



Résultats de l'étude clinique

Ce résumé rend compte des résultats d'une seule étude. Les chercheurs doivent analyser les résultats de nombreux types d'étude pour comprendre si un médicament à l'étude fonctionne, comment il fonctionne et s'il est sans danger de le prescrire aux patients. Les résultats de cette étude pourraient être différents de ceux d'autres études examinées par les chercheurs.

Promoteur : Pfizer Inc.

Médicament(s) à

l'étude : Encorafénib et binimétinib en association

Numéro du protocole : C4221003 (ARRAY-818-103)

Dates de l'étude : du 2 janvier 2018 au 11 juillet 2022 pour la première partie et au 29 mai 2023 pour la seconde partie

Titre de l'étude : Étude pharmacocinétique des interactions médicamenteuses entre l'encorafénib et le binimétinib sur des substrats tests chez des patients atteints d'un mélanome ou d'autres tumeurs solides avancées avec mutation BRAF V600

[Étude de phase 1 en ouvert visant à évaluer les interactions médicamenteuses d'agents administrés de façon concomitante avec l'encorafénib et le binimétinib chez des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique ou d'autres tumeurs solides avancées portant une mutation V600 du gène BRAF].

Date(s) de ce rapport : 12 juillet 2023

– Merci –



Si vous avez participé à cette étude, Pfizer, le promoteur, tient à vous adresser ses remerciements.

Ce résumé décrit les résultats de l'étude. Si vous avez des questions concernant l'étude ou ses résultats, veuillez contacter le médecin de l'étude ou le personnel de votre centre.

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ?

Que sont les tumeurs solides ou les mélanomes avancés non résécables ou métastatiques ?

Le cancer est une maladie qui se caractérise par la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme et qui peut se propager dans d'autres parties du corps. Le terme « non résécable » signifie que la chirurgie ne permet pas d'éliminer entièrement le cancer. Le terme « métastatique » désigne un cancer qui s'est propagé de l'endroit où il est apparu à une autre partie éloignée du corps. Ces deux types de cancers, non résécable et métastatique, sont considérés comme des cancers avancés. Le mélanome est un cancer de la peau qui se développe à partir des mélanocytes (cellules qui colorent la peau). Les tumeurs solides correspondent au type de cancer le plus courant, qui forme une masse anormale ne contenant généralement pas de liquide.

Les participants à cette étude présentaient des cellules cancéreuses dont le gène BRAF avait subi une modification spécifique (mutation). La présence de la mutation BRAF V600 peut entraîner le développement et la propagation des cellules cancéreuses.

Que sont l'encorafénib et le binimétinib ?

L'encorafénib (en-ko-ra-fé-nib) (également connu sous le nom de Braftovi®) et le binimétinib (bi-ni-mé-ti-nib) (également connu sous le nom de Mektovi®) sont deux types d'inhibiteurs. Ils agissent en ciblant certaines des protéines qui favorisent le développement des cellules cancéreuses. En les bloquant, l'encorafénib et le binimétinib peuvent contribuer à arrêter ou à ralentir le développement des cellules cancéreuses.

Ils sont tous deux administrés par voie orale. Comme ces traitements ont été administrés conjointement dans le cadre de cette étude, le traitement

étudié a été appelé « traitement d'association par encorafénib + binimétinib ».

Le traitement d'association par encorafénib + binimétinib a été approuvé dans plusieurs pays, dont les États-Unis, le Japon, le Canada et l'Union européenne, pour le traitement des patients atteints de mélanome non résécable ou métastatique présentant une mutation du gène *BRAF* V600.

Quel était l'objectif de l'étude ?

L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'effet de l'encorafénib (en association avec le binimétinib) sur la quantité de plusieurs autres médicaments et l'effet d'un médicament appelé modafinil sur la quantité d'encorafénib chez des participants atteints d'un mélanome avancé/métastatique non résécable ou d'une tumeur solide présentant une mutation du gène *BRAF* V600. Le modafinil est un médicament utilisé pour traiter les troubles du sommeil.

Cette étude n'a pas évalué l'efficacité de l'encorafénib et du binimétinib dans le traitement du mélanome avancé/métastatique ou des tumeurs solides.

Les chercheurs se sont posé les questions suivantes :

- **Quel effet l'encorafénib (en association avec le binimétinib) a-t-il eu sur la quantité des autres médicaments présents dans l'organisme ?**
 - **Quel effet le modafinil a-t-il eu sur la quantité d'encorafénib présent dans l'organisme ?**
 - **Quels problèmes médicaux les participants ont-ils rencontrés pendant l'étude ?**
-

Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Comment l'étude a-t-elle été menée ?

Les participants à cette étude ont été inclus dans l'un des trois groupes de traitement. Chaque groupe a reçu un médicament différent en association avec l'encorafénib et le binimétinib.

Les participants ont été inclus dans les groupes 1 et 2 quasiment en même temps. Ce sont les membres de l'équipe responsable de l'étude qui ont réparti les participants dans les groupes 1 et 2. Le groupe 3 a été constitué après la fin de la constitution du groupe 2.

L'étude a été divisée en deux parties pour chaque participant. Au cours de la première partie, les participants ont reçu l'encorafénib et le binimétinib en même temps que d'autres médicaments (voir ci-dessous). Au cours de la seconde partie, les participants n'ont reçu que l'encorafénib et le binimétinib jusqu'à ce qu'ils se retirent de l'étude ou jusqu'à l'arrêt de cette dernière.

Groupe 1 : Au cours de la première partie, les participants du groupe 1 ont reçu les médicaments suivants à trois dates différentes : le jour -7 (7 jours avant le jour 1), le jour 1 et le jour 14 (voir illustration 1) :

- Losartan en comprimé (médicament utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle)
- Midazolam en solution buvable (médicament utilisé pour favoriser le sommeil)
- Caféine en solution buvable
- Oméprazole en gélule (médicament utilisé pour le traitement des maux d'estomac)
- Dextrométhorphane en gélule (médicament utilisé pour soulager la toux)



Les participants du groupe 1 ont également reçu l'encorafénib et le binimétinib tous les jours pendant la durée de l'étude, à partir du jour 1 :

- Six gélules de 75 mg d'encorafénib (dose quotidienne totale de 450 mg)
- Trois comprimés de 15 mg le matin et trois comprimés de 15 mg le soir de binimétinib (dose journalière totale de 90 mg).

Groupe 2 : Au cours de la première partie, les participants du groupe 2 ont reçu les médicaments suivants à trois dates différentes : le jour -7, le jour 1 et le jour 14 (voir illustration 1) :

- Rosuvastatine en comprimé (médicament utilisé pour le traitement de l'hypercholestérolémie)
- Bupropion en comprimé (médicament utilisé pour le traitement de la dépression et de la dépendance au tabac)

Les participants du groupe 2 ont également reçu l'encorafénib et le binimétinib tous les jours pendant la durée de l'étude, à partir du jour 1 :

- Six gélules de 75 mg d'encorafénib (dose quotidienne totale de 450 mg)
- Trois comprimés de 15 mg le matin et trois comprimés de 15 mg le soir de binimétinib (dose journalière totale de 90 mg).

Groupe 3 : Les participants du groupe 3 ont également reçu de l'encorafénib et du binimétinib pendant la durée de l'étude, à partir du jour 1 :

- Six gélules de 75 mg d'encorafénib (dose quotidienne totale de 450 mg)
- Trois comprimés de 15 mg le matin et trois comprimés de 15 mg le soir de binimétinib (dose journalière totale de 90 mg).

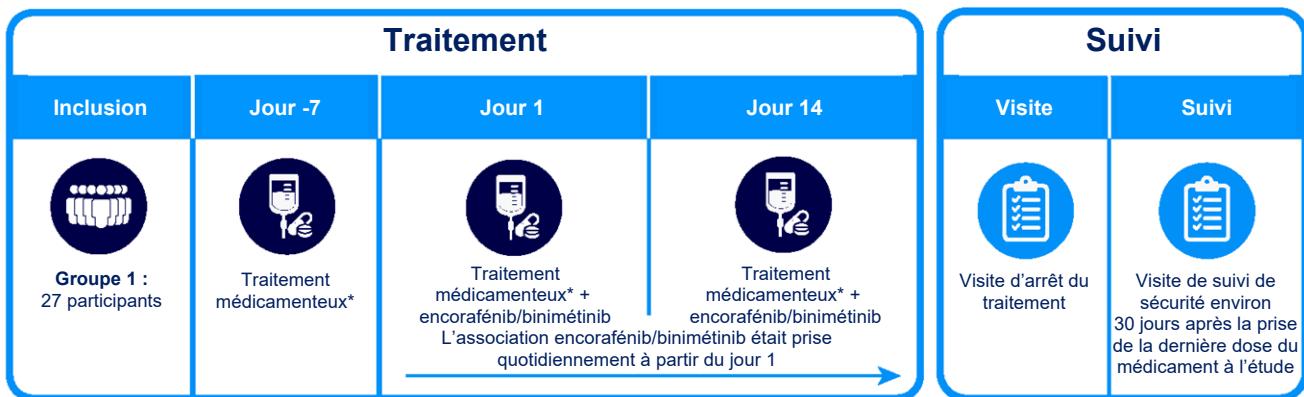


Les participants du groupe 3 ont également reçu du modafinil en comprimé pendant 7 jours consécutifs, entre le jour 15 et le jour 21 de la première partie (voir illustration 1) :

Au cours de l'étude, les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang et d'urine chez les participants pour mesurer la quantité des différents médicaments et de leurs métabolites. Les métabolites sont des substances chimiques qui se forment lorsqu'un médicament est décomposé par l'organisme. Les chercheurs ont également examiné l'état de santé des participants au cours de l'étude et leur ont demandé comment ils se sentaient.

La présente étude était dite ouverte, ce qui signifie que les participants et les médecins savaient quels médicaments à l'étude étaient administrés aux participants. L'illustration 1 ci-dessous présente le déroulé de l'étude.

Illustration 1. Conception de l'étude



*Les médicaments suivants ont été inclus dans le traitement médicamenteux : losartan, midazolam, caféine, oméprazole et dextrométhorphane



L'association encorafénib/binimétinib était prise chaque jour à partir du jour 1
Le modafinil était pris chaque jour à partir du jour 15 jusqu'au jour 21

Où cette étude s'est-elle déroulée ?

Le promoteur a réalisé cette étude dans 26 centres de 5 pays d'Amérique du Nord et d'Europe.



Quand cette étude s'est-elle déroulée ?

Elle a débuté le 2 janvier 2018. La première partie de l'étude s'est terminée le 11 juillet 2022. La seconde partie de l'étude s'est terminée le 29 mai 2023. Le rapport complet des résultats de la partie 2 n'est pas encore disponible. Ce rapport résume les informations collectées au titre des parties 1 et 2 jusqu'en août 2020 pour le groupe 2 et jusqu'en juillet 2022 pour les groupes 1 et 3.

Qui a participé à cette étude ?

L'étude incluait des participants adultes chez lesquels un cancer avancé non résécable ou métastatique présentant une mutation *BRAF* V600 avait été diagnostiquée. Les participants devaient avoir bénéficié de traitements standard contre leur cancer, lesquels n'étaient pas efficaces ou avaient cessé de l'être. Par ailleurs, aucun autre traitement standard ne devait être disponible.

Au total, 56 participants ont été inclus dans cette étude : 29 participants dans le groupe 1, 12 participants dans le groupe 2 et 15 participants dans le groupe 3. Parmi les 29 participants du groupe 1, 2 participants se sont retirés de l'étude avant l'administration de la première dose d'encorafénib + binimétinib en raison de l'aggravation de leur cancer et à la discrétion de l'investigateur (un participant dans chaque cas). Les sections suivantes reprennent les résultats des 54 participants qui ont reçu au moins une dose d'encorafénib et de binimétinib.

- Au total, 27 hommes ont participé
- Au total, 27 femmes ont participé
- Tous les participants étaient âgés de 31 à 82 ans.



Sur les 27 participants du groupe 1, 25 ont terminé la première partie de l'étude. Deux (2) participants ont arrêté le traitement d'association par encorafénib + binimétinib au cours de la première partie et se sont retirés de l'étude en raison de problèmes médicaux.

Les 12 participants du groupe 2 et les 15 participants du groupe 3 ont tous terminé la première partie de l'étude.

D'après les données collectées jusqu'en juillet 2022 pour la partie 2, 15 participants sur les 25 (60,0 %) du groupe 1 ont arrêté le traitement à l'étude, et 14 participants (56,0 %) se sont retirés de l'étude avant la fin de la seconde partie. La raison la plus fréquente pour laquelle les participants ont arrêté le traitement à l'étude était l'aggravation de leur cancer (8 participants [32,0 %]). La raison la plus fréquente pour laquelle les participants se sont retirés de l'étude avant la fin de la seconde partie était également l'aggravation de leur cancer (7 participants [28,0 %]).

D'après les données recueillies jusqu'en août 2020, sur les 12 participants du groupe 2, 7 participants (58,3 %) ont cessé le traitement au cours de la seconde partie de l'étude et se sont retirés avant la fin de cette même partie. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement à l'étude était les problèmes médicaux (3 participants [25,0 %]). La raison la plus fréquente pour laquelle les participants se sont retirés avant la fin de la seconde partie de l'étude était l'aggravation de leur cancer (3 participants [25,0 %]).

D'après les données recueillies jusqu'en juillet 2022, sur les 15 participants du groupe 3, 14 participants (93,3 %) ont arrêté de prendre le traitement au cours de la seconde partie de l'étude et se sont retirés avant la fin de cette même partie. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement était l'aggravation de leur cancer (12 participants [80,0 %]). La raison la plus fréquente pour laquelle les participants se sont retirés de l'étude avant la fin de la seconde partie était également l'aggravation de leur cancer (9 participants [60,0 %]).



Combien de temps l'étude a-t-elle duré ?

Pour la première partie, les participants étaient inclus dans l'étude pendant 35 jours (groupes 1 et 2) et pendant 28 jours (groupe 3). La première partie de l'étude a duré 4 ans et 6 mois. La seconde partie de l'étude a duré environ 5 ans et 5 mois.

La première partie de l'étude s'est terminée en juillet 2022 et la seconde partie en mai 2023. Le promoteur a examiné toutes les informations collectées jusqu'en juillet 2022 en vue d'établir un rapport sur les résultats. Le voici.

Quels ont été les résultats de l'étude ?

Quel a été l'effet de l'encorafénib (en association avec le binimétinib) sur la quantité des autres médicaments pris par les participants du groupe 1 et du groupe 2 ?

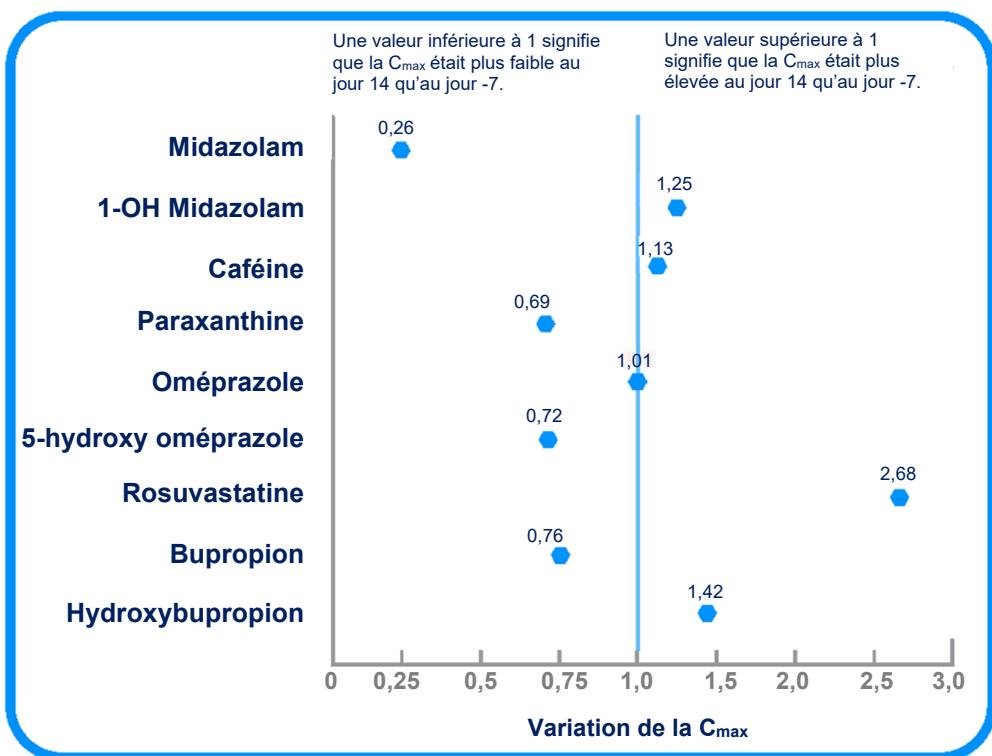
Pour répondre à cette question, les chercheurs ont comparé les échantillons de sang et d'urine des participants qui prenaient différents médicaments en association avec l'encorafénib et le binimétinib aux échantillons prélevés lorsqu'ils prenaient ces médicaments seuls.

Quelle quantité des différents médicaments et de leurs métabolites était présente dans le sang des participants suite à la prise de ces médicaments en association ou non avec l'encorafénib et le binimétinib ?

- L'illustration 2 présente la quantité moyenne la plus élevée (maximale) des médicaments et de leurs métabolites dans le sang (appelée C_{max}) au jour 14 (avec encorafénib et binimétinib) par rapport au jour -7 (sans encorafénib ni binimétinib). Le point bleu représente la valeur moyenne de la quantité maximale du médicament dans le sang (C_{max}) au jour 14 par rapport au jour -7.

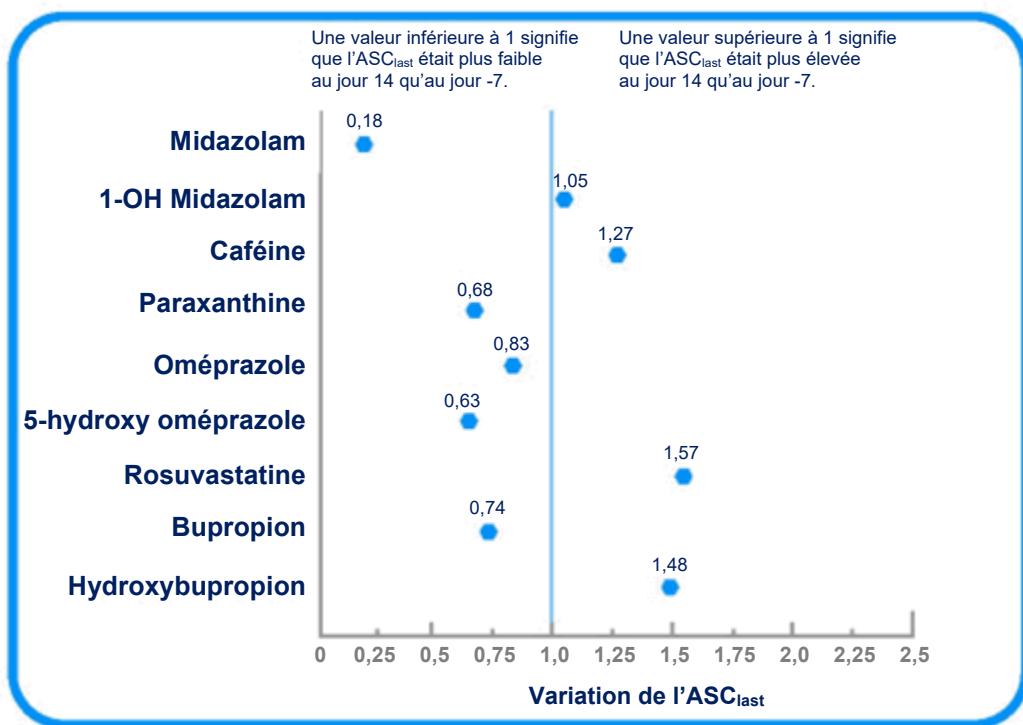
Cette valeur est présentée en regard du point bleu. Une valeur inférieure à 1 signifie que la C_{max} du médicament indiqué à gauche était plus faible au jour 14 qu'au jour -7. Une valeur supérieure à 1 signifie que la C_{max} du médicament indiqué à gauche était plus élevée au jour 14 qu'au jour -7.

Illustration 2. Effet de l'encorafénib en association avec le binimétinib sur la quantité la plus élevée (maximale) de différents médicaments et de leurs métabolites dans le sang (C_{max})



- L'illustration 3 présente la quantité totale moyenne des différents médicaments entre le moment de leur prise et le moment où la quantité la plus faible a été détectée dans le sang (appelée ASC_{last}) au jour 14 (avec encorafénib associé au binimétinib) par rapport au jour -7 (sans encorafénib ni binimétinib).

Illustration 3. Effet de l'encorafénib en association avec le binimétinib sur la quantité totale des différents médicaments entre le moment de la prise et le moment où la quantité la plus faible a été détectée dans le sang (ASC_{last})



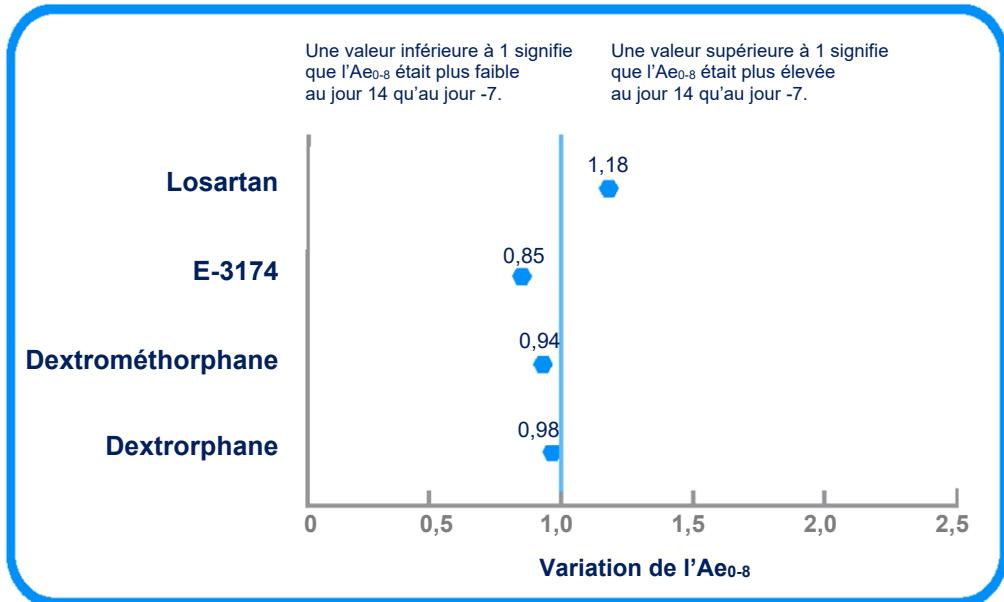
- Les résultats suivants portent sur la quantité la plus élevée (maximale) de médicaments dans le sang (C_{max}) et sur la quantité totale de médicaments entre le moment de la prise et le moment où la quantité la plus faible a été détectée dans le sang (ASC_{last}), après comparaison entre le jour 14 et le jour -7.
 - Lorsque l'encorafénib (en association avec le binimétinib) était pris en association avec le midazolam, la C_{max} baissait d'environ 74 % par rapport à la prise de midazolam seul. L'ASC_{last} du midazolam baissait d'environ 82 % lorsqu'il était pris en association avec l'encorafénib et le binimétinib par rapport à la prise du midazolam seul.

- La C_{max} et l' ASC_{last} de la caféine augmentaient respectivement d'environ 13 % et 27 % en présence d'encorafénib et de binimétinib.
- La C_{max} de l'oméprazole évoluait peu tandis que son ASC_{last} diminuait d'environ 17 % en présence d'encorafénib et de binimétinib.
- La C_{max} et l' ASC_{last} de la rosuvastatine étaient multipliées respectivement par environ 2,7 et 1,6 en présence d'encorafénib et de binimétinib.
- La C_{max} et l' ASC_{last} du bupropion diminuaient respectivement d'environ 25 % et 26 % en présence d'encorafénib et de binimétinib.

Quelle quantité de médicaments et de leurs métabolites a été retrouvée dans les urines des participants sur une période de 8 heures suivant la prise de ces médicaments en présence ou non d'encorafénib en association avec le binimétinib ?

- L'illustration 4 présente la quantité de médicaments qui a été retrouvée dans les urines sur une période de 8 heures suivant la prise de ces médicaments par les participants au jour 14 (avec encorafénib et binimétinib) par rapport au jour -7 (sans encorafénib ni binimétinib). C'est ce que l'on appelle l' Ae_{0-8} .
- Le point bleu représente l' Ae_{0-8} moyenne des différents médicaments au jour 14 par rapport à l' Ae_{0-8} moyenne au jour -7. Cette valeur est présentée en regard du point bleu. Une valeur inférieure à 1 signifie que l' Ae_{0-8} du médicament indiqué à gauche était plus faible au jour 14 qu'au jour -7. Une valeur supérieure à 1 signifie que l' Ae_{0-8} était plus élevée pour ce médicament au jour 14 qu'au jour -7.

Illustration 4. Effet de l'encorafénib en association avec le binimétinib sur la quantité de médicaments et de leurs métabolites retrouvée dans l'urine au cours de la période de 8 heures suivant la prise de ces médicaments par les participants (Ae_{0-8})



- La quantité de losartan qui a été retrouvée dans les urines au cours des 8 heures suivant sa prise par les participants était plus élevée lorsque le losartan était pris avec l'encorafénib et le binimétinib que lorsqu'il était pris seul.
- La quantité de dextrométhorphan qui a été retrouvée dans les urines au cours des 8 heures suivant sa prise était comparable dans le cas de la prise d'encorafénib et de binimétinib par rapport à la prise du médicament seul.

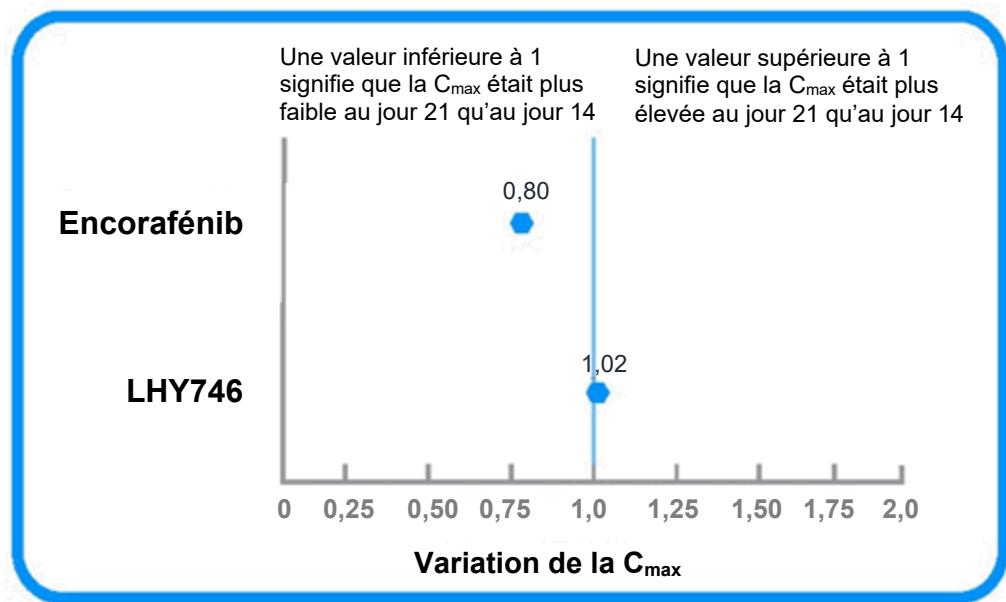
Quel a été l'effet du modafinil sur la quantité d'encorafénib ?

Pour répondre à cette question, les chercheurs ont comparé des échantillons de sang de participants ayant pris l'encorafénib et le binimétinib avec du modafinil à des échantillons de sang de participants ayant pris l'encorafénib et le binimétinib sans modafinil.

Quelle était la quantité d'encorafénib et de son métabolite dans le sang après la prise d'encorafénib en association avec le binimétinib avec et sans modafinil ?

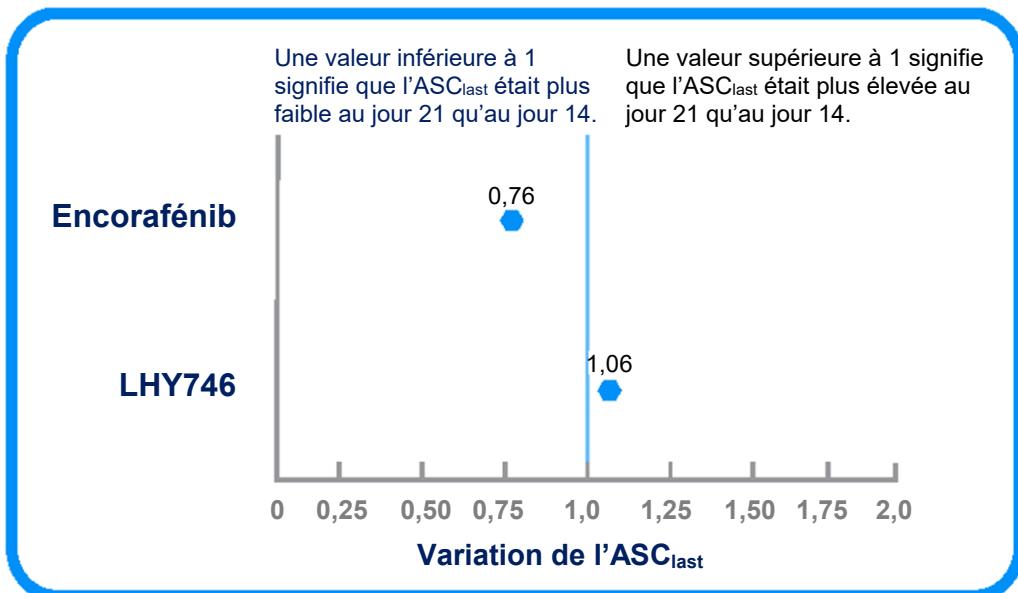
- L'illustration 5 montre la quantité moyenne la plus élevée (maximale) d'encorafénib et de son métabolite, le LHY746, dans le sang (C_{max}) au jour 21 (avec modafinil) par rapport au jour 14 (sans modafinil). Le métabolite LHY746 se forme lorsque l'encorafénib est décomposé par l'organisme.
- Le point bleu représente la C_{max} moyenne de l'encorafénib et du LHY746 au jour 21 par rapport à la C_{max} moyenne au jour 14. Cette valeur est présentée en regard du point bleu. Une valeur inférieure à 1 signifie que la C_{max} était plus faible au jour 21 qu'au jour 14. Une valeur supérieure à 1 signifie que la C_{max} était plus élevée au jour 21 qu'au jour 14.

Illustration 5. Effet du modafinil sur la quantité la plus élevée (maximale) d'encorafénib et de son métabolite LHY746 dans le sang (C_{max})



- L'illustration 6 montre la quantité totale moyenne d'encorafénib et de son métabolite, le LHY746, entre le moment où l'encorafénib a été pris et le moment où la quantité la plus faible a été détectée dans le sang (ASC_{last}) au jour 21 (avec modafinil) par rapport au jour 14 (sans modafinil).

Illustration 6. Effet du modafinil sur la quantité totale d'encorafénib et de son métabolite, le LHY746, entre le moment où l'encorafénib a été pris et le moment où la quantité la plus faible a été détectée dans le sang (ASC_{last})



- Pour les participants du groupe 3, les chercheurs ont observé une diminution respective d'environ 20 % et 24 % de la C_{max} et de l' ASC_{last} de l'encorafénib en cas de prise avec le modafinil par rapport à une prise sans modafinil.

Sur base de ces résultats, les chercheurs ont déterminé qu'il n'était pas probable que les résultats soient le fruit du hasard. Certains des médicaments étudiés dans cette étude peuvent agir différemment dans l'organisme lorsqu'ils sont pris avec l'encorafénib en association avec le binimétinib. Il est également possible que l'encorafénib agisse différemment dans l'organisme lorsqu'il est pris avec le modafinil.



Cela ne signifie pas que tous les participants à cette étude ont présenté les mêmes résultats. Nous présentons ici un résumé d'une partie seulement des principaux résultats de cette étude. D'autres études peuvent aboutir à des résultats différents.

Quels problèmes médicaux les participants ont-ils rencontrés pendant l'étude ?

Les chercheurs ont enregistré l'ensemble des problèmes médicaux développés par les participants au cours de l'étude. Ces problèmes médicaux n'étaient pas forcément liés à l'étude (ils pouvaient par exemple être la conséquence d'une maladie sous-jacente ou du hasard). Ils pouvaient également être dus à un traitement à l'étude ou à un autre médicamenteux pris par le participant. Parfois, la cause d'un problème médical est inconnue. En comparant les problèmes médicaux de nombreux groupes de traitement de nombreuses études, les médecins tentent de comprendre les effets qu'un médicament à l'étude pourrait avoir sur les participants.

Dans la première partie de l'étude, 46 participants au total ont présenté au moins un problème médical (26 sur 27 dans le groupe 1, 9 sur 12 dans le groupe 2 et 11 sur 15 dans le groupe 3). Au total, 5 participants se sont retirés de la première partie de l'étude en raison de problèmes médicaux (3 participants dans le groupe 1 et 2 participants dans le groupe 2).

Dans la seconde partie de l'étude, d'après les données recueillies jusqu'en juillet 2022 pour les groupes 1 et 3, et jusqu'en août 2020 pour le groupe 2, un total de 24 participants ont eu au moins un problème médical (16 participants sur 25 dans le groupe 1, 4 participants sur 12 dans le groupe 2, et 4 participants sur 15 dans le groupe 3). Au total, 6 participants se sont retirés de la seconde partie de l'étude en raison de problèmes médicaux (4 participants dans le groupe 1 et 2 participants dans le groupe 3).

Les problèmes médicaux les plus fréquents (ceux qui ont été signalés par au moins 3 participants de n'importe quel groupe au cours de la première partie de l'étude) sont décrits ci-dessous.

Vous trouverez ci-après des instructions pour interpréter le Tableau 1.

Instructions pour interpréter le Tableau 1.

- La **1^{re}** colonne du Tableau 1 répertorie les problèmes médicaux signalés fréquemment au cours de la première partie de l'étude. Tous les problèmes médicaux signalés par au moins 3 participants sont répertoriés.
- La **2^e** colonne indique combien des 27 participants du groupe 1 prenant les médicaments à l'étude ont signalé chaque problème médical au cours de la première partie de l'étude. Ce nombre est suivi du pourcentage des 27 participants du groupe 1 recevant le traitement à l'étude qui ont signalé le problème médical.
- La **3^e** colonne indique combien des 12 participants du groupe 2 recevant le traitement à l'étude ont signalé chaque problème médical au cours de la première partie de l'étude. Ce nombre est suivi du pourcentage des 12 participants du groupe 2 recevant le traitement à l'étude qui ont signalé le problème médical.
- La **4^e** colonne indique combien des 15 participants du groupe 3 recevant le traitement à l'étude ont signalé chaque problème médical au cours de la première partie de l'étude. Ce nombre est suivi du pourcentage des 15 participants du groupe 3 recevant le traitement à l'étude qui ont signalé le problème médical.

- À partir de ces instructions, nous pouvons constater que :
 - Dans le groupe 1, 10 participants sur 27 (37,0 %) recevant le traitement à l'étude ont signalé avoir eu des nausées pendant la première partie de l'étude.
 - Dans le groupe 2, 5 participants sur 12 (41,7 %) recevant le traitement à l'étude ont signalé avoir eu des nausées pendant la première partie de l'étude.
 - Dans le groupe 3, 4 participants sur 15 (26,7 %) recevant le traitement à l'étude ont signalé avoir eu des nausées pendant la première partie de l'étude.

Tableau 1. Problèmes médicaux les plus fréquemment signalés par les participants à l'étude pendant la première partie de l'étude

Problème médical	Groupe 1 (27 participants)	Groupe 2 (12 participants)	Groupe 3 (15 participants)
Nausées	10 participants sur 27 (37,0 %)	5 participants sur 12 (41,7 %)	4 participants sur 15 (26,7 %)
Diarrhée	8 participants sur 27 (29,6 %)	3 participants sur 12 (25,0 %)	4 participants sur 15 (26,7 %)
Vomissements	7 participants sur 27 (25,9 %)	2 participants sur 12 (16,7 %)	1 participant sur 15 (6,7 %)
Sensation de fatigue	5 participants sur 27 (18,5 %)	3 participants sur 12 (25,0 %)	2 participants sur 15 (13,3 %)

Tableau 1. Problèmes médicaux les plus fréquemment signalés par les participants à l'étude pendant la première partie de l'étude

Problème médical	Groupe 1 (27 participants)	Groupe 2 (12 participants)	Groupe 3 (15 participants)
Vision trouble	6 participants sur 27 (22,2 %)	0 participant sur 12 (0 %)	2 participants sur 15 (13,3 %)
Maux de tête	3 participants sur 27 (11,1 %)	2 participants sur 12 (16,7 %)	3 participants sur 15 (20,0 %)
Perte d'appétit	3 participants sur 27 (11,1 %)	2 participants sur 12 (16,7 %)	2 participants sur 15 (13,3 %)
Constipation	5 participants sur 27 (18,5 %)	1 participant sur 12 (8,3 %)	0 participant sur 15 (0 %)
Fièvre	4 participants sur 27 (14,8 %)	2 participants sur 12 (16,7 %)	0 participant sur 15 (0 %)
Augmentation de la lipase (enzyme qui aide l'organisme à digérer les graisses)	6 participants sur 27 (22,2 %)	0 participant sur 12 (0 %)	0 participant sur 15 (0 %)
Vertiges	3 participants sur 27 (11,1 %)	1 participant sur 12 (8,3 %)	1 participant sur 15 (6,7 %)

Tableau 1. Problèmes médicaux les plus fréquemment signalés par les participants à l'étude pendant la première partie de l'étude

Problème médical	Groupe 1 (27 participants)	Groupe 2 (12 participants)	Groupe 3 (15 participants)
Augmentation des protéines musculaires (créatinine phosphokinase) dans le sang	3 participants sur 27 (11,1 %)	1 participant sur 12 (8,3 %)	1 participant sur 15 (6,7 %)
Faible taux de globules rouges	0 participant sur 27 (0 %)	4 participants sur 12 (33,3 %)	1 participant sur 15 (6,7 %)
Augmentation du taux de créatinine (signe de problèmes rénaux)	3 participants sur 27 (11,1 %)	0 participant sur 12 (0 %)	1 participant sur 15 (6,7 %)
Perte de force ou d'énergie	0 participant sur 27 (0 %)	1 participant sur 12 (8,3 %)	3 participants sur 15 (20,0 %)
Augmentation de l'amylase (enzyme qui aide l'organisme à digérer les glucides)	3 participants sur 27 (11,1 %)	0 participant sur 12 (0 %)	0 participant sur 15 (0 %)



Les participants à l'étude ont-ils eu des problèmes médicaux graves ?

Un problème médical est considéré comme « grave » lorsqu'il engage le pronostic vital, nécessite une hospitalisation ou cause des problèmes persistants.

Au total, 3 participants ont présenté des problèmes médicaux graves au cours de la première partie de l'étude.

Dans le groupe 1, deux (2) participants sur 27 (7,4 %) ont présenté des problèmes médicaux graves. Parmi eux, les chercheurs pensent qu'un participant (3,7 %) a présenté des problèmes médicaux graves liés à au moins un des traitements à l'étude. Les problèmes médicaux graves liés aux traitements à l'étude étaient les suivants : nausées, vomissements, frissons et fièvre.

Dans le groupe 2, 1 participant sur 12 (8,3 %) a présenté un problème médical grave (fièvre), qui, selon les chercheurs, était lié au traitement à l'étude.

Aucun des participants du groupe 3 n'a eu de problème médical grave pendant la partie 1 de l'étude.

Au cours de la seconde partie de l'étude, d'après les données recueillies jusqu'en juillet 2022 pour le groupe 1, 11 participants sur 25 (44,0 %) ont présenté des problèmes médicaux graves. Parmi eux, 3 participants (12,0 %) ont présenté des problèmes médicaux graves liés à au moins un des traitements à l'étude. Les problèmes médicaux graves liés aux traitements à l'étude étaient les suivants : fièvre, syndrome grippal, augmentation des enzymes hépatiques (transaminases) et déshydratation.



Pour le groupe 2, d'après les données recueillies jusqu'en août 2020, 2 participants sur 12 (16,7 %) ont présenté des problèmes médicaux graves au cours de la seconde partie de l'étude, mais aucun d'entre eux n'a été considéré comme étant lié au traitement à l'étude.

Pour le groupe 3, d'après les données recueillies jusqu'en juillet 2022, 3 participants sur 15 (20,0 %) ont présenté des problèmes médicaux graves au cours de la seconde partie de l'étude. Parmi eux, 1 participant a présenté un problème médical grave (diarrhée) lié au traitement à l'étude.

Aucun des participants des différents groupes n'est décédé au cours de la première partie de l'étude.

Dans la seconde partie de l'étude, d'après les données recueillies jusqu'en juillet 2022 pour les groupes 1 et 3, et jusqu'en août 2020 pour le groupe 2, 4 participants au total sont décédés. Un (1) participant est décédé dans le groupe 1 en raison d'une hémorragie cérébrale. Les chercheurs ont estimé que ce décès était dû à l'aggravation du cancer et qu'il n'était pas lié au traitement à l'étude. Trois (3) participants sont décédés dans le groupe 3 en raison d'une aggravation de leur cancer.



Où puis-je trouver plus d'informations sur cette étude ?

Si vous avez des questions concernant les résultats de votre étude, veuillez contacter le médecin de l'étude ou le personnel de votre centre.

Pour de plus amples informations sur votre protocole d'étude, veuillez consulter :

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

Utilisez le numéro de
protocole **C4221003**

Le rapport scientifique complet de cette étude est disponible en ligne à l'adresse :

www.clinicaltrials.gov

Utilisez l'identifiant de
l'étude **NCT03864042**

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilisez l'identifiant de l'étude
2019-001036-66

N'oubliez pas que les chercheurs examinent les résultats de nombreuses études pour déterminer quels médicaments peuvent fonctionner et sont sûrs pour les patients.

**Une fois de plus, si vous avez participé
à cette étude, merci de vous être
porté(e) volontaire.**

**Nous effectuons des recherches pour
essayer de trouver les meilleurs moyens
d'aider les patients, et vous nous avez
aidés à le faire !**