

## Een onderzoek met afatinib vergeleken met methotrexaat bij patiënten met hoofd-halskanker die is teruggekeerd of is uitgezaaid

Dit is een samenvatting van een klinisch onderzoek bij patiënten met hoofd-halskanker. Het is geschreven voor het algemene publiek. Er staat informatie in over hoe onderzoekers het onderzoek hebben uitgevoerd en wat de resultaten waren.

We danken alle patiënten die hebben deelgenomen aan dit onderzoek. Dankzij uw deelname hebt u onderzoekers geholpen een antwoord te geven op belangrijke vragen over afatinib en de behandeling van hoofd-halskanker.



### Waarover ging dit onderzoek?

De patiënten in dit onderzoek hadden een type kanker, 'plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied' genoemd. Dit is een type kanker van de mond en de keel. Bovendien waren de patiënten al behandeld, maar was hun kanker teruggekeerd of uitgezaaid. De standaardbehandeling voor dit type kanker die is teruggekeerd of uitgezaaid, bestaat uit chemotherapie op basis van platina. Bij vele patiënten keert de kanker echter terug, ondanks behandeling met chemotherapie. De bedoeling van dit onderzoek was testen hoe behandeling met afatinib, vergeleken met methotrexaat, kon helpen om de verdere groei van kanker te voorkomen bij patiënten bij wie de kanker na chemotherapie was teruggekeerd. In de loop van het onderzoek verzamelden onderzoekers ook informatie over bijwerkingen van afatinib en methotrexaat.

Dit onderzoek startte in januari 2012 en eindigde in december 2016.



### Waarom was het onderzoek nodig?

Er is behoefte aan nieuwe behandelingen voor plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Dit type kanker kan snel groeien en kan zich snel verspreiden. Plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied is een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden als gevolg van kanker. Elk jaar worden wereldwijd meer dan 600.000 gevallen van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied gediagnosticeerd. De standaardbehandeling bestaat uit een chirurgische ingreep, radiotherapie of chemotherapie. Hoewel sommige patiënten na de behandeling ziektevrij zijn, bestaat het risico dat sommige kankercellen achterblijven in het lichaam en dat tumoren terugkeren. Bij meer dan de helft van de patiënten die met chemotherapie of radiotherapie zijn behandeld of een chirurgische ingreep ondergingen, komt hun kanker terug of verspreid hun kanker naar andere delen van het lichaam.

Afatinib wordt bestudeerd om te zien of het kan voorkomen dat de tumoren verder groeien bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. In dit onderzoek waren patiënten behandeld met chemotherapie, maar hun kanker bleef toch nog groeien. Methotrexaat is een geneesmiddel dat is goedgekeurd voor gebruik bij deze patiënten. Het wordt gebruikt nadat de eerste pogingen van behandeling gefaald hebben en de kanker terugkeert of zich verspreidt. Onderzoekers wilden afatinib vergelijken met methotrexaat, beide als behandeling voor plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.



## Welke geneesmiddelen werden bestudeerd?

Afatinib (ook BIBW 2992 genoemd) is een geneesmiddel dat helpt om te voorkomen dat kanker groeit en zich verspreidt. Afatinib blokkeert permanent diverse groeifactor signalen (waaronder een eiwit, EGFR genoemd). Het wordt gebruikt bij bepaalde types van longkanker die groeien als gevolg van EGFR-mutaties. Afatinib wordt in de vorm van een tablet via de mond ingenomen.

Methotrexaat is een ander geneesmiddel dat kan voorkomen dat tumoren groeien en zich verspreiden. Methotrexaat wordt gebruikt als behandeling voor kanker, waaronder hoofd-halskanker. Bovendien wordt het gebruikt voor het behandelen van andere ziekten, zoals reumatoïde artritis en ernstige gevallen van psoriasis. Methotrexaat wordt met een intraveneuze injectie toegediend. Dit wil zeggen dat het via een plastic slangetje en naald in een ader wordt gedruppeld.



## Wie nam deel aan het onderzoek?

Alle patiënten in dit onderzoek waren volwassenen met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Patiënten met kanker van de nasofarynx (het bovenste gedeelte van de keel, achter de neus), sinussen of speekselklieren konden niet deelnemen aan het onderzoek. Patiënten in het onderzoek hadden kanker die was teruggekeerd of die zich had verspreid naar andere delen van hun lichaam. Ze hadden al chemotherapie op basis van platina gekregen, maar de ziekte bleef zich verspreiden. Ze hadden tumoren die niet met een chirurgische ingreep konden worden verwijderd.

In totaal namen 483 patiënten deel aan het onderzoek, waaronder 412 mannen en 71 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 60 jaar. De jongste patiënt was 32 jaar oud en de oudste patiënt 88 jaar. Van die patiënten kregen er 480 ofwel afatinib of methotrexaat tijdens het onderzoek. Drie patiënten kregen geen enkel onderzoeksgeneesmiddel.

De tabel hieronder en op de volgende pagina geeft het aantal patiënten in verschillende geografische regio's en landen die aan het onderzoek deelnamen.

Geografische regio	Landen	Aantal patiënten
Europa	Oostenrijk, België, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Italië, Rusland, Spanje, Zweden, Zwitserland	369
Noord-/Latijns-Amerika	Argentinië, Brazilië, Mexico, Verenigde Staten	60
Azië	Japan	43
Overige	Israël, Zuid-Afrika	11



## Hoe werd dit onderzoek uitgevoerd?

Ongeveer twee derde van de patiënten (320 patiënten) in dit onderzoek werd behandeld met afatinib en de overige 160 patiënten werden behandeld met methotrexaat. Wie welke behandeling kreeg, werd door het toeval bepaald. Patiënten en artsen wisten of de patiënten afatinib of methotrexaat kregen.

Patiënten in de afatinib-groep startten met een dosis van 40 milligram (mg) eenmaal per dag. Patiënten in de methotrexaat-groep startten bij een dosis op basis van hun lichaamsomvang (40 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak, of m<sup>2</sup>) eenmaal per week. Van elke behandeling kon de dosis worden verhoogd of verlaagd; dit hing af van het feit of de patiënten bijwerkingen hadden die ze niet konden verdragen.

Patiënten moesten afatinib-tabletten nemen of injecties met methotrexaat toegediend krijgen totdat hun kanker verder groeide of totdat ze bijwerkingen hadden die ze niet konden verdragen.

Alle patiënten in het onderzoek volgden dezelfde procedures:

- Zolang de patiënten hun onderzoeksgeneesmiddel kregen, kwamen zij eenmaal per week voor een bezoek naar de arts.
- Tijdens die bezoeken beantwoordden de patiënten vragen over hun gezondheid.
- Tijdens sommige bezoeken werden tests uitgevoerd om na te gaan of de kanker van de patiënt was gegroeid en of zich nieuwe tumoren hadden gevormd. Er werden ook nog andere evaluaties gedaan om de gezondheid van de patiënt te controleren.
- Tijdens alle bezoeken verzamelden de artsen informatie over bijwerkingen.

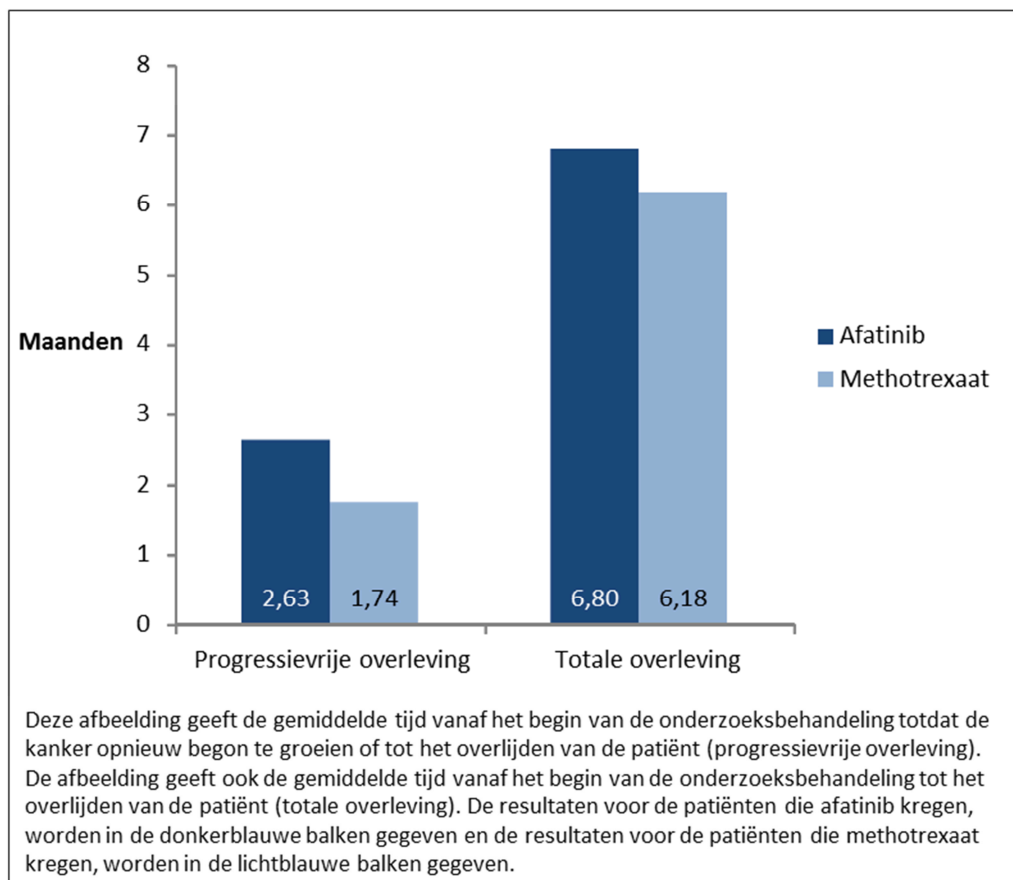
Om na te gaan of afatinib of methotrexaat kon voorkomen dat de kanker verder groeide, noteerden de onderzoekers de tijd vanaf het moment waarop met de geneesmiddelen werd begonnen totdat de kanker verder groeide of tot het overlijden van de patiënt. Dit wordt 'progressievrije overleving' genoemd. Voorts noteerden onderzoekers ook de tijd vanaf het moment waarop met de geneesmiddelen werd begonnen tot het overlijden van de patiënt als gevolg van kanker of als gevolg van een andere oorzaak. Dit wordt 'totale overleving' genoemd.



## Wat waren de resultaten van dit onderzoek?

De gemiddelde progressievrije overleving was langer voor patiënten die afatinib kregen dan voor patiënten die methotrexaat kregen. De gemiddelde progressievrije overleving bedroeg 2,63 maanden voor patiënten die afatinib kregen en 1,74 maanden voor patiënten die methotrexaat kregen. Deze resultaten worden weergegeven in de afbeelding op de volgende pagina. Het risico dat de kanker verder groeide of dat de patiënt zou overlijden, lag 20% lager voor patiënten in de afatinib-groep dan voor patiënten in de methotrexaat-groep. Onderzoekers maakten gebruik van statistische tests op de resultaten om te controleren of de resultaten betrouwbaar waren. Ze constateerden dat dit verschil in progressievrije overleving wellicht niet aan toeval kon worden toegeschreven. In het algemeen was er bij 85,4% van de patiënten in de afatinib-groep en bij 83,9% van de patiënten in de methotrexaat-groep sprake van groei van hun kanker of kwamen ze te overlijden.

Onderzoekers keken ook naar de totale overleving. Ze kwamen tot de vaststelling dat er geen verschil was in gemiddelde totale overleving tussen patiënten die afatinib kregen en patiënten die methotrexaat kregen. De gemiddelde totale overleving bedroeg 6,80 maanden in de afatinib-groep en 6,18 maanden in de methotrexaat-groep. Het risico van overlijden was ongeveer hetzelfde in beide groepen. Onderzoekers maakten gebruik van statistische tests op de resultaten. Ze constateerden dat dit verschil in totale overleving wellicht aan toeval kon worden toegeschreven. Deze resultaten worden weergegeven in de afbeelding op de volgende pagina. In het algemeen was er bij 68,3% van de patiënten in de afatinib-groep en bij 70,8% van de patiënten in de methotrexaat-groep sprake van overlijden in de loop van het onderzoek.



De resultaten die hierboven worden beschreven, zijn gebaseerd op een analyse die is uitgevoerd terwijl het onderzoek nog lopende was in 2014. Na voltooiing van het onderzoek bevestigde een eindanalyse deze resultaten.



## Waren er ongewenste effecten?

Ongewenste effecten zijn gezondheidsproblemen waarvan de artsen van mening waren dat ze door de onderzoeksgeneesmiddelen werden veroorzaakt. In dit onderzoek hadden 303 van de 320 patiënten (95%) in de afatinib-groep en 137 van de 160 patiënten (86%) in de methotrexaat-groep ongewenste effecten.

De vaakst voorkomende ongewenste effecten worden in de tabel op de volgende pagina gegeven.

	<b>Afatinib (320 patiënten)</b>	<b>Methotrexaat (160 patiënten)</b>
Patiënten met een ongewenst effect	303 patiënten (95%)	137 patiënten (86%)
Diarree	231 patiënten (72%)	19 patiënten (12%)
Huiduitslag	127 patiënten (40%)	9 patiënten (6%)
Aften (stomatitis)	68 patiënten (21%)	28 patiënten (18%)
Acneachtige huid (acneïforme dermatitis)	65 patiënten (20%)	4 patiënten (3%)
Zwelling van de slijmvliesbekleding (slijmvliesontsteking)	65 patiënten (20%)	40 patiënten (25%)
Misselijkheid	64 patiënten (20%)	36 patiënten (23%)

Sommige ongewenste effecten waren ernstig omdat ze een bezoek aan het ziekenhuis of een langer verblijf in het ziekenhuis vereisten, omdat ze levensbedreigend waren, omdat de onmiddellijke hulp van een arts nodig was of omdat ze een fatale afloop kenden.

In dit onderzoek hadden 44 patiënten (13,8%) in de afatinib-groep en 18 patiënten (11,3%) in de methotrexaat-groep ernstige ongewenste effecten. Het ging om 2 patiënten (0,6%) in de afatinib-groep en 5 patiënten (3,1%) in de methotrexaat-groep die overleden als gevolg van ongewenste effecten.

## Zijn er vervolgonderzoeken?

Als er meer klinische onderzoeken worden uitgevoerd met afatinib, kunt u ze vinden op publieke websites die in de paragraaf op de volgende pagina worden gegeven. Om naar deze onderzoeken te zoeken, moet u de volgende namen gebruiken: BIBW 2992, afatinib.



## Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt de wetenschappelijke samenvattingen van de onderzoeksresultaten vinden op de volgende websites:

[www.trials.boehringer-ingelheim.com](http://www.trials.boehringer-ingelheim.com)

zoek op het onderzoeksnummer: 1200.43

[www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

zoek op het EudraCT-nummer: 2011-000391-34

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

zoek op het NCT-nummer: NCT01345682

De sponsor van dit onderzoek was Boehringer Ingelheim.

De volledige titel van het onderzoek is:

LUX-Head & Neck 1: A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy.

---

## Belangrijke opmerking

Deze samenvatting geeft alleen de resultaten van één onderzoek en is daarom geen weergave van alle kennis over het onderzochte geneesmiddel. Doorgaans wordt er meer dan één onderzoek uitgevoerd om na te gaan hoe goed een geneesmiddel werkt en welke bijwerkingen het geneesmiddel heeft. Andere onderzoeken kunnen tot andere resultaten leiden.

U dient de in Nederland geldende productinformatie (bijsluiter) of uw arts te raadplegen om meer informatie te verkrijgen over het onderzochte geneesmiddel. U mag uw therapie niet veranderen op basis van de resultaten van dit onderzoek zonder daarover eerst met uw arts te hebben gesproken. Raadpleeg altijd uw arts over uw specifieke therapie.

Boehringer Ingelheim heeft deze samenvatting voor leken opgesteld in overeenstemming met de verplichtingen inzake transparantie. Deze samenvatting voor leken is bedoeld voor doelgroepen binnen de Europese Unie.

©Boehringer Ingelheim International GmbH.