

Resultaten van klinisch onderzoek

Deze samenvatting meldt de resultaten van slechts één onderzoek. Onderzoekers moeten naar de resultaten van veel soorten onderzoeken kijken om te begrijpen of een onderzoeksgeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van dit onderzoek kunnen afwijken van de resultaten van andere onderzoeken die door de onderzoekers worden beoordeeld.

Opdrachtgever: Pfizer Inc.

Onderzocht(e) geneesmiddel(en): Een combinatie van encorafenib en binimetinib

Protocolnummer: C4221003 (ARRAY-818-103)

Onderzoekperiode: 2 januari 2018 tot 11 juli 2022 voor deel 1 en 2
januari 2018 tot 29 mei 2023 voor deel 2

Titel van dit onderzoek: Farmacokinetisch onderzoek naar de geneesmiddeleninteractie van probe-geneesmiddelen die met encorafenib en binimetinib zijn toegediend bij patiënten met melanoom of andere gevorderde solide tumoren waarbij sprake is van een BRAF V600-mutatie [Een open-label fase 1-onderzoek ter beoordeling van geneesmiddeleninteracties bij gebruik van gelijktijdig met encorafenib en binimetinib toegediende middelen bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom of andere gevorderde solide tumoren, waarbij sprake is van een *BRAF* V600-mutatie]

Datum van dit verslag: 12 juli 2023

— Bedankt —



Pfizer, de opdrachtgever, wil u bedanken voor uw deelname als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen.

Deze samenvatting beschrijft de resultaten van het onderzoek. Indien u vragen heeft over het onderzoek of de resultaten, neem dan contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekslocatie.

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Wat zijn inoperabel of geavanceerd melanoom en een solide tumor?

Kanker is een ziekte waarbij sommige lichaamscellen onbeheerst groeien en zich naar andere delen van het lichaam kunnen verspreiden. Inoperabel betekent dat de kanker niet helemaal kan worden verwijderd met een operatie. Gemetastaseerd betekent dat de kanker zich heeft verspreid van de plek waar het is ontstaan naar een ander deel van het lichaam verderop. Zowel inoperabele als gemetastaseerde kanker wordt beschouwd als gevorderde kanker. Melanoom is een vorm van huidkanker van een bepaald type huidcel, een melanocyt (de cel die de kleur van de huid bepaalt). Een solide tumor, een veelvoorkomende vorm van kanker, is een abnormale massa die geen vloeistof bevat.

De personen aan de studie deelnamen, hadden kanker met een bepaalde genmutatie (verandering van het gen) genaamd BRAF. De BRAF V600-mutatie kan ervoor zorgen dat de kankercellen groeien en zich verspreiden.

Wat zijn encorafenib en binimetinib?

Encorafenib (en-ko-raf-e-nib), ook bekend onder de merknaam Braftovi[®], en binimetinib (bin-i-me-ti-nib), ook bekend onder de merknaam Mektovi[®], zijn twee verschillende soorten geneesmiddelen die de groei van kanker remmen. Ze werken door zich op bepaalde eiwitten te richten die de kankercellen helpen groeien. Door deze eiwitten te blokkeren, kunnen encorafenib en binimetinib helpen de groei van kankercellen te vertragen of te stoppen.

Encorafenib en binimetinib worden allebei via de mond ingenomen. In deze studie zijn deze geneesmiddelen samen gegeven. Het

onderzoeksgeneesmiddel wordt daarom ook 'combinatiebehandeling encorafenib + binimetinib' genoemd.

Een combinatiebehandeling van encorafenib + binimetinib is in verschillende landen goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom waarbij sprake is van een *BRAF* V600-mutatie, waaronder de Verenigde Staten, Japan, Canada en de Europese Unie.

Wat was het doel van dit onderzoek?

Het hoofddoel van dit onderzoek was het meten van het effect van encorafenib (in combinatie met binimetinib) op de hoeveelheid andere geneesmiddelen en het effect van een geneesmiddel genaamd modafinil op de hoeveelheid encorafenib bij patiënten met inoperabel gevorderd/gemetastaseerd melanoom of solide tumor, waarbij sprake is van een *BRAF* V600-mutatie. Modafinil is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om slaapstoornissen te behandelen.

Deze studie heeft niet de werkzaamheid van encorafenib en binimetinib bij het behandelen van gevorderde/gemetastaseerde melanoom of solide tumoren onderzocht.

De onderzoekers wilden de volgende zaken nagaan:

- **Welk effect heeft encorafenib (in combinatie met binimetinib) op de hoeveelheid andere geneesmiddelen in het lichaam?**
 - **Welk effect heeft modafinil op de hoeveelheid encorafenib in het lichaam?**
 - **Welke medische problemen hadden de deelnemers tijdens het onderzoek?**
-

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Hoe werd het onderzoek uitgevoerd?

Deelnemers aan dit onderzoek werden ingedeeld in één van drie behandelingsgroepen. In alle drie behandelingsgroepen werden verschillende geneesmiddelen toegediend, samen met encorafenib en binimetinib.

Inschrijving voor groep 1 en groep 2 gebeurde rond dezelfde tijd. Deelnemers werden door het onderzoeksteam aan groep 1 of groep 2 toegewezen. Inschrijving voor groep 3 vond plaats nadat de inschrijving voor groep 2 was voltooid.

De onderzoeksperiode werd voor elke deelnemer in 2 delen ingedeeld. In deel 1 ontvingen deelnemers encorafenib en binimetinib samen met andere geneesmiddelen, zoals hieronder beschreven. In deel 2 ontvingen deelnemers alleen encorafenib en binimetinib, totdat zij zich uit het onderzoek terugtrokken of het onderzoek werd stopgezet.

Groep 1: Deelnemers in groep 1 ontvingen in deel 1 de volgende geneesmiddelen, verspreid over drie verschillende dagen: Dag -7, dag 1 en dag 14, zie afbeelding 1 (dag -7 is 7 dagen voor dag 1):

- Losartan als tablet (een geneesmiddel voor hoge bloeddruk)
- Midazolam als oraal siroop (een geneesmiddel om slaap op te wekken)
- Cafeïne als orale vloeistof
- Omeprazol als capsule (een geneesmiddel tegen maagklachten)
- Dextromethorfan als capsule (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoest te onderdrukken)

Deelnemers in groep 1 ontvingen iedere dag van de studie ook encorafenib en binimetinib, vanaf dag 1:

- Zes capsules van 75 mg encorafenib (totale dagelijkse dosis van 450 mg)
- Drie capsules van 15 mg binimetinib 's ochtends en drie capsules van 15 mg binimetinib 's avonds (totale dagelijkse dosis van 90 mg)

Groep 2: Deelnemers in groep 2 ontvingen in deel 1 de volgende geneesmiddelen, verspreid over drie verschillende dagen: Dag -7, dag 1 en dag 14, zie afbeelding 1:

- Rosuvastatine als tablet (een geneesmiddel voor een hoog cholesterolgehalte)
- Bupropion als tablet (een geneesmiddel voor depressie en rookverslaving)

Deelnemers in groep 2 ontvingen iedere dag van de studie ook encorafenib en binimetinib, vanaf dag 1:

- Zes capsules van 75 mg encorafenib (totale dagelijkse dosis van 450 mg)
- Drie capsules van 15 mg binimetinib 's ochtends en drie capsules van 15 mg binimetinib 's avonds (totale dagelijkse dosis van 90 mg)

Groep 3: Deelnemers in groep 3 ontvingen tijdens de studie gedurende de dag encorafenib en binimetinib, vanaf dag 1:

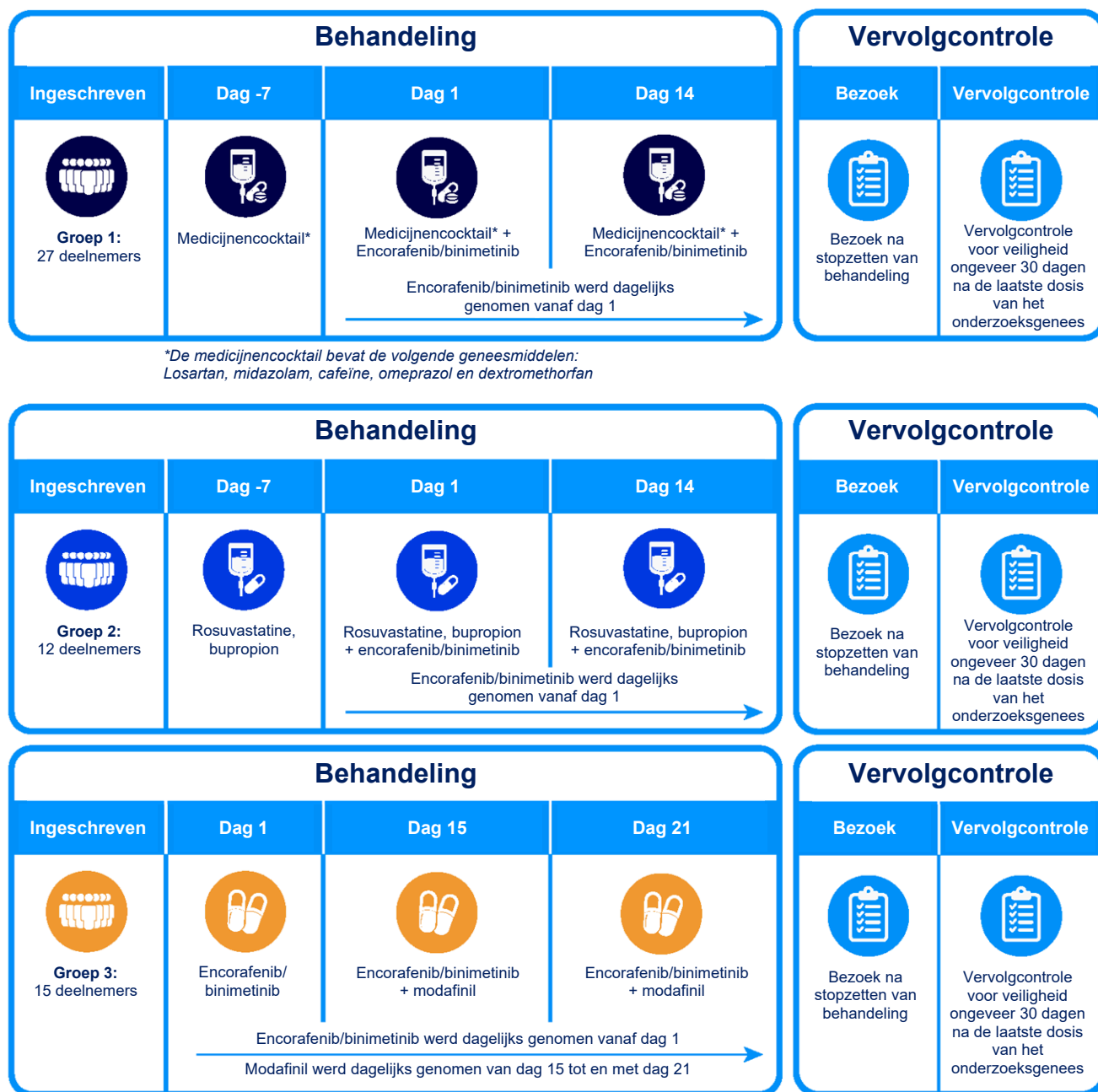
- Zes capsules van 75 mg encorafenib (totale dagelijkse dosis van 450 mg)
- Drie capsules van 15 mg binimetinib 's ochtends en drie capsules van 15 mg binimetinib 's avonds (totale dagelijkse dosis van 90 mg)

Bovendien ontvingen deelnemers in groep 3 tijdens deel 1 gedurende 7 achtereenvolgende dagen ook modafinil als tablet, van dag 15 tot en met dag 21 (zie afbeelding 1):

Onderzoekers namen tijdens de studie bloed- en urinemonsters van deelnemers en maten de hoeveelheid verschillende geneesmiddelen en bijbehorende metabolieten in de monsters. Metabolieten zijn chemische stofjes die worden geproduceerd wanneer een geneesmiddel door het lichaam wordt afgebroken. De onderzoekers controleerden ook de gezondheid van de deelnemers tijdens het onderzoek en vroegen hun hoe ze zich voelden.

Dit was een open-label onderzoek, wat betekent dat de deelnemers en de artsen wisten welke geneesmiddelen aan deelnemers werden toegediend. De onderstaande afbeelding 1 toont wat er is gebeurd tijdens het onderzoek.

Afbeelding 1. Onderzoeksopzet



Waar vond dit onderzoek plaats?

De opdrachtgever heeft dit onderzoek laten uitvoeren op 26 locaties in 5 landen in Noord-Amerika en Europa.

Wanneer vond dit onderzoek plaats?

Het onderzoek begon op 2 januari 2018 en deel 1 is afgelopen op 11 juli 2022. Deel 2 van het onderzoek is afgelopen op 29 mei 2023. Het volledige rapport met de resultaten van deel 2 is nog niet beschikbaar. Dit rapport geeft een overzicht van de informatie die is verzameld in deel 1 en deel 2 van het onderzoek, tot augustus 2020 voor groep 2 en tot juli 2022 voor groep 1 en 3.

Wie hebben aan het onderzoek deelgenomen?

Deelnemers van dit onderzoek waren volwassenen met een bevestigde diagnose van inoperabele of gemetastaseerde gevorderde kanker met een *BRAF* V600-mutatie. Een eis was dat deelnemers eerder een standaardbehandeling voor hun kanker hadden ontvangen, maar dat deze behandeling niet effectief was of niet meer effectief was en er geen andere standaardbehandeling beschikbaar was.

In totaal hadden 56 personen zich ingeschreven voor dit onderzoek: 29 deelnemers in groep 1, 12 deelnemers in groep 2 en 15 deelnemers in groep 3. Van de 29 deelnemers in groep 1 hebben 2 deelnemers hun deelname aan het onderzoek voor de 1^e dosis encorafenib + binimetinib beëindigd. Er was 1 deelnemer gestopt omdat hun kanker was verergerd en 1 deelnemer was gestopt op aanraden van de onderzoeker. De volgende pagina's geven een overzicht van de resultaten van de 54 deelnemers die ten minste 1 dosis encorafenib en binimetinib hebben ontvangen.

- In totaal namen 27 mannen deel
- In totaal namen 27 vrouwen deel
- Alle deelnemers waren tussen de 31 en 82 jaar oud

Van de 27 deelnemers van groep 1 hebben 25 deel 1 van het onderzoek voltooid. Twee (2) deelnemers zijn wegens medische problemen in deel 1 gestopt met het innemen van de combinatiebehandeling (encorafenib + binimetinib) en hebben toen het onderzoek verlaten.

Alle 12 deelnemers van groep 2 en alle 15 deelnemers van groep 3 hebben deel 1 van het onderzoek voltooid.

Uit de gegevens die tot juli 2022 zijn verzameld van deel 2 blijkt dat 15 van de 25 (60,0%) deelnemers van groep 1 zijn gestopt met de onderzoeksbehandeling. Verder zijn 14 deelnemers (56,0%) gestopt met het onderzoek voor deel 2 was voltooid. Deelnemers gaven het vaakst aan te stoppen met de onderzoeksbehandeling omdat hun kanker erger was geworden (8 deelnemers [32,0%]). De reden die het vaakst werd gegeven voor het verlaten van het onderzoek voor de voltooiing van deel 2 was ook dat de kanker van de deelnemer erger was geworden (7 deelnemers [28,0%]).

Uit de gegevens die tot augustus 2020 zijn verzameld, blijkt dat 7 van de 12 (58,3%) deelnemers van groep 2 in deel 2 zijn gestopt met het nemen van het onderzoeksgeneesmiddel en de studie vroegtijdig hebben verlaten. Deelnemers gaven het vaakst aan te stoppen met de onderzoeksbehandeling vanwege medische problemen (3 deelnemers [25,0%]). De reden die het vaakst werd gegeven voor het stopzetten van het onderzoek voor de voltooiing van deel 2 was dat de kanker van de deelnemer erger was geworden (3 deelnemers [25,0%]).

Uit de gegevens die tot juli 2022 zijn verzameld, blijkt dat de 14 van de 15 (93,3%) deelnemers van groep 3 in deel 2 zijn gestopt met de onderzoeksbehandeling en de studie vroegtijdig hebben verlaten. Deelnemers gaven het vaakst aan te stoppen met de onderzoeksbehandeling omdat hun kanker erger was geworden (12 deelnemers [80,0%]). De reden die het vaakst werd gegeven voor het

stopzetten van het onderzoek voor de voltooiing van deel 2 was ook dat de kanker van de deelnemer erger was geworden (9 deelnemers [60,0%]).

Hoelang heeft het onderzoek geduurd?

Deel 1 heeft 35 dagen geduurd voor groepen 1 en 2 en 28 dagen voor groep 3. Het heeft 4 jaar en 6 maanden geduurd om deel 1 te voltooien. Het voltooien van deel 2 heeft ongeveer 5 jaar en 5 maanden geduurd.

Deel 1 van het onderzoek is in juli 2022 en deel 2 in mei 2023 afgelopen. De opdrachtgever heeft alle tot juli 2022 verzamelde gegevens beoordeeld en een verslag opgesteld van de resultaten. Dit is een samenvatting van dat verslag.

Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Wat was het effect van encorafenib (in combinatie met binimetinib) op de hoeveelheid van andere geneesmiddelen die door de deelnemers in groep 1 en 2 waren ingenomen?

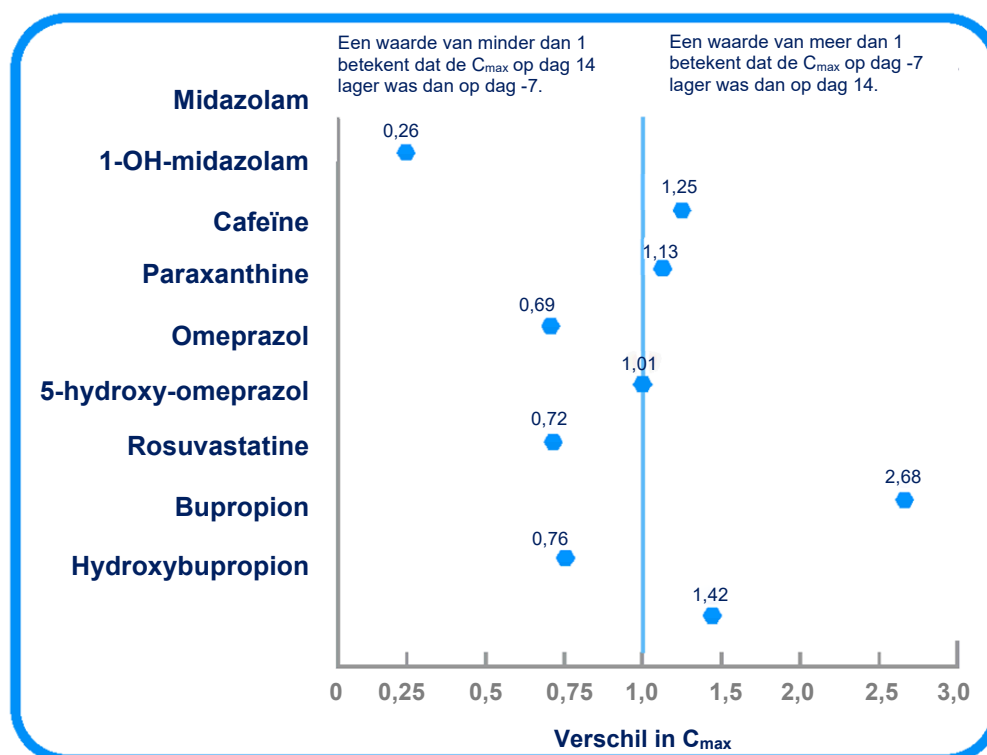
Om deze vraag te beantwoorden, hebben onderzoekers bloed- en urinemonsters van deelnemers die verschillende geneesmiddelen met encorafenib en binimetinib namen vergeleken met monsters die zijn afgenomen toen ze alleen encorafenib en binimetinib kregen.

Wat was de hoeveelheid van de verschillende geneesmiddelen en de bijbehorende metabolieten in het bloed nadat deelnemers ze met en zonder encorafenib en binimetinib hadden genomen?

- De hoogste gemiddelde hoeveelheid geneesmiddelen en metabolieten in het bloed (ook $C_{\max}$ genoemd) op dag 14 (met encorafenib in combinatie met binimetinib) vergeleken met die op

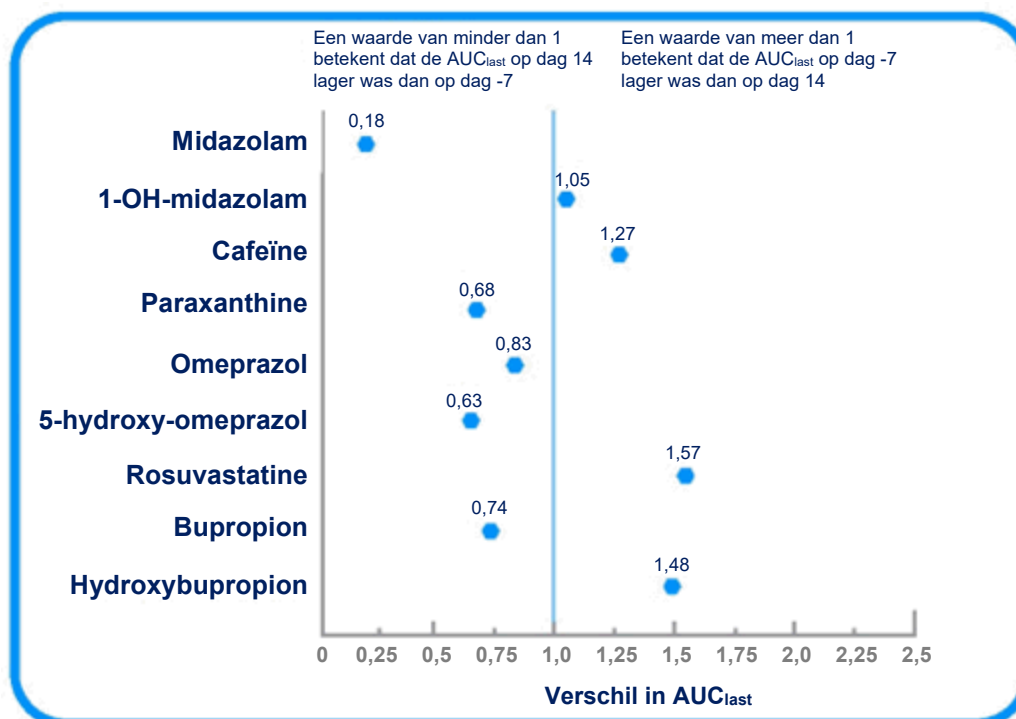
dag -7 (zonder encorafenib en binimetinib) wordt weergegeven in afbeelding 2. Het blauwe stipje is de gemiddelde waarde van de hoogste hoeveelheid geneesmiddel in het bloed ($C_{\max}$) op dag 14 vergeleken met die op dag -7. Deze waarde wordt vernoemd naast het stipje. Een waarde van minder dan 1 betekent dat de $C_{\max}$ van het geneesmiddel (op de verticale as van de grafiek) op dag 14 lager was op dag -7. Een waarde van meer dan 1 betekent dat de $C_{\max}$ van het geneesmiddel (op de verticale as van de grafiek) op dag -7 lager was op dag 14.

Afbeelding 2. Het effect van encorafenib in combinatie met binimetinib op de hoogste hoeveelheid (piekhoeveelheid) van verschillende geneesmiddelen en bijbehorende metabolieten in het bloed ($C_{\max}$)



- De gemiddelde totale hoeveelheid van de verschillende geneesmiddelen van het moment dat ze werden ingenomen tot het moment dat de laagste hoeveelheid werd gedetecteerd in het bloed (ook AUC_{last} genoemd) op dag 14 (met encorafenib in combinatie met binimetinib) vergeleken met die van dag -7 (zonder encorafenib en binimetinib) wordt in afbeelding 3 weergegeven.

Afbeelding 3. Effect van encorafenib in combinatie met binimetinib op de totale hoeveelheid van verschillende geneesmiddelen van het moment dat ze werden ingenomen tot het moment dat de laagste hoeveelheid werd gedetecteerd in het bloed (AUC_{last})

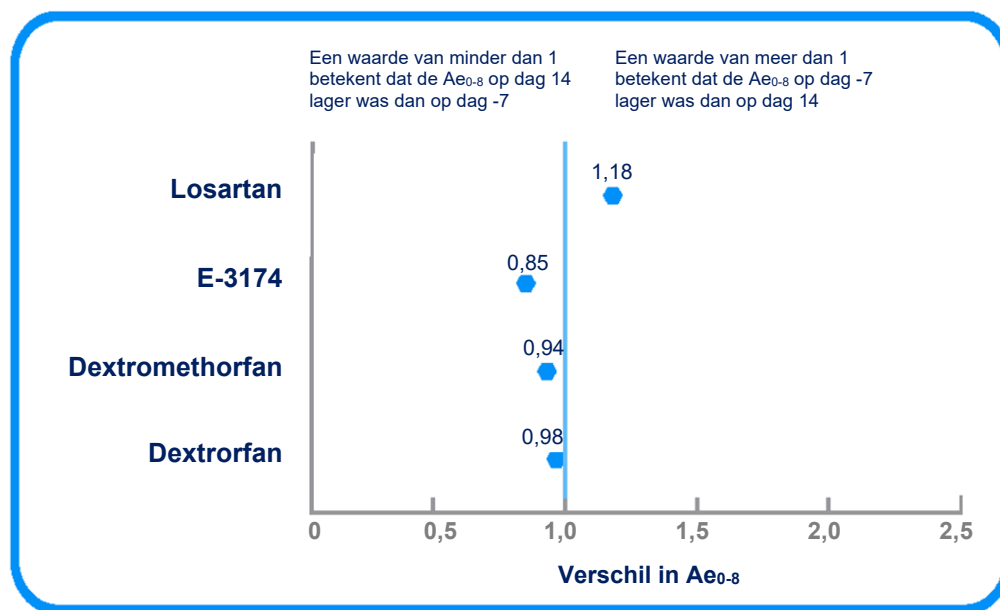


- Hieronder staan de resultaten van de grootste hoeveelheid (piekhoeveelheid) geneesmiddelen in het bloed ($C_{\max}$) en de totale hoeveelheid geneesmiddelen van wanneer ze werden ingenomen tot wanneer de laagste hoeveelheid werd gedetecteerd in het bloed (AUC_{last}) vergeleken van dag -7 tot dag 14.
 - Wanneer encorafenib (in combinatie met binimetinib) samen met midazolam werd genomen, was de $C_{\max}$ ongeveer 74% lager dan wanneer midazolam alleen werd genomen. De AUC_{last} van midazolam van wanneer het met encorafenib en binimetinib werd genomen was ongeveer 82% minder dan wanneer het alleen werd genomen.
 - De $C_{\max}$ en AUC_{last} van cafeïne namen respectievelijk met ongeveer 13% en 27% toe wanneer het samen met encorafenib en binimetinib werd ingenomen.
 - Wanneer omeprazol in combinatie met encorafenib en binimetinib werd ingenomen, veranderde de $C_{\max}$ niet en nam de AUC_{last} met ongeveer 17% af.
 - Wanneer rosuvastatine in combinatie met encorafenib en binimetinib werd ingenomen, steeg de $C_{\max}$ met een factor van 2,7 en nam de AUC_{last} met een factor van ongeveer 1,6 toe.
 - De $C_{\max}$ en AUC_{last} van bupropion namen respectievelijk met ongeveer 25% en 26% af wanneer het samen met encorafenib en binimetinib werd ingenomen.

Hoeveel geneesmiddelen en bijbehorende metabolieten kwamen er in de urine gedurende 8 uur nadat deelnemers de geneesmiddelen met en zonder encorafenib en binimetinib hadden genomen?

- In afbeelding 4 staat de hoeveelheid geneesmiddelen die gedurende 8 uur na inname in de urine kwam op dag 14 (met encorafenib en binimetinib) vergeleken met dag -7 (zonder encorafenib en binimetinib). Dit wordt ook Ae_{0-8} genoemd.
- Het blauwe stipje is de gemiddelde Ae_{0-8} van verschillende geneesmiddelen op dag 14 vergeleken met de gemiddelde Ae_{0-8} op dag -7. Deze waarde wordt vernoemd naast het stipje. Een waarde van minder dan 1 betekent dat de Ae_{0-8} van het geneesmiddel (op de verticale as van de grafiek) op dag 14 lager was dan op dag -7. Een waarde van meer dan 1 betekent dat de Ae_{0-8} van dat geneesmiddel op dag -7 lager was dan op dag 14.

Afbeelding 4. Het effect van encorafenib in combinatie met binimetinib op de hoeveelheid geneesmiddelen en metabolieten die in de urine kwamen gedurende 8 uur nadat deelnemers de geneesmiddelen hadden genomen (A_{e0-8})



- Gedurende 8 uur na inname kwam meer losartan in de urine wanneer het samen met encorafenib en binimetinib werd genomen dan wanneer het alleen werd genomen.
- Gedurende 8 uur na inname kwam ongeveer evenveel dextromethorfan in de urine wanneer het samen met encorafenib en binimetinib werd genomen vergeleken met wanneer het alleen werd genomen.

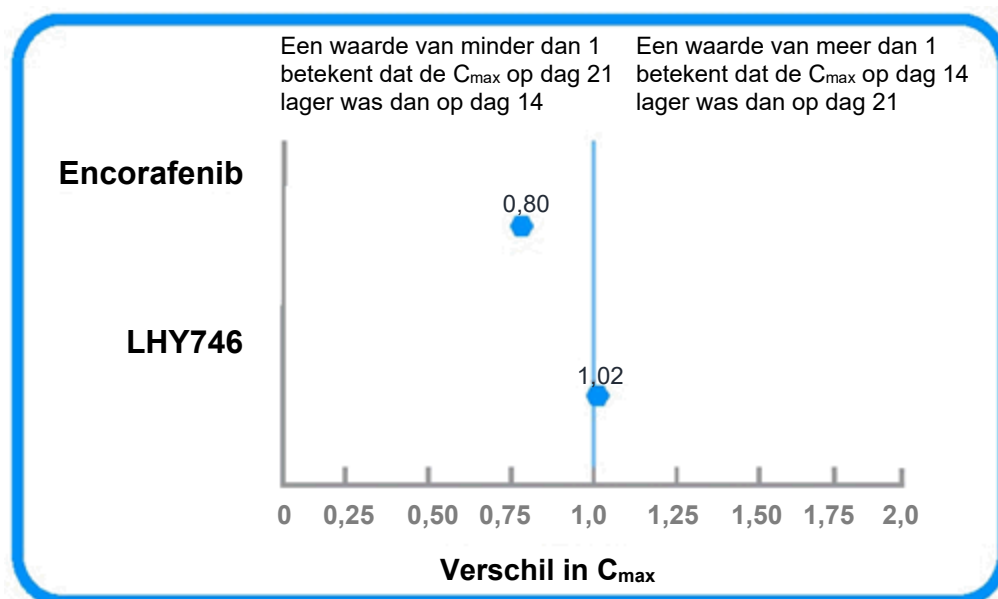
Wat was het effect van modafinil op de hoeveelheid encorafenib?

Om deze vraag te beantwoorden, hebben onderzoekers twee bloedmonsters van deelnemers vergeleken: één van wanneer ze encorafenib en binimetinib met modafinil hadden genomen en één van wanneer ze de geneesmiddelen zonder modafinil hadden genomen.

Wat was de hoeveelheid encorafenib en de bijbehorende metaboliet in het bloed nadat deelnemers encorafenib in combinatie met binimetinib hadden genomen, met en zonder modafinil?

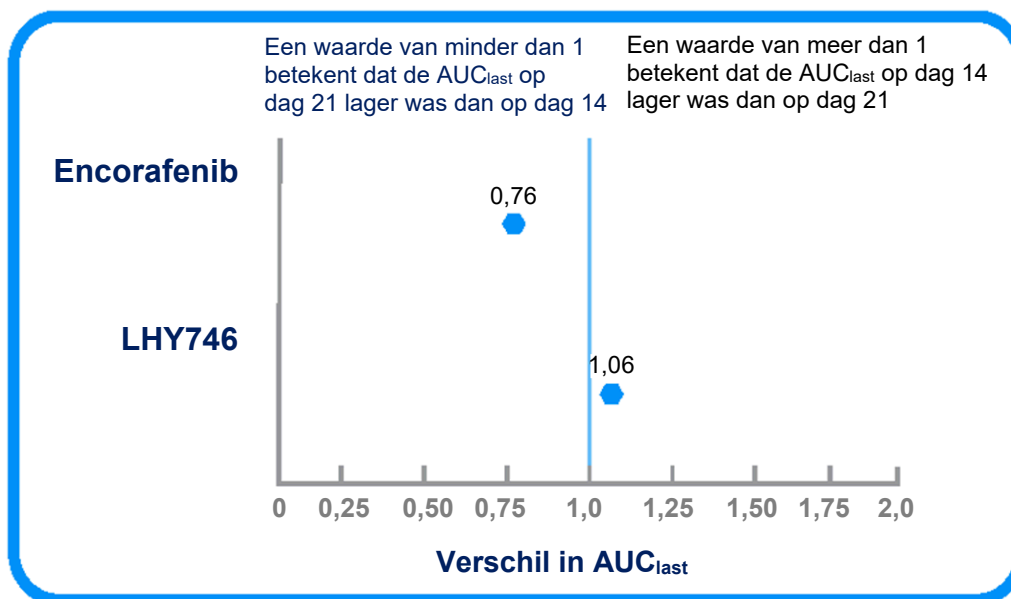
- Afbeelding 5 toont de gemiddelde hoogste hoeveelheid (piekhoeveelheid) van encorafenib en diens metaboliet LHY746 in het bloed ($C_{\max}$) op dag 21 (met modafinil) vergeleken met dag 14 (zonder modafinil). LHY746 wordt gevormd wanneer het lichaam encorafenib afbreekt.
- Het blauwe stipje is de gemiddelde $C_{\max}$ van encorafenib en LHY746 op dag 21 vergeleken met de gemiddelde $C_{\max}$ op dag 14. Deze waarde wordt vernoemd naast het stipje. Een waarde van minder dan 1 betekent dat de $C_{\max}$ op dag 21 lager was dan op dag 14. Een waarde van meer dan 1 betekent dat de $C_{\max}$ op dag 14 lager was dan op dag 21.

Afbeelding 5. Effect van modafinil op de hoogste hoeveelheid (piekhoeveelheid) van encorafenib en diens metaboliet (LHY746) in het bloed ($C_{\max}$)



- Afbeelding 6 toont de gemiddelde totale hoeveelheid encorafenib en diens metaboliet LHY746 van het moment dat encorafenib werd ingenomen tot het moment dat de laagste hoeveelheid werd gedetecteerd in het bloed (AUC_{last}) op dag 21 (met modafinil) vergeleken met dag 14 (zonder modafinil).

Afbeelding 6. Effect van modafinil op de totale hoeveelheid encorafenib en diens metaboliet (LHY746) van het moment dat encorafenib werd ingenomen tot het moment dat de laagste hoeveelheid werd gedetecteerd in het bloed (AUC_{last})



- Bij deelnemers van groep 3 was de C_{max} van encorafenib samen met modafinil ongeveer 20% minder dan die van encorafenib zonder modafinil. Ook was de AUC_{last} van encorafenib samen met modafinil ongeveer 24% minder dan die van encorafenib zonder modafinil.

Op basis van deze resultaten concludeerden de onderzoekers dat de resultaten waarschijnlijk geen toeval zijn. Het is mogelijk dat sommige geneesmiddelen die in dit onderzoek zijn onderzocht zich anders in het lichaam gedragen wanneer ze met encorafenib en binimetinib worden genomen. Encorafenib kan zich ook anders in het lichaam gedragen wanneer het samen met modafinil wordt ingenomen.

Dit betekent niet dat deze resultaten bij iedereen in dit onderzoek voorkwamen. Dit is een samenvatting van enkele van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Andere onderzoeken kunnen andere resultaten opleveren.

Welke medische problemen hadden de deelnemers tijdens het onderzoek?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens het onderzoek hebben gehad. Deelnemers konden medische problemen gehad hebben om redenen die geen verband hielden met het onderzoek (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een onderzoeksbehandeling of door een ander geneesmiddel dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Artsen proberen te begrijpen welke effecten een onderzoeksgeneesmiddel op een deelnemer kan hebben door in veel onderzoeken de medische problemen van een groot aantal behandelingsgroepen met elkaar te vergelijken.

In deel 1 van het onderzoek hadden 46 deelnemers ten minste 1 medisch probleem: 26 van de 27 deelnemers van groep 1, 9 van de 12 deelnemers van groep 2 en 11 van de 15 deelnemers van groep 3. In totaal hebben 5 deelnemers deel 1 van het onderzoek verlaten wegens medische problemen: 3 deelnemers in groep 1 en 2 deelnemers in groep 2.

Volgens de gegevens die tot juli 2022 zijn verzameld van groepen 1 en 3 en tot augustus 2020 van groep 2, hadden in deel 2 van het onderzoek 24 deelnemers ten minste 1 medisch probleem: 16 van de 25 deelnemers van groep 1, 4 van de 12 deelnemers van groep 2 en 4 van de 15 deelnemers van groep 3. In totaal hebben 6 deelnemers deel 2 van het onderzoek

verlaten wegens medische problemen: 4 deelnemers in groep 1 en 2 deelnemers in groep 3.

De meest voorkomende medische problemen (die door 3 of meer deelnemers tijdens deel 1 van het onderzoek zijn gemeld) worden hieronder beschreven.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van tabel 1.

Instructies voor het begrijpen van tabel 1.

- In de **eerste** kolom van tabel 1 staan de medische problemen die vaak tijdens deel 1 het onderzoek werden gemeld. Tabel 1 benoemt alle medische problemen die door 3 of meer deelnemers werden gemeld.
- De **tweede** kolom geeft weer hoeveel van de 27 deelnemers in groep 1 die de onderzoeksmedicatie gebruikten ook elk medisch probleem hadden gemeld tijdens deel 1 van het onderzoek. Naast dit aantal staat het percentage van de 27 deelnemers in groep 1 die het onderzoeksgeneesmiddel innamen en die het medische probleem hadden gemeld.
- De **derde** kolom geeft weer hoeveel van de 12 deelnemers in groep 2 die de onderzoeksmedicatie gebruikten ook elk medisch probleem hadden gemeld tijdens deel 1 van het onderzoek. Naast dit aantal staat het percentage van de 12 deelnemers in groep 2 die het onderzoeksgeneesmiddel innamen en die het medische probleem hadden gemeld.
- De **vierde** kolom geeft weer hoeveel van de 15 deelnemers in groep 3 die de onderzoeksmedicatie gebruikten ook elk medisch probleem hadden gemeld tijdens deel 1 van het onderzoek. Naast dit aantal staat het percentage van de 15

deelnemers in groep 3 die het onderzoeksgeneesmiddel innamen en die het medische probleem hadden gemeld.

- Met deze instructies kunt u het volgende opmaken:
 - In groep 1 hadden 10 van de 27 (37,0%) deelnemers die het onderzoeksgeneesmiddel namen een melding van misselijkheid gemaakt tijdens deel 1 van het onderzoek.
 - In groep 2 hadden 5 van de 12 (41,7%) deelnemers die het onderzoeksgeneesmiddel namen een melding van misselijkheid gemaakt tijdens deel 1 van het onderzoek.
 - In groep 3 hadden 4 van de 15 (26,7%) deelnemers die het onderzoeksgeneesmiddel namen een melding van misselijkheid gemaakt tijdens deel 1 van het onderzoek.

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 1 van het onderzoek

Medisch probleem	Groep 1 (27 deelnemers)	Groep 2 (12 deelnemers)	Groep 3 (15 deelnemers)
Misselijkheid	10 van de 27 deelnemers (37,0%)	5 van de 12 deelnemers (41,7%)	4 van de 15 deelnemers (26,7%)
Diarree	8 van de 27 deelnemers (29,6%)	3 van de 12 deelnemers (25,0%)	4 van de 15 deelnemers (26,7%)
Overgeven	7 van de 27 deelnemers (25,9%)	2 van de 12 deelnemers (16,7%)	1 van de 15 deelnemers (6,7%)

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 1 van het onderzoek

Medisch probleem	Groep 1 (27 deelnemers)	Groep 2 (12 deelnemers)	Groep 3 (15 deelnemers)
Vermoeidheid	5 van de 27 deelnemers (18,5%)	3 van de 12 deelnemers (25,0%)	2 van de 15 deelnemers (13,3%)
Wazig zien	6 van de 27 deelnemers (22,2%)	0 van de 12 deelnemers (0%)	2 van de 15 deelnemers (13,3%)
Hoofdpijn	3 van de 27 deelnemers (11,1%)	2 van de 12 deelnemers (16,7%)	3 van de 15 deelnemers (20,0%)
Verminderde eetlust	3 van de 27 deelnemers (11,1%)	2 van de 12 deelnemers (16,7%)	2 van de 15 deelnemers (13,3%)
Constipatie	5 van de 27 deelnemers (18,5%)	1 van de 12 deelnemers (8,3%)	0 van de 15 deelnemers (0%)
Koorts	4 van de 27 deelnemers (14,8%)	2 van de 12 deelnemers (16,7%)	0 van de 15 deelnemers (0%)
Verhoogde hoeveelheid lipase (lipase helpt bij het verteren van vetten)	6 van de 27 deelnemers (22,2%)	0 van de 12 deelnemers (0%)	0 van de 15 deelnemers (0%)

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 1 van het onderzoek

Medisch probleem	Groep 1 (27 deelnemers)	Groep 2 (12 deelnemers)	Groep 3 (15 deelnemers)
Duizeligheid	3 van de 27 deelnemers (11,1%)	1 van de 12 deelnemers (8,3%)	1 van de 15 deelnemers (6,7%)
Verhoogde hoeveelheid spiereiwitten (creatinine fosfokinase) in het bloed	3 van de 27 deelnemers (11,1%)	1 van de 12 deelnemers (8,3%)	1 van de 15 deelnemers (6,7%)
Laag aantal rode bloedcellen	0 van de 27 deelnemers (0%)	4 van de 12 deelnemers (33,3%)	1 van de 15 deelnemers (6,7%)
Verhoogde hoeveelheid creatinine (teken van nierproblemen)	3 van de 27 deelnemers (11,1%)	0 van de 12 deelnemers (0%)	1 van de 15 deelnemers (6,7%)
Verlies van kracht of energie	0 van de 27 deelnemers (0%)	1 van de 12 deelnemers (8,3%)	3 van de 15 deelnemers (20,0%)
Verhoogde hoeveelheid amylase (amylase helpt bij het verteren van koolhydraten)	3 van de 27 deelnemers (11,1%)	0 van de 12 deelnemers (0%)	0 van de 15 deelnemers (0%)

Hadden de onderzoeksdeelnemers ernstige medische problemen?

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

In totaal hadden 3 deelnemers ernstige medische problemen ervaren tijdens deel 1 van het onderzoek.

Twee (2) van de 27 deelnemers (7,4%) in groep 1 hadden te maken met ernstige medische problemen. Onderzoekers dachten dat 1 van deze 2 deelnemers (3,7%) ernstige medische problemen ondervond die verband hielden met ten minste 1 onderzoeksbehandeling. Ernstige medische problemen gerelateerd aan de onderzoeksbehandelingen waren misselijkheid, braken, rillingen en koorts.

Van groep 2 had 1 van de 12 deelnemers (8,3%) een ernstig medisch probleem (koorts) ondervonden. De onderzoekers dachten dat dit medische probleem verband hield met de onderzoeksbehandeling.

Geen van de deelnemers in groep 3 van deze studie had ernstige medische problemen vertoond tijdens deel 1 van het onderzoek.

Volgens gegevens die tot juli 2022 zijn verzameld van groep 1, hadden tijdens deel 2 van het onderzoek 11 van de 25 deelnemers (44,0%) een ernstig medisch probleem ervaren, waarvan 3 deelnemers (12,0%) ernstige medische problemen ondervonden die verband hielden met ten minste 1 onderzoeksbehandeling. Ernstige problemen gerelateerd aan de onderzoeksbehandelingen waren koorts, griepverschijnselen, verhoogde hoeveelheid leverenzymen en uitdroging.

Volgens de gegevens die tot augustus 2020 zijn verzameld van groep 2, hadden 2 van de 12 deelnemers (16,7%) een ernstig medisch probleem ervaren tijdens deel 2 van de studie, waarvan er geen werden geacht gerelateerd te zijn aan de onderzoeksbehandeling.

Volgens de gegevens die tot juli 2022 zijn verzameld van groep 3, hadden 3 van de 15 deelnemers (20,0%) een ernstig medisch probleem ervaren tijdens deel 2 van de studie, waarvan het ernstige medische probleem van 1 deelnemer (diarree) werd geacht verband te houden met de onderzoeksbehandeling.

Tijdens deel 1 van het onderzoek zijn er geen deelnemers overleden.

Volgens gegevens die zijn verzameld tot juli 2022 van groepen 1 en 3 en tot augustus 2020 van groep 2, zijn in deel 2 van de studie in totaal 4 deelnemers overleden. Een (1) deelnemer in groep 1 is gestorven aan een hersenbloeding. De onderzoekers geloven dat dit komt door het verslechteren van de kanker van de deelnemer en geen verband houdt met de onderzoeksbehandeling. Drie (3) deelnemers in groep 3 zijn gestorven omdat hun kanker was verslechterd.

Waar vind ik meer informatie over dit onderzoek?

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

Meer informatie over het onderzoeksprotocol vindt u op:

www.pfizer.com/research/

research_clinical_trials/trial_results

Gebruik het protocolnummer

C4221003

Het volledige wetenschappelijke verslag van dit onderzoek is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov

www.clinicaltrialsregister.eu

Gebruik het onderzoeksnummer

NCT03864042

Gebruik de onderzoekscode

2019-001036-66

Onthoud dat de onderzoekers kijken naar de resultaten van vele onderzoeken om uit te vinden welke geneesmiddelen kunnen werken en veilig zijn voor patiënten.

Nogmaals bedankt voor uw vrijwillige deelname aan deze studie.

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