



Ergebnisse der klinischen Studie

In dieser Zusammenfassung werden nur die Ergebnisse einer Studie wiedergegeben. Um zu verstehen, ob und wie ein untersuchtes Medikament wirkt und für die Anwendung bei Patienten sicher ist, müssen Wissenschaftler die Ergebnisse vieler verschiedener Studien berücksichtigen. Die Ergebnisse dieser Studie können anders ausfallen als die Ergebnisse anderer Studien, welche die Wissenschaftler überprüfen.

Sponsor: Pfizer Inc.

Untersuchte(s) Encorafenib und Binimetinib in Kombination

Medikament(e):

Prüfplannummer: C4221003 (ARRAY-818-103)

Zeitraum der 02. Januar 2018 bis 11 Juli 2022 für Teil 1 und

Durchführung der 29 Mai 2023 für Teil 2

Studie:

Titel der Studie: Pharmakokinetische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen von Encorafenib und Binimetinib mit Prüfmedikamenten bei Patienten mit Melanomen mit BRAF-V600-Mutation oder anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium

[Eine offene Phase-1-Studie zur Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen von Wirkstoffen, die zusammen mit Encorafenib und Binimetinib verabreicht werden, bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation oder anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium]

Berichtsdatum: 12. Juli 2023

– Vielen Dank –



Wenn Sie an dieser Studie teilgenommen haben, möchte sich Pfizer (der Sponsor) bei Ihnen für Ihre Teilnahme bedanken.

In dieser Zusammenfassung werden die Ergebnisse der Studie beschrieben. Wenn Sie Fragen zur Studie oder zu den Ergebnissen haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt oder das Personal Ihres Prüfzentrums.

Warum wurde diese Studie durchgeführt?

Was ist ein inoperables oder metastasiertes Melanom oder ein solider Tumor im fortgeschrittenen Stadium?

Krebs ist eine Krankheit, bei der einige Körperzellen unkontrolliert wachsen und auf andere Teile des Körpers übergreifen können. Inoperabel (oder nicht resezierbar) bedeutet, dass der Krebs nicht vollständig durch eine Operation entfernt werden kann. Metastasiert bedeutet, dass sich der Krebs von seinem Ursprungsort auf einen entfernteren Teil des Körpers ausbreitet hat. Sowohl inoperable als auch metastasierte Formen von Krebs gelten als Krebserkrankung im fortgeschrittenen Stadium. Als Melanom wird ein Hautkrebs bezeichnet, der von den Melanozyten ausgeht (d. h. Zellen, die der Haut Ihre Farbe verleihen). Solide Tumoren stellen die häufigste Form von Krebs dar, bei der sich eine abnorme Masse bildet, die normalerweise keine Flüssigkeit enthält.

Die Teilnehmenden der hier beschriebenen Studie hatten Krebszellen, die eine bestimmte Veränderung (Mutation) in einem Gen namens BRAF aufwiesen. Das Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation kann dazu führen, dass die Krebszellen wachsen und sich ausbreiten.

Was sind Encorafenib und Binimetinib?

Encorafenib (auch unter dem Markennamen Braftovi® bekannt) und Binimetinib (auch unter dem Markennamen Mektovi® bekannt) sind 2 unterschiedliche Medikamente zur Hemmung des Krebswachstums. Sie wirken, indem sie auf bestimmte Eiweiße (Proteine) abzielen, die das Wachstum von Krebszellen fördern. Durch die Hemmung dieser Proteine können Encorafenib und Binimetinib dazu beitragen, das Wachstum von Krebszellen zu stoppen oder zu verlangsamen.

Encorafenib und Binimetinib werden beide über den Mund eingenommen. In dieser Studie wurden die Medikamente zusammen verabreicht, weshalb

die Studienmedikation als „Kombinationstherapie mit Encorafenib und Binimetinib“ bezeichnet wird.

Eine Kombinationstherapie aus Encorafenib und Binimetinib ist in mehreren Ländern für die Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit *BRAF*-V600-Mutation zugelassen, darunter die Vereinigten Staaten von Amerika, Japan, Kanada und die Europäische Union.

Was war der Zweck der Studie?

Hauptzweck der Studie war die Messung der Wirkung von Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) auf die Menge verschiedener anderer Medikamente sowie die Messung der Wirkung eines Medikaments namens Modafinil auf die Encorafenib-Menge bei Teilnehmenden mit inoperablem fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom oder soliden Tumoren mit einer *BRAF*-V600-Mutation. Modafinil ist ein Medikament, das zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt wird.

In der Studie wurde nicht untersucht, ob Encorafenib und Binimetinib bei der Behandlung von fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom oder soliden Tumoren wirksam sind.

Das wollten die Wissenschaftler herausfinden:

- **Wie wirkt sich Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) auf die Menge verschiedener anderer Medikamente im Körper aus?**
- **Wie wirkt sich Modafinil auf die Menge an Encorafenib im Körper aus?**
- **Welche gesundheitlichen Probleme hatten die Studienteilnehmenden während der Studie?**

Was geschah während der Studie?

Wie wurde die Studie durchgeführt?

Die Teilnehmenden an der Studie wurden in 1 von 3 Behandlungsgruppen aufgenommen. In allen 3 Behandlungsgruppen wurden verschiedene Medikamente zusammen mit Encorafenib und Binimatinib verabreicht.

Die Aufnahme in die Gruppen 1 und 2 erfolgte ungefähr zur gleichen Zeit. Die Teilnehmenden wurden vom Studienteam den Gruppen 1 und 2 zugewiesen. Die Aufnahme in Gruppe 3 erfolgte nach Abschluss der Aufnahme in Gruppe 2.

Der Studienzeitraum war für jeden Teilnehmenden in 2 Teile aufgeteilt. In Teil 1 erhielten die Teilnehmenden Encorafenib und Binimatinib zusammen mit anderen Medikamenten, wie unten beschrieben. In Teil 2 erhielten die Teilnehmenden nur Encorafenib und Binimatinib, bis die Behandlung abgebrochen oder die Studie beendet wurde.

Gruppe 1: Teilnehmende in Gruppe 1 erhielten die folgenden Medikamente an 3 verschiedenen Tagen in Teil 1: an Tag -7, Tag 1 und Tag 14, siehe Abbildung 1 (Tag -7 bedeutet 7 Tage vor Tag 1):

- Losartan als Tablette (ein Medikament zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Midazolam als Sirup für die Einnahme über den Mund (ein Medikament, das als Einschlafhilfe verwendet wird)
- Koffein als Flüssigkeit zum Trinken
- Omeprazol als Kapsel (ein Medikament zur Behandlung von Magenverstimmungen)
- Dextromethorphan als Kapsel (ein Medikament zur Unterdrückung von Husten)



Teilnehmende in Gruppe 1 erhielten zudem ab Tag 1 und während der gesamten Studiendauer täglich Encorafenib und Binimatinib:

- 6 Kapseln mit jeweils 75 mg Encorafenib (Tagesgesamtdosis: 450 mg)
- 3 Tabletten mit jeweils 15 mg Binimatinib am Morgen und 3 Tabletten mit jeweils 15 mg Binimatinib am Abend (Tagesgesamtdosis: 90 mg)

Gruppe 2: Teilnehmende in Gruppe 2 erhielten die folgenden Medikamente an 3 verschiedenen Tagen in Teil 1: an Tag -7, Tag 1 und Tag 14, siehe Abbildung 1:

- Rosuvastatin als Tablette (ein Medikament zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten)
- Bupropion als Tablette (ein Medikament zur Behandlung von Depressionen und zur Raucherentwöhnung)

Zusätzlich erhielten Teilnehmende in Gruppe 2 ab Tag 1 und während der gesamten Studiendauer täglich Encorafenib und Binimatinib:

- 6 Kapseln mit jeweils 75 mg Encorafenib (Tagesgesamtdosis: 450 mg)
- 3 Tabletten mit jeweils 15 mg Binimatinib am Morgen und 3 Tabletten mit jeweils 15 mg Binimatinib am Abend (Tagesgesamtdosis: 90 mg)

Gruppe 3: Teilnehmende in Gruppe 3 erhielten ab Tag 1 und während der gesamten Studiendauer Encorafenib und Binimatinib:

- 6 Kapseln mit jeweils 75 mg Encorafenib (Tagesgesamtdosis: 450 mg)
- 3 Tabletten mit jeweils 15 mg Binimatinib am Morgen und 3 Tabletten mit jeweils 15 mg Binimatinib am Abend (Tagesgesamtdosis: 90 mg)

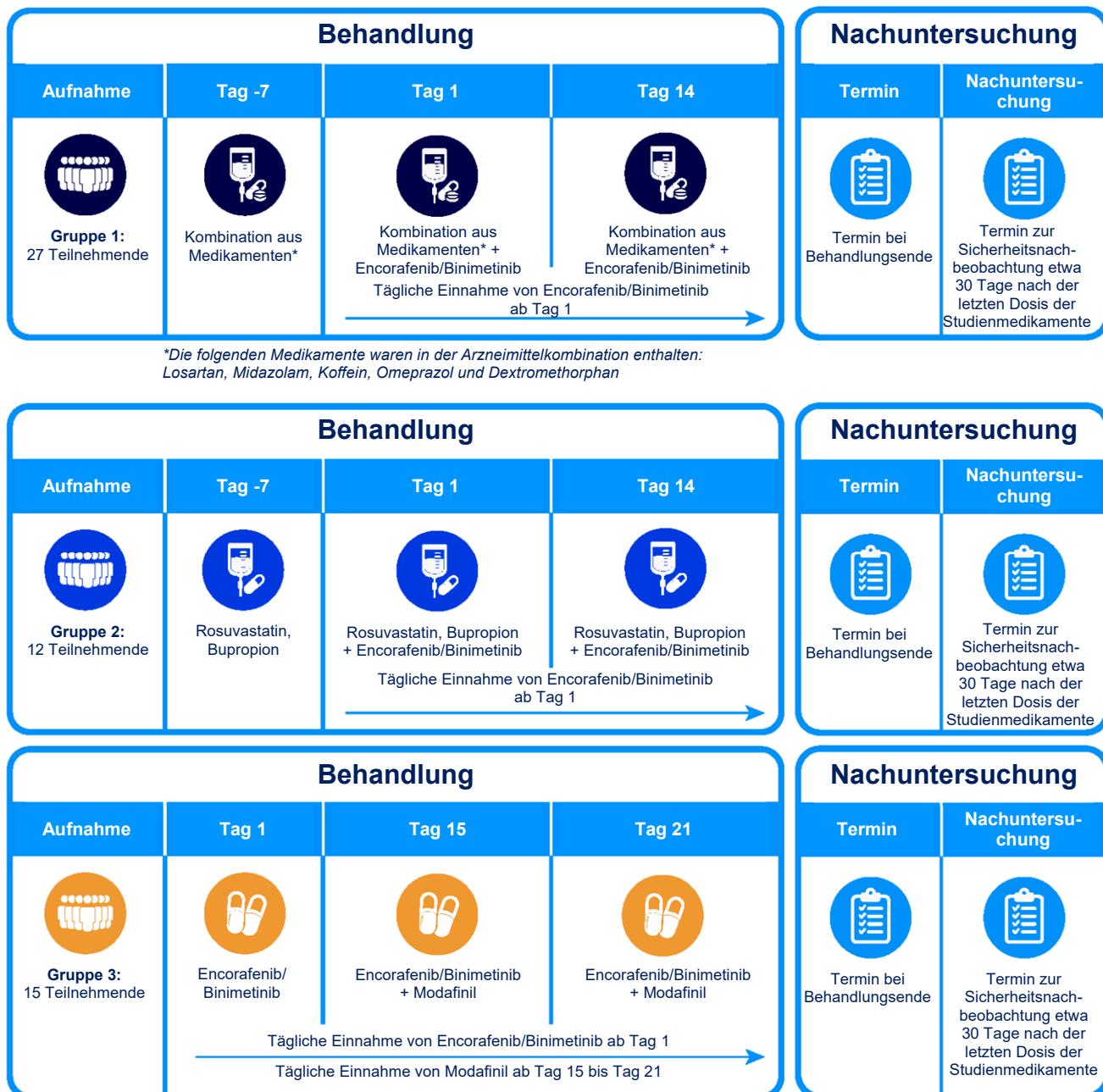


Teilnehmende in Gruppe 3 erhielten in Teil 1 der Studie außerdem ab Tag 15 bis Tag 21 an 7 aufeinanderfolgenden Tagen Modafinil als Tabletten (siehe Abbildung 1):

Die Wissenschaftler entnahmen den Teilnehmenden während der Studie Blut- und Urinproben und ermittelten die Menge der verschiedenen Medikamente und ihrer Metaboliten. Metaboliten sind chemische Stoffe, die entstehen, wenn ein Medikament im Körper abgebaut wird. Die Wissenschaftler überprüften auch den Gesundheitszustand der Teilnehmenden während der Studie und befragten sie zu ihrem Befinden.

Bei der Studie handelte es sich um eine offene oder unverblindete Studie, auch als Open-Label-Studie bezeichnet, das heißt, dass sowohl die Teilnehmenden als auch die Ärzte wussten, welche Studienmedikamente die Teilnehmenden erhielten. Abbildung 1 unten zeigt den Ablauf der Studie.

Abbildung 1. Aufbau der Studie





Wo wurde diese Studie durchgeführt?

Der Sponsor führte diese Studie an 26 Prüfzentren in 5 Ländern in Nordamerika und Europa durch.

Wann wurde diese Studie durchgeführt?

Die Studie begann am 02. Januar 2018, und Teil 1 der Studie endete am 11. Juli 2022. Teil 2 der Studie endete am 29. Mai 2023. Der vollständige Bericht über die Ergebnisse von Teil 2 ist noch nicht verfügbar. Im vorliegenden Bericht werden die Angaben zusammengefasst, die in Teil 1 und Teil 2 bis August 2020 für Gruppe 2 und bis Juli 2022 für die Gruppen 1 und 3 erhoben wurden.

Wer nahm an dieser Studie teil?

An der Studie nahmen erwachsene Personen mit bestätigter Diagnose einer inoperablen oder metastasierten fortgeschrittenen Krebserkrankung mit einer *BRAF*-V600-Mutation teil. Die Teilnehmenden mussten eine Standardbehandlung für ihre Krebserkrankung erhalten haben, die jedoch nicht wirksam war oder aufgehört hatte zu wirken, und es durften keine weiteren Standardbehandlungen verfügbar sein.

Insgesamt wurden 56 Teilnehmende in die Studie aufgenommen: 29 Teilnehmende in Gruppe 1, 12 Teilnehmende in Gruppe 2 und 15 Teilnehmende in Gruppe 3. Von den 29 Teilnehmenden in Gruppe 1 brachen 2 die Studie vor der ersten Dosis Encorafenib + Binimatinib ab, einer davon aufgrund einer Verschlechterung der Krebserkrankung und der andere aufgrund einer Entscheidung des Prüfärztes. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der 54 Teilnehmenden zusammengefasst, die mindestens eine Dosis Encorafenib + Binimatinib erhielten.

- Insgesamt nahmen 27 Männer an der Studie teil.
- Insgesamt nahmen 27 Frauen an der Studie teil.
- Alle Teilnehmenden waren zwischen 31 und 82 Jahre alt.

25 der 27 Teilnehmenden in Gruppe 1 schlossen Teil 1 der Studie ab. Zwei (2) Teilnehmende brachen die Kombinationstherapie mit Encorafenib + Binimetinib in Teil 1 ab und verließen die Studie aufgrund gesundheitlicher Probleme.

Alle 12 Teilnehmenden in Gruppe 2 und alle 15 Teilnehmenden in Gruppe 3 schlossen Teil 1 der Studie ab.

Gemäß der bis Juli 2022 für Teil 2 erhobenen Daten brachen 15 der 25 Teilnehmenden (60,0 %) in Gruppe 1 die Studienbehandlung ab, und 14 Teilnehmende (56,0 %) verließen die Studie vor dem Abschluss von Teil 2. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienbehandlung war eine Verschlechterung der Krebserkrankung (bei 8 Teilnehmenden [32,0 %]). Der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der Studie vor dem Abschluss von Teil 2 war ebenfalls eine Verschlechterung der Krebserkrankung (bei 7 Teilnehmenden [28,0 %]).

Gemäß der bis August 2020 erhobenen Daten brachen 7 der 12 Teilnehmenden (58,3 %) in Gruppe 2 die Studienbehandlung in Teil 2 der Studie ab und verließen die Studie vor dem Abschluss von Teil 2. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienbehandlung waren gesundheitliche Probleme (bei 3 Teilnehmenden [25,0 %]). Der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der Studie vor dem Abschluss von Teil 2 war eine Verschlechterung der Krebserkrankung (bei 3 Teilnehmenden [25,0 %]).

Gemäß der bis Juli 2022 erhobenen Daten brachen 14 der 15 Teilnehmenden (93,3 %) in Gruppe 3 die Studienbehandlung in Teil 2 ab und verließen die Studie vor dem Abschluss von Teil 2. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienbehandlung war eine Verschlechterung der Krebserkrankung (bei 12 Teilnehmenden [80,0 %]). Der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der Studie vor dem Abschluss von Teil 2 war ebenfalls eine Verschlechterung der Krebserkrankung (bei 9 Teilnehmenden [60,0 %]).

Wie lange dauerte die Studie?

In Teil 1 nahmen die Teilnehmenden in den Gruppen 1 und 2 35 Tage lang und in Gruppe 3 28 Tage lang an der Studie teil. Teil 1 der Studie dauerte insgesamt 4 Jahre und 6 Monate. Teil 2 der Studie dauerte etwa 5 Jahre und 5 Monate.

Teil 1 der Studie endete im Juli 2022 und Teil 2 im Mai 2023. Der Sponsor überprüfte alle bis Juli 2022 erhobenen Daten und erstellte einen Bericht über die Ergebnisse. Dies ist eine Zusammenfassung dieses Berichts.

Welche Ergebnisse brachte die Studie?

Wie wirkte sich die Einnahme von Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) bei Teilnehmenden in Gruppe 1 und Gruppe 2 auf die Konzentration verschiedener anderer Medikamente aus?

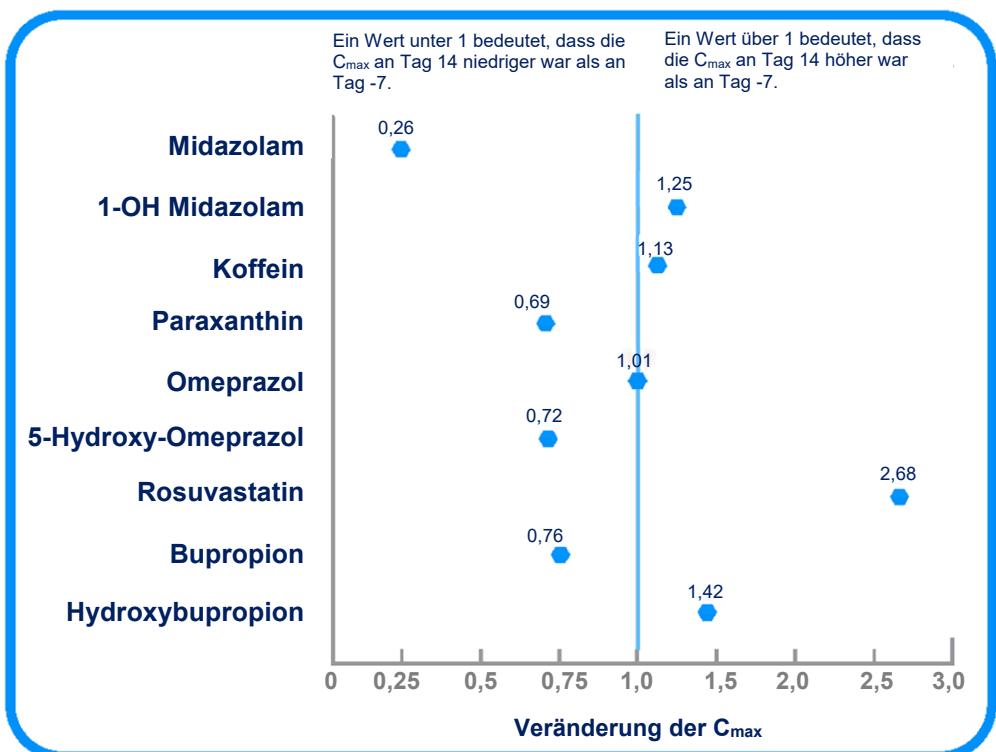
Um diese Frage zu beantworten, verglichen die Wissenschaftler Blut- und Urinproben von Teilnehmenden, die verschiedene Medikamente zusammen mit Encorafenib und Binimetinib einnahmen, mit den Werten bei einer alleinigen Einnahme der betreffenden Medikamente.

Wie hoch war die Menge der verschiedenen Medikamente und ihrer Metaboliten im Blut der Teilnehmenden nach der Einnahme der Medikamente mit und ohne Encorafenib und Binimetinib?

- Die durchschnittliche Höchstmenge (Spitzenkonzentration) der Medikamente und ihrer Metaboliten im Blut (auch als C_{max} bezeichnet) an Tag 14 (mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib) im Vergleich zu Tag -7 (ohne Encorafenib und Binimetinib) ist in Abbildung 2 dargestellt. Der blaue Punkt in der

Abbildung zeigt den Durchschnittswert der Spitzenkonzentration des Medikaments im Blut (C_{max}) an Tag 14 im Vergleich zu Tag -7 an. Der Wert selbst ist jeweils über dem blauen Punkt aufgeführt. Ein Wert unter 1 bedeutet, dass die C_{max} des links in der Abbildung aufgeführten Medikaments an Tag 14 niedriger war als an Tag -7. Ein Wert über 1 bedeutet, dass die C_{max} des links in der Abbildung aufgeführten Medikaments an Tag 14 höher war als an Tag -7.

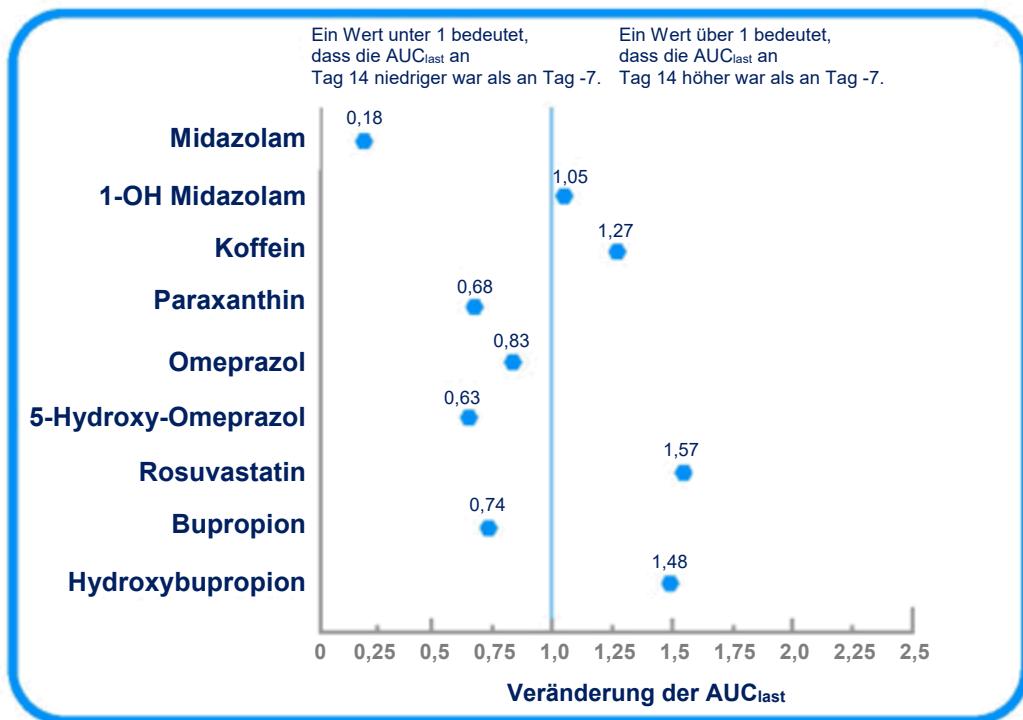
Abbildung 2. Wirkung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib auf den Höchstwert (die Spitzenkonzentration) der verschiedenen Medikamente und ihrer Metaboliten im Blut (C_{max})



- Die durchschnittliche Gesamtmenge der verschiedenen Medikamente vom Zeitpunkt der Einnahme bis zum Zeitpunkt des Nachweises der niedrigsten Menge im Blut (auch als AUC_{last} bezeichnet) an Tag 14 (mit Encorafenib in Kombination mit

Binimetinib) im Vergleich zu Tag -7 (ohne Encorafenib und Binimetinib) ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3. Wirkung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib auf die Gesamtmenge verschiedener Medikamente ab dem Zeitpunkt der Einnahme bis zum Zeitpunkt des Nachweises der niedrigsten Menge im Blut (AUC_{last})



- Im Folgenden sind die Höchstwerte (Spitzenkonzentrationen) der Medikamente im Blut (C_{max}) und die Gesamtmenge der Medikamente vom Zeitpunkt der Einnahme bis zum Zeitpunkt der Messung der niedrigsten Menge im Blut (AUC_{last}) im Vergleich von Tag 14 zu Tag -7 aufgeführt.
 - Wenn Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib) zusammen mit Midazolam eingenommen wurde, verringerte sich die C_{max} um etwa 74 % im Vergleich zur Einnahme von Midazolam alleine. Die AUC_{last} von Midazolam war bei einer

Einnahme zusammen mit der Kombinationstherapie aus Encorafenib und Binimatinib im Vergleich zur alleinigen Einnahme um etwa 82 % verringert.

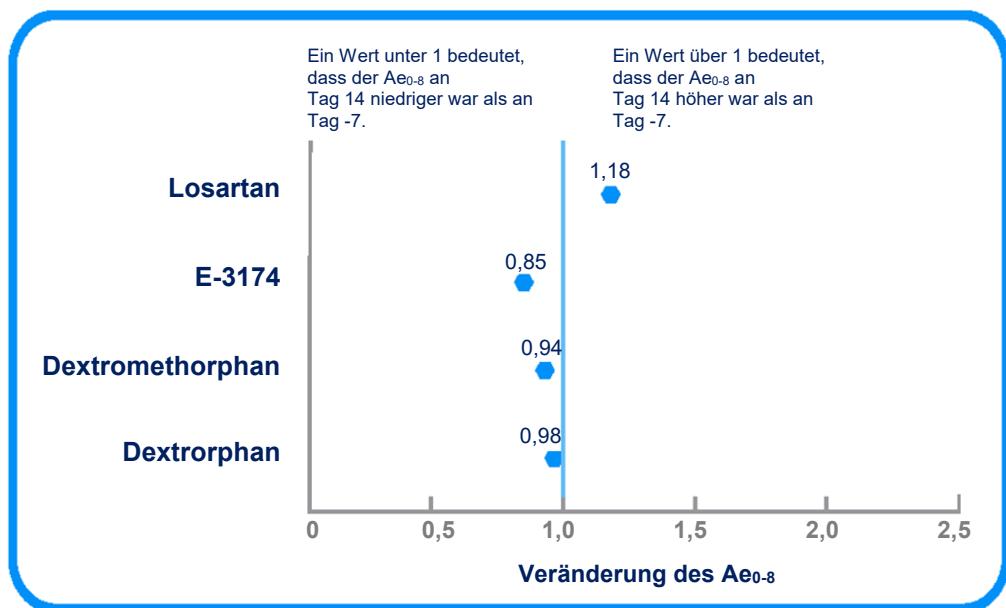
- Die C_{max} und AUC_{last} von Koffein erhöhten sich um jeweils etwa 13 % bzw. 27 % bei gleichzeitiger Einnahme von Encorafenib und Binimatinib.
- Die C_{max} von Omeprazol verringerte sich fast gar nicht und die AUC_{last} von Omeprazol verringerte sich um etwa 17 % bei gleichzeitiger Einnahme von Encorafenib und Binimatinib.
- Die C_{max} von Rosuvastatin erhöhte sich ungefähr um das 2,7-Fache und die AUC_{last} von Rosuvastatin ungefähr um das 1,6-Fache bei gleichzeitiger Einnahme von Encorafenib und Binimatinib.
- Die C_{max} und AUC_{last} von Bupropion verringerten sich bei gleichzeitiger Einnahme von Encorafenib und Binimatinib um jeweils etwa 25 % bzw. 26 %.

Wie hoch war die Menge der Medikamente und ihrer Metaboliten im Urin 8 Stunden nach der Einnahme der jeweiligen Medikamente mit bzw. ohne Encorafenib und Binimatinib?

- Abbildung 4 zeigt die Menge des Medikaments, die über einen Zeitraum von 8 Stunden in den Urin gelangte, nachdem die Teilnehmenden das betreffende Medikament an Tag 14 (mit Encorafenib und Binimatinib) eingenommen hatten, im Vergleich zu Tag -7 (ohne Encorafenib und Binimatinib). Dieser Wert wird als Ae_{0-8} angegeben.

- Der blaue Punkt zeigt den durchschnittlichen Ae_{0-8} von verschiedenen Medikamenten an Tag 14 im Vergleich zum durchschnittlichen Ae_{0-8} an Tag -7 an. Der Wert selbst ist jeweils über dem blauen Punkt aufgeführt. Ein Wert unter 1 bedeutet, dass der Ae_{0-8} des links in der Abbildung aufgeführten Medikaments an Tag 14 niedriger war als an Tag -7. Ein Wert über 1 bedeutet, dass der Ae_{0-8} an Tag 14 höher war als an Tag -7.

Abbildung 4. Wirkung von Encorafenib in Kombination mit Binimatinib auf die Menge der Medikamente und deren Metaboliten, die während eines Zeitraums von 8 Stunden nach der Einnahme der jeweiligen Medikamente in den Urin gelangten (Ae_{0-8})



- Die Menge an Losartan, die in den 8 Stunden nach der Einnahme in den Urin der Teilnehmenden gelangte, war höher, wenn das Medikament zusammen mit Encorafenib und Binimatinib eingenommen wurde, als bei einer alleinigen Einnahme.
- Die Menge an Dextromethorphan, die in den 8 Stunden nach der Einnahme in den Urin der Teilnehmenden gelangte, war ähnlich,

wenn das Medikament zusammen mit Encorafenib und Binimetonib eingenommen wurde, wie bei einer alleinigen Einnahme.

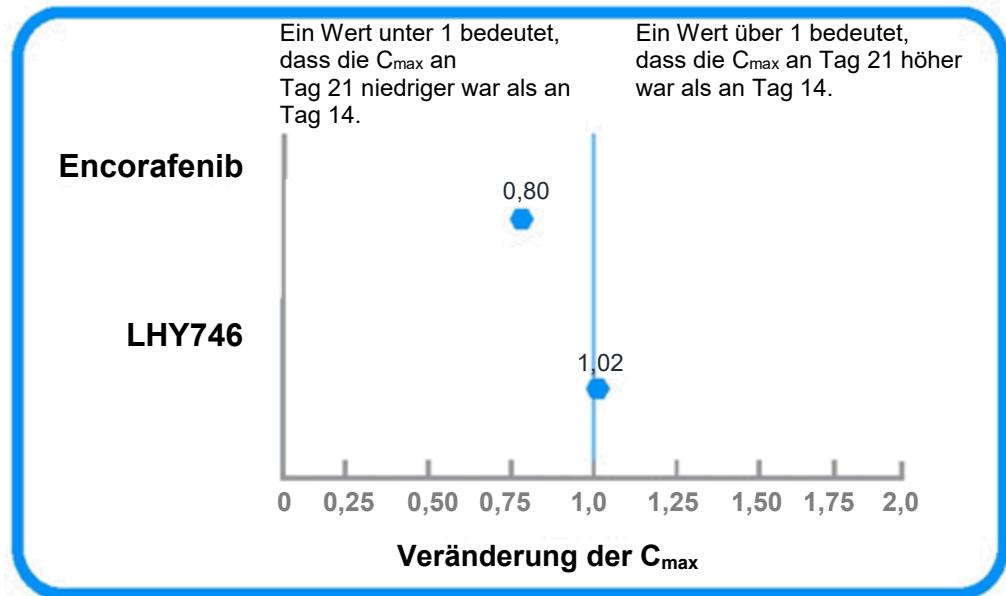
Wie wirkte sich Modafinil auf die Menge an Encorafenib aus?

Um diese Frage zu beantworten, verglichen die Wissenschaftler Blutproben von Teilnehmenden, die Encorafenib und Binimetonib zusammen mit Modafinil eingenommen hatten, mit Blutproben ohne die Einnahme von Modafinil.

Wie hoch war die Menge an Encorafenib und seinem Metaboliten im Blut nach der Einnahme von Encorafenib in Kombination mit Binimetonib mit und ohne Modafinil?

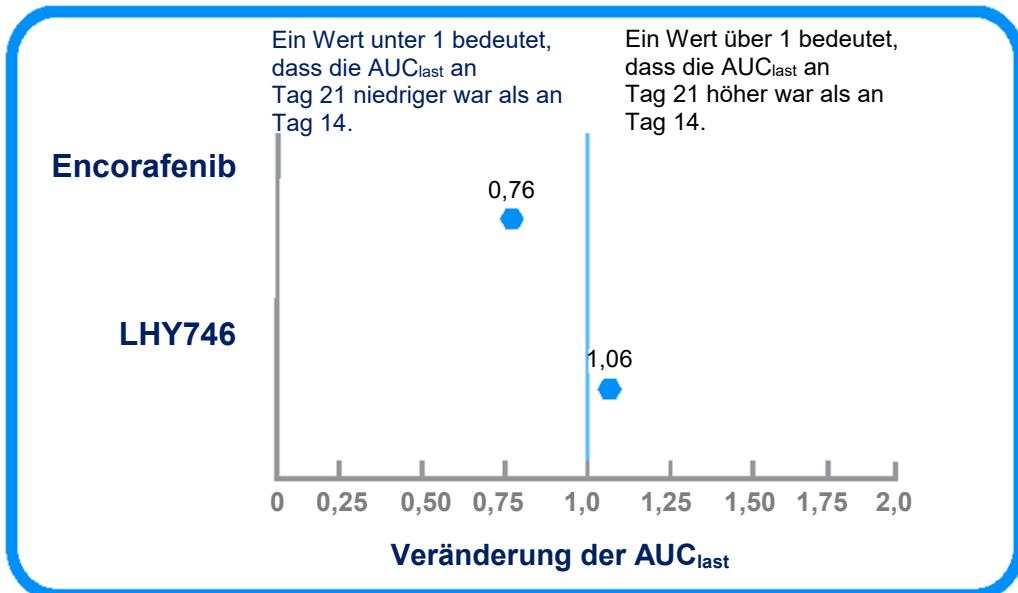
- Abbildung 5 zeigt die durchschnittliche Höchstmenge (Spitzenkonzentration) von Encorafenib und seinem Metaboliten LHY746 im Blut (C_{max}) an Tag 21 (mit Modafinil) im Vergleich zu Tag 14 (ohne Modafinil). LHY746 entsteht, wenn Encorafenib im Körper abgebaut wird.
- Der blaue Punkt zeigt die durchschnittliche C_{max} von Encorafenib und LHY746 an Tag 21 im Vergleich zur durchschnittlichen C_{max} an Tag 14 an. Der Wert selbst ist jeweils über dem blauen Punkt aufgeführt. Ein Wert unter 1 bedeutet, dass die C_{max} an Tag 21 niedriger war als an Tag 14. Ein Wert über 1 bedeutet, dass die C_{max} an Tag 21 höher war als an Tag 14.

Abbildung 5. Wirkung von Modafinil auf den Höchstwert (die Spitzenkonzentration) von Encorafenib und seinem Metaboliten LHY746 im Blut (C_{max})



- Abbildung 6 zeigt die durchschnittliche Gesamtmenge von Encorafenib und seinem Metaboliten LHY746 vom Zeitpunkt der Einnahme von Encorafenib bis zum Zeitpunkt des Nachweises der niedrigsten Menge im Blut (AUC_{last}) an Tag 21 (mit Modafinil) im Vergleich zu Tag 14 (ohne Modafinil).

Abbildung 6. Wirkung von Modafinil auf die Gesamtmenge von Encorafenib und seinem Metaboliten LHY746 vom Zeitpunkt der Einnahme von Encorafenib bis zum Zeitpunkt des Nachweises der niedrigsten Menge im Blut (AUC_{last})



- Bei den Teilnehmenden der Gruppe 3 war die C_{max} von Encorafenib bei einer Einnahme zusammen mit Modafinil um etwa 20 % und die AUC_{last} um etwa 24 % niedriger als bei einer Einnahme ohne Modafinil.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kamen die Wissenschaftler zu dem Schluss, dass es sich bei den Resultaten wahrscheinlich nicht um einen Zufall handelt. Einige der in dieser Studie untersuchten Medikamente wirken möglicherweise anders im Körper, wenn sie zusammen mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib eingenommen werden. Encorafenib kann auch anders im Körper wirken, wenn es zusammen mit Modafinil eingenommen wird.

Das bedeutet nicht, dass es bei allen Teilnehmenden der Studie zu diesen Ergebnissen kam. Hier werden nur einige der wichtigsten Ergebnisse der

Studie zusammengefasst. Andere Studien können zu anderen Ergebnissen kommen.

Welche gesundheitlichen Probleme hatten die Studienteilnehmenden während der Studie?

Die Wissenschaftler dokumentierten alle gesundheitlichen Probleme, welche die Teilnehmenden während der Studie hatten. Gesundheitliche Probleme konnten bei Teilnehmenden auch aus Gründen auftreten, die nicht in Zusammenhang mit der Studie standen (z. B. Probleme, die durch eine Grunderkrankung oder durch Zufall verursacht wurden). Oder die gesundheitlichen Probleme konnten auch durch ein Studienmedikament oder ein anderes Medikament, das der Studienteilnehmende einnahm, verursacht worden sein. Manchmal ist die Ursache eines gesundheitlichen Problems unbekannt. Durch den Vergleich gesundheitlicher Probleme in vielen Behandlungsgruppen in vielen Studien versuchen Ärzte herauszufinden, welche Auswirkungen ein Studienmedikament auf einen Teilnehmenden haben könnte.

In Teil 1 der Studie hatten insgesamt 46 Teilnehmende mindestens ein gesundheitliches Problem, und zwar 26 von 27 Teilnehmenden in Gruppe 1, 9 von 12 Teilnehmenden in Gruppe 2 und 11 von 15 Teilnehmenden in Gruppe 3. Insgesamt 5 Teilnehmende brachen Teil 1 der Studie aufgrund gesundheitlicher Probleme ab, und zwar 3 Teilnehmende in Gruppe 1 und 2 Teilnehmende in Gruppe 2.

In Teil 2 der Studie hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bis Juli 2022 für die Gruppen 1 und 3 und bis August 2020 für Gruppe 2 insgesamt 24 Teilnehmende mindestens ein gesundheitliches Problem, und zwar 16 von 25 Teilnehmenden in Gruppe 1, 4 von 12 Teilnehmenden in Gruppe 2 und 4 von 15 Teilnehmenden in Gruppe 3. Insgesamt 6 Teilnehmende brachen Teil 2 der Studie aufgrund gesundheitlicher Probleme ab, und zwar 4 Teilnehmende in Gruppe 1 und 2 Teilnehmende in Gruppe 3.

Die häufigsten gesundheitlichen Probleme – die von 3 oder mehr Teilnehmenden in jeglicher Gruppe während Teil 1 der Studie gemeldet wurden – werden im Folgenden beschrieben.

Nachstehend finden Sie einige Hinweise zum Verständnis von Tabelle 1.

Hinweise zum Verständnis von Tabelle 1.

- In der **1.** Spalte von Tabelle 1 sind gesundheitliche Probleme aufgelistet, die in Teil 1 der Studie häufig gemeldet wurden. Es werden alle gesundheitlichen Probleme aufgeführt, die von 3 oder mehr Teilnehmenden gemeldet wurden.
- In der **2.** Spalte wird angegeben, wie viele der 27 Teilnehmenden in Gruppe 1, die das Studienmedikament einnahmen, das jeweilige gesundheitliche Problem während Teil 1 der Studie meldeten. Hinter dieser Zahl ist der Prozentsatz der 27 Teilnehmenden in Gruppe 1 aufgeführt, die das Studienmedikament einnahmen und das gesundheitliche Problem meldeten.
- In der **3.** Spalte wird angegeben, wie viele der 12 Teilnehmenden in Gruppe 2, die das Studienmedikament einnahmen, das jeweilige gesundheitliche Problem während Teil 1 der Studie meldeten. Hinter dieser Zahl ist der Prozentsatz der 12 Teilnehmenden in Gruppe 2 aufgeführt, die das Studienmedikament einnahmen und das gesundheitliche Problem meldeten.
- In der **4.** Spalte wird angegeben, wie viele der 15 Teilnehmenden in Gruppe 3, die das Studienmedikament einnahmen, das jeweilige gesundheitliche Problem während Teil 1 der Studie meldeten. Hinter dieser Zahl ist der Prozentsatz der 15 Teilnehmenden in Gruppe 3 aufgeführt, die

das Studienmedikament einnahmen und das gesundheitliche Problem meldeten.

- Anhand dieser Hinweise können Sie sehen, dass:
 - in Gruppe 1 10 der 27 Teilnehmenden (37,0 %), die das Studienmedikament einnahmen, während Teil 1 der Studie über Übelkeit klagten
 - in Gruppe 2 5 der 12 Teilnehmenden (41,7 %), die das Studienmedikament einnahmen, während Teil 1 der Studie über Übelkeit klagten
 - in Gruppe 3 4 der 15 Teilnehmenden (26,7 %), die das Studienmedikament einnahmen, während Teil 1 der Studie über Übelkeit klagten

Tabelle 1. Häufig in Teil 1 der Studie von Studienteilnehmenden gemeldete gesundheitliche Probleme

Gesundheitliches Problem	Gruppe 1 (27 Teilnehmende)	Gruppe 2 (12 Teilnehmende)	Gruppe 3 (15 Teilnehmende)
Übelkeit	10 von 27 Teilnehmenden (37,0 %)	5 von 12 Teilnehmenden (41,7 %)	4 von 15 Teilnehmenden (26,7 %)
Durchfall	8 von 27 Teilnehmenden (29,6 %)	3 von 12 Teilnehmenden (25,0 %)	4 von 15 Teilnehmenden (26,7 %)
Erbrechen	7 von 27 Teilnehmenden (25,9 %)	2 von 12 Teilnehmenden (16,7 %)	1 von 15 Teilnehmenden (6,7 %)

**Tabelle 1. Häufig in Teil 1 der Studie von
Studienteilnehmenden gemeldete gesundheitliche Probleme**

Gesundheitliches Problem	Gruppe 1 (27 Teilnehmende)	Gruppe 2 (12 Teilnehmende)	Gruppe 3 (15 Teilnehmende)
Müdigkeits-gefühl	5 von 27 Teilnehmenden (18,5 %)	3 von 12 Teilnehmenden (25,0 %)	2 von 15 Teilnehmenden (13,3 %)
Verschwom-menes Sehen	6 von 27 Teilnehmenden (22,2 %)	0 von 12 Teilnehmenden (0 %)	2 von 15 Teilnehmenden (13,3 %)
Kopfschmerzen	3 von 27 Teilnehmenden (11,1 %)	2 von 12 Teilnehmenden (16,7 %)	3 von 15 Teilnehmenden (20,0 %)
Appetit vermindert	3 von 27 Teilnehmenden (11,1 %)	2 von 12 Teilnehmenden (16,7 %)	2 von 15 Teilnehmenden (13,3 %)
Verstopfung	5 von 27 Teilnehmenden (18,5 %)	1 von 12 Teilnehmenden (8,3 %)	0 von 15 Teilnehmenden (0 %)
Fieber	4 von 27 Teilnehmenden (14,8 %)	2 von 12 Teilnehmenden (16,7 %)	0 von 15 Teilnehmenden (0 %)

Erhöhte Lipasewerte (Lipase hilft bei der Fettverdauung im Körper)	6 von 27 Teilnehmenden (22,2 %)	0 von 12 Teilnehmenden (0 %)	0 von 15 Teilnehmenden (0 %)
Schwindelgefühl	3 von 27 Teilnehmenden (11,1 %)	1 von 12 Teilnehmenden (8,3 %)	1 von 15 Teilnehmenden (6,7 %)
Erhöhte Muskelproteinwerte (Kreatininphosphokinase) im Blut	3 von 27 Teilnehmenden (11,1 %)	1 von 12 Teilnehmenden (8,3 %)	1 von 15 Teilnehmenden (6,7 %)
Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen	0 von 27 Teilnehmenden (0 %)	4 von 12 Teilnehmenden (33,3 %)	1 von 15 Teilnehmenden (6,7 %)
Erhöhte Kreatininwerte (Anzeichen für Nierenprobleme)	3 von 27 Teilnehmenden (11,1 %)	0 von 12 Teilnehmenden (0 %)	1 von 15 Teilnehmenden (6,7 %)
Kraft- oder Energieflosigkeit	0 von 27 Teilnehmenden (0 %)	1 von 12 Teilnehmenden (8,3 %)	3 von 15 Teilnehmenden (20,0 %)

Erhöhte Amylasewerte (Amylase hilft dem Körper bei der Verdauung von Kohlehydraten)	3 von 27 Teilnehmenden (11,1 %)	0 von 12 Teilnehmenden (0 %)	0 von 15 Teilnehmenden (0 %)
---	---------------------------------	------------------------------	------------------------------

Traten bei den Studienteilnehmenden schwerwiegende gesundheitliche Probleme auf?

Ein gesundheitliches Problem gilt als „schwerwiegend“, wenn es lebensbedrohlich ist, eine Krankenhausbehandlung erfordert oder dauerhafte Probleme verursacht.

Insgesamt 3 Teilnehmende hatten während Teil 1 der Studie schwerwiegende gesundheitliche Probleme.

Zwei (2) der 27 Teilnehmenden (7,4 %) in Gruppe 1 hatten schwerwiegende gesundheitliche Probleme. Bei einem dieser Teilnehmenden (3,7 %) gingen die Wissenschaftler von schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen aus, die mit mindestens einer der Studienbehandlungen in Verbindung standen. Schwerwiegende gesundheitliche Probleme in Zusammenhang mit den Studienbehandlungen waren Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber.

In Gruppe 2 hatte 1 der 12 Teilnehmenden (8,3 %) ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem (Fieber), von dem die Wissenschaftler annahmen, dass es mit der Studienbehandlung in Verbindung stand.

Keiner der Teilnehmenden in Gruppe 3 hatte in Teil 1 der Studie schwerwiegende gesundheitliche Probleme.

In Teil 2 der Studie hatten gemäß der bis Juli 2022 für Gruppe 1 erhobenen Daten 11 der 25 Teilnehmenden (44,0 %) schwerwiegende gesundheitliche Probleme. Bei 3 dieser Teilnehmenden (12,0 %) bestand ein Zusammenhang zwischen den schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen und mindestens einer der Studienbehandlungen. Schwerwiegende gesundheitliche Probleme in Zusammenhang mit den Studienbehandlungen waren Fieber, grippeähnliche Erkrankung, erhöhte Leberenzyme (Transaminasen) und Austrocknung (Dehydratation).

In Gruppe 2 hatten gemäß der bis August 2020 erhobenen Daten 2 von 12 Teilnehmenden (16,7 %) in Teil 2 der Studie schwerwiegende gesundheitliche Probleme, von denen keines mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht wurde.

In Gruppe 3 hatten gemäß der bis Juli 2022 erhobenen Daten 3 der 15 Teilnehmenden (20,0 %) in Teil 2 der Studie schwerwiegende gesundheitliche Probleme. Bei einem der Teilnehmenden wurde das schwerwiegende gesundheitliche Problem (Durchfall) mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht.

In Teil 1 der Studie verstarb kein Teilnehmender in keiner der Gruppen.

In Teil 2 der Studie verstarben gemäß der bis Juli 2022 für die Gruppen 1 und 3 und bis August 2020 für die Gruppe 2 erhobenen Daten insgesamt 4 Teilnehmende. Ein (1) Teilnehmender in Gruppe 1 verstarb aufgrund einer Blutung im Gehirn. Die Wissenschaftler gingen davon aus, dass dies auf eine Verschlechterung der Krebserkrankung zurückzuführen war und nicht mit der Studienbehandlung zusammenhing. Drei (3) Teilnehmende in Gruppe 3 verstarben aufgrund einer Verschlechterung der Krebserkrankung.



Wo kann ich mehr über diese Studie erfahren?

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt oder das Personal Ihres Prüfzentrums.

Weitere Einzelheiten zu Ihrem Prüfplan finden Sie im Internet:

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

Verwenden Sie die Prüfplannummer **C4221003**

Der vollständige wissenschaftliche Bericht über diese Studie ist online verfügbar unter:

www.clinicaltrials.gov

Verwenden Sie die Studien-Identifikationsnummer
NCT03864042

www.clinicaltrialsregister.eu

Verwenden Sie die Studien-Identifikationsnummer
2019-001036-66

Bitte bedenken Sie, dass die Wissenschaftler die Ergebnisse vieler Studien auswerten, um herauszufinden, welche Medikamente wirksam und für die Patienten sicher sind.

Wenn Sie an dieser Studie teilgenommen haben, nochmals vielen Dank für Ihre freiwillige Teilnahme.
Wir erforschen die besten Möglichkeiten, um Patienten zu helfen, und Sie haben uns dabei geholfen!