeste deelnemers verlieten de studie doordat ze overleden.

Van de 322 deelnemers in de niet-intensieve behandelgroep die begonnen aan de studie en behandeld werden, stopten 306 deelnemers met de studiebehandeling. 305 deelnemers stopten voordat de studie was afgerond uit eigen overweging, omdat een arts bepaalde dat het in het belang van de deelnemer was om te stoppen met de studie, doordat de deelnemer overleed of omdat de sponsor de studie beëindigde. De meeste deelnemers verlieten de studie doordat ze overleden of omdat de sponsor de studie beëindigde. Er zijn 7 deelnemers van de niet-intensieve behandelgroep die doorgaan met deze studie.

Hoelang heeft de studie geduurd?

In de intensieve behandelgroep deden deelnemers mee aan de studie gedurende maximaal 2 jaar en 9 maanden, en werden gegevens verzameld gedurende ongeveer 3 jaar en 7 maanden. In de niet-intensieve behandelgroep deden deelnemers mee aan de studie gedurende maximaal 1 jaar en 11 maanden, en werden gegevens verzameld gedurende ongeveer 3 jaar en 7 maanden.

De onderzoekers lieten deelnemers in de intensieve behandelgroep niet doorgaan met de studie na een vroege analyse van de gegevens in 2020. Hiervoor werd gekozen omdat er geen verschil werd gevonden tussen deelnemers die behandeld werden met glasdegib plus intensieve chemotherapie en deelnemers die behandeld werden met placebo plus intensieve chemotherapie.

Voor de intensieve behandelgroep bekeek de sponsor de informatie die werd verzameld tot november 2021 en besloot dit deel van de studie vroegtijdig te beëindigen. De sponsor heeft vervolgens een verslag van de resultaten opgesteld. Voor de niet-intensieve behandelgroep bekeek de sponsor de informatie die werd verzameld tot januari 2022. De sponsor heeft vervolgens een verslag van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van de verslagen voor de intensieve behandelgroep en de niet-intensieve behandelgroep. Op het moment van schrijven zijn er 7 deelnemers van de niet-intensieve behandelgroep die doorgaan met deze studie.

Wat waren de resultaten van de studie?

Leefden de deelnemers die glasdegib namen in combinatie met chemotherapie langer dan deelnemers die geen glasdegib namen?

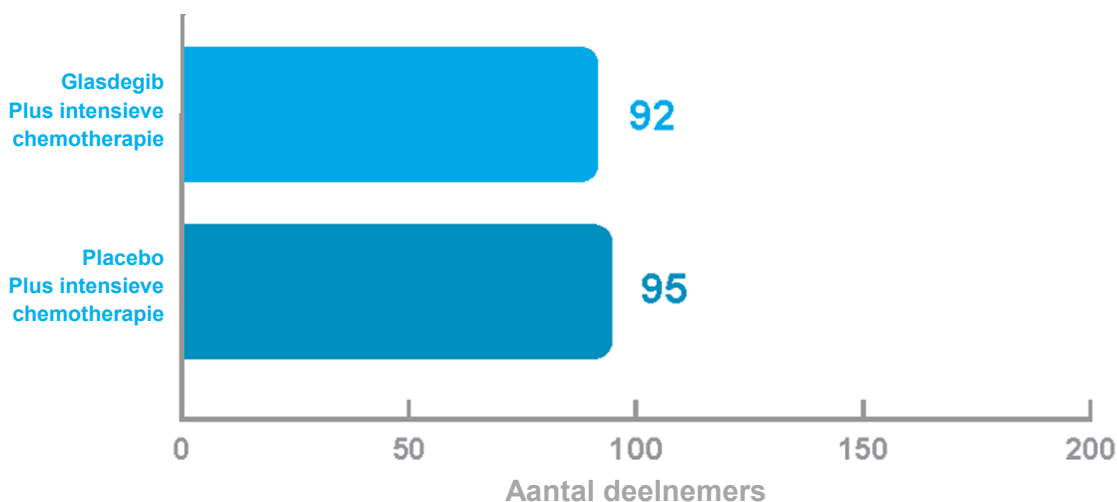
Om deze vraag te beantwoorden, hebben onderzoekers gekeken naar de algehele overleving van deelnemers van de studie. De algehele overleving is het aantal

deelnemers in een behandelgroep dat aan het einde van de studie in leven is. Onderzoekers berekenden dit door het aantal levende deelnemers in de groep met glasdegib plus chemotherapie te vergelijken met het aantal levende deelnemers in de groep met placebo plus chemotherapie.

Wat was de algehele overleving van deelnemers die glasdegib namen vergeleken met deelnemers die een placebo namen in de intensieve behandelgroep?

Aan het einde van de studie was van 92 van de 201 (46%) deelnemers aan wie oorspronkelijk behandeling met glasdegib plus intensieve chemotherapie was toegewezen bekend dat ze in leven waren. Van de deelnemers aan wie oorspronkelijk behandeling met placebo plus intensieve chemotherapie was toegewezen, was van 95 van de 203 (47%) deelnemers bekend dat ze in leven waren. De onderzoekers concludeerden dat de resultaten van de glasdegib- en placebo-groepen vergelijkbaar waren, zoals weergegeven in Afbeelding 2.

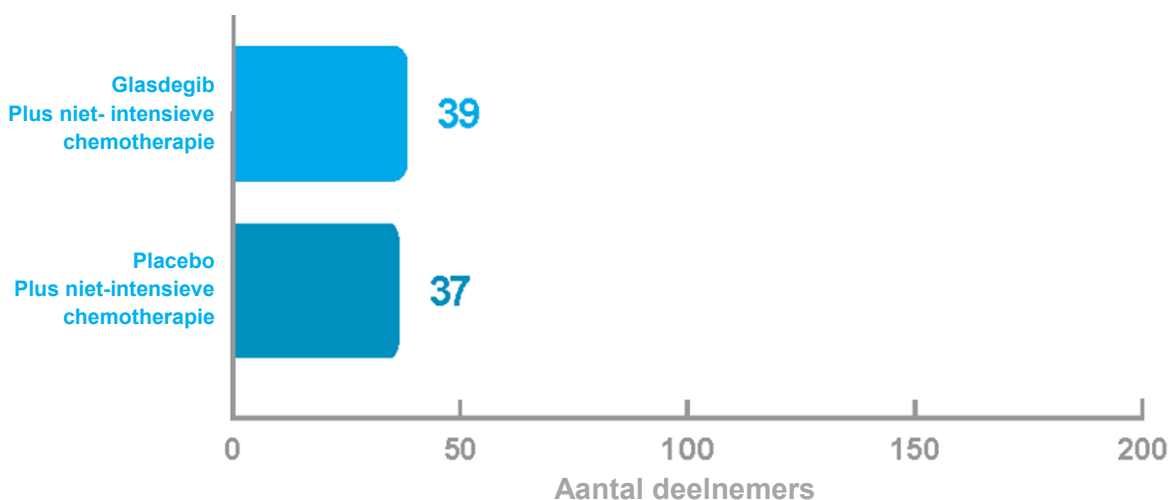
**Afbeelding 2. Intensieve behandelgroep:
Deelnemers die aan het einde van de studie in leven waren**



Wat was de algehele overleving van deelnemers die glasdegib namen vergeleken met deelnemers die een placebo namen in de niet-intensieve behandelgroep?

Aan het einde van de studie was van 39 van de 163 (24%) deelnemers aan wie oorspronkelijk behandeling met glasdegib plus standaard chemotherapie was toegewezen bekend dat ze in leven waren. Van de deelnemers aan wie oorspronkelijk behandeling met placebo plus standaard chemotherapie was toegewezen, was van 37 van de 162 (23%) deelnemers bekend dat ze in leven waren. De onderzoekers concludeerden dat de resultaten van de glasdegib- en placebo-groepen vergelijkbaar waren, zoals weergegeven in Afbeelding 3.

**Afbeelding 3. Niet-intensieve behandelgroep:
Deelnemers die aan het einde van de studie in leven waren**



Op basis van deze resultaten besloten de onderzoekers dat de studieresultaten waarschijnlijk op toeval zijn gebaseerd. Dit betekent dat de resultaten van de studie niet aantoonde dat de ene behandeling beter was dan de andere om deelnemers met onbehandelde AML te helpen langer in leven te blijven. Deelnemers in de glasdegib- en placebo-groepen hadden een vergelijkbare hoeveelheid overleving.

Dit betekent niet dat iedereen in deze studie dezelfde resultaten vertoonde. Dit is slechts een samenvatting van de voornaamste bevindingen van deze studie. Andere studies naar glasdegib kunnen andere resultaten opleveren.

Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens de studie hebben ervaren. Deelnemers konden medische problemen hebben om redenen die geen verband hielden met de studie (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een studiebehandeling of door een ander medicijn dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Door medische problemen tussen vele behandelingsgroepen in vele studies te vergelijken, proberen artsen te begrijpen welke effecten een studiegeneesmiddel op een deelnemer kan hebben.

In de intensieve behandelgroep vertoonden 394 van de 399 (99%) deelnemers in deze studie ten minste 1 medisch probleem. In totaal hebben 41 deelnemers (10%) de studie verlaten wegens medische problemen. In de niet-intensieve behandelgroep vertoonden 319 van de 322 (99%) deelnemers in deze studie ten minste 1 medisch probleem. In totaal hebben 108 deelnemers (34%) de studie verlaten wegens medische problemen.

De meest voorkomende medische problemen – welke door minstens 30% van de deelnemers werden gemeld – worden hieronder beschreven.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van Tabel 1 en 2. Deze instructies kunnen ook gebruikt worden voor Tabel 3 en 4, waarin ernstige medische problemen worden beschreven.

Instructies om Tabel 1 en 2 te begrijpen.

- In de **1e** kolom van Tabel 1 en 2 staan de medische problemen die vaak tijdens de studie werden gemeld. Alle medische problemen die door minstens 30% van de deelnemers zijn gemeld, worden vernoemd.

- In de **2e** kolom staat hoeveel van de deelnemers die glasdegib plus intensieve of standaard chemotherapie namen, elk medisch probleem meldde. Naast dit getal staat het percentage van de deelnemers die glasdegib plus intensieve of standaard chemotherapie namen dat het medische probleem meldde.
- In de **3e** kolom staat hoeveel van de deelnemers die een placebo plus intensieve of standaard chemotherapie namen, elk medisch probleem meldde. Naast dit getal staat het percentage van de deelnemers die een placebo plus intensieve of standaard chemotherapie namen dat het medische probleem meldde.
- Met gebruik van deze instructies kunt u het volgende zien:
 - In de intensieve behandelgroep werd door 110 van de 198 (56%) deelnemers die glasdegib plus intensieve chemotherapie namen misselijkheid gemeld. In totaal werd door 108 van de 201 (54%) deelnemers die een placebo plus intensieve chemotherapie namen, misselijkheid gemeld.
 - In de niet-intensieve behandelgroep werd door 75 van de 162 (46%) deelnemers die glasdegib plus standaard chemotherapie namen een laag aantal rode bloedcellen in het bloed gemeld. In totaal werd door 73 van de 160 (46%) deelnemers die een placebo plus standaard chemotherapie namen een laag aantal rode bloedcellen in het bloed gemeld.

Tabel 1. Intensieve behandelgroep: Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Glasdegib plus intensieve chemotherapie (198 deelnemers)	Placebo plus intensieve chemotherapie (201 deelnemers)
Misselijkheid	110 van de 198 deelnemers (56%)	108 van de 201 deelnemers (54%)
Lage aantallen neutrofielen, een type witte bloedcel, in het bloed plus koorts	106 van de 198 deelnemers (54%)	107 van de 201 deelnemers (53%)
Lage aantallen rode bloedcellen in het bloed	106 van de 198 deelnemers (54%)	101 van de 201 deelnemers (50%)
Diarree	98 van de 198 deelnemers (49%)	88 van de 201 deelnemers (44%)
Koorts	83 van de 198 deelnemers (42%)	87 van de 201 deelnemers (43%)
Laag gehalte kalium in het bloed	76 van de 198 deelnemers (38%)	84 van de 201 deelnemers (42%)
Lage aantallen bloedplaatjes in het bloed	80 van de 198 deelnemers (40%)	76 van de 201 deelnemers (38%)
Constipatie	71 van de 198 deelnemers (36%)	61 van de 201 deelnemers (30%)
Lage aantallen witte bloedcellen in het bloed	65 van de 198 deelnemers (33%)	54 van de 201 deelnemers (27%)

Tabel 2. Niet-intensieve behandelgroep: Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Glasdegib plus standaard chemotherapie (162 deelnemers)	Placebo plus standaard chemotherapie (160 deelnemers)
Lage aantallen rode bloedcellen in het bloed	75 van de 162 deelnemers (46%)	73 van de 160 deelnemers (46%)
Constipatie	59 van de 162 deelnemers (36%)	52 van de 160 deelnemers (33%)
Misselijkheid	58 van de 162 deelnemers (36%)	44 van de 160 deelnemers (28%)
Longontsteking	43 van de 162 deelnemers (27%)	48 van de 160 deelnemers (30%)
Koorts	48 van de 162 deelnemers (30%)	42 van de 160 deelnemers (26%)

Hadden de deelnemers aan de studie ernstige medische problemen?

Een medisch probleem wordt als 'ernstig' beschouwd als het levensbedreigend is, er ziekenhuiszorg nodig is of het blijvende problemen veroorzaakt.

In de intensieve behandelgroep hadden 135 deelnemers (34%, of 135 van de 399 deelnemers) ernstige medische problemen.

- 86 van de 198 (43%) deelnemers die glasdegib plus intensieve chemotherapie namen, hadden ernstige medische problemen.
 - Daarvan hadden 41 van de 198 (21%) ernstige medische problemen die werden beschouwd als gerelateerd aan de behandeling.

- 92 van de 201 (46%) deelnemers die placebo plus intensieve chemotherapie namen, hadden ernstige medische problemen.
 - Daarvan hadden 43 van de 201 (21%) ernstige medische problemen die werden beschouwd als gerelateerd aan de behandeling.

In Tabel 3 staan alle ernstige medische problemen die door minstens 5% van de deelnemers in de intensieve behandelgroep werden gemeld.

Tabel 3. Intensieve behandelgroep: Vaak gemelde ernstige medische problemen		
Ernstig medisch probleem	Glasdegib plus intensieve chemotherapie (198 deelnemers)	Placebo plus intensieve chemotherapie (201 deelnemers)
Lage aantallen neutrofielen, een type witte bloedcel, in het bloed plus koorts	18 van de 198 deelnemers (9%)	17 van de 201 deelnemers (8%)
Bloedvergiftiging (sepsis)	15 van de 198 deelnemers (8%)	13 van de 201 deelnemers (6%)
Longontsteking	15 van de 198 deelnemers (8%)	11 van de 201 deelnemers (5%)
Afwijkende hartfunctietest	13 van de 198 deelnemers (7%)	8 van de 201 deelnemers (4%)

In de niet-intensieve behandelgroep hadden 241 deelnemers (75%, of 241 van de 322 deelnemers) ernstige medische problemen.

- 117 van de 162 (72%) deelnemers die glasdegib plus standaard chemotherapie namen, hadden ernstige medische problemen.
 - Daarvan hadden 45 van de 162 (28%) ernstige medische problemen die werden beschouwd als gerelateerd aan de behandeling.

- 124 van de 160 (78%) deelnemers die placebo plus standaard chemotherapie namen, hadden ernstige medische problemen.
 - Daarvan hadden 37 van de 160 (23%) ernstige medische problemen die werden beschouwd als gerelateerd aan de behandeling.

In Tabel 4 staan alle ernstige medische problemen die door minstens 5% van de deelnemers in de niet-intensieve behandelgroep werden gemeld.

Tabel 4. Niet-intensieve behandelgroep: Vaak gemelde ernstige medische problemen door studiedeelnemers		
Ernstig medisch probleem	Glasdegib plus standaard chemotherapie (162 deelnemers)	Placebo plus standaard chemotherapie (160 deelnemers)
Longontsteking	29 van de 162 deelnemers (18%)	36 van de 160 deelnemers (23%)
Lage aantallen neutrofielen, een type witte bloedcel, in het bloed plus koorts	24 van de 162 deelnemers (15%)	20 van de 160 deelnemers (13%)
Acute myeloïde leukemie (AML) verergerde	14 van de 162 deelnemers (9%)	22 van de 160 deelnemers (14%)
Bloedvergiftiging (sepsis)	14 van de 162 deelnemers (9%)	10 van de 160 deelnemers (6%)
Blaasontsteking	9 van de 162 deelnemers (6%)	4 van de 160 deelnemers (3%)
Koorts	11 van de 162 deelnemers (7%)	11 van de 160 deelnemers (7%)

In de intensieve behandelgroep overleden 90 (45%) van de deelnemers die glasdegib plus intensieve chemotherapie namen tijdens de studie. Er waren 88 (43%) deelnemers die placebo plus intensieve chemotherapie namen die overleden. De meest voorkomende reden voor overlijden was het erger worden van de AML. Dit werd gemeld bij 52 (26%) deelnemers die glasdegib plus intensieve chemotherapie namen en 49 (24%) deelnemers die placebo plus intensieve chemotherapie namen.

In de niet-intensieve behandelgroep overleden 117 (72%) van de deelnemers die glasdegib plus standaard chemotherapie namen tijdens de studie. Er waren 113 (70%) deelnemers die placebo plus standaard chemotherapie namen die overleden. De meest voorkomende reden voor overlijden was het erger worden van de AML. Dit werd gemeld bij 69 (42%) deelnemers die glasdegib plus standaard chemotherapie namen en 68 (42%) deelnemers die placebo plus standaard chemotherapie namen.

Waar vind ik meer informatie over deze studie?

Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de resultaten van uw studie.

Voor meer details over uw studieprotocol kunt u terecht op:

Het volledige wetenschappelijke verslag van deze studie is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov

Gebruik de studiereferentie
NCT03416179

www.clinicaltrialsregister.eu

Gebruik de studiereferentie
2017-002822-19

[www.pfizer.com/research/
research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Gebruik het protocolnummer
B1371019

De onderzoekers bekijken de resultaten van veel studies vooraleer zij besluiten welke geneesmiddelen het beste werken en het veiligst zijn voor patiënten.

Nogmaals bedankt voor uw vrijwillige
deelname aan deze studie.

Wij doen onderzoek en proberen daarbij de
beste methodes te vinden om patiënten te
helpen, en u hebt ons daarbij geholpen!