

Resultados del estudio clínico

Este resumen informa de los resultados de un único estudio. Los investigadores deben examinar los resultados de muchos tipos de estudios para comprender si un medicamento en estudio funciona, cómo funciona y si es seguro recetarlos a los pacientes. Los resultados de este estudio podrían ser diferentes de los resultados de otros estudios que los investigadores revisen.

Promotor: Pfizer Inc.

Medicamento(s) estudiado(s): Encorafenib y binimetinib en combinación

Número de protocolo: C4221003 (ARRAY-818-103)

Fechas del estudio: 2 de enero de 2018 a 11 de julio de 2022 para la parte 1 y 29 de mayo de 2023 para la parte 2

Título de este estudio: Estudio farmacocinético de las interacciones farmacológicas de encorafenib y binimetinib con fármacos sonda en pacientes con melanoma u otros tumores sólidos con mutación de BRAF V600
[Estudio de fase 1, abierto para evaluar las interacciones farmacológicas de los fármacos administrados junto con encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma irresecable o metastásico o con otros tumores sólidos avanzados con mutación de *BRAF* V600]

Fecha(s) de este informe: 12 de julio de 2023

— Gracias —



Si usted participó en este estudio, Pfizer, el promotor, le agradece su participación.

Este resumen describe los resultados del estudio. Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o los resultados, póngase en contacto con el médico o el personal del centro al que acudió para participar en el estudio.

¿Por qué se ha realizado este estudio?

¿Qué es un melanoma o tumor sólido avanzado irresecable o metastásico?

El cáncer es una enfermedad en la que algunas de las células del cuerpo crecen sin control y pueden diseminarse a otras partes del cuerpo. «Irresecable» significa que un cáncer no se puede eliminar completamente mediante cirugía. «Metastásico» significa que un cáncer se ha extendido desde el lugar en el que se inició a otro lugar del cuerpo más alejado. Tanto los cánceres irresecables como los metastásicos se consideran cánceres avanzados. El melanoma es un cáncer de piel originado en los melanocitos (las células que dan color a la piel). Un tumor sólido es el tipo más habitual de cáncer, que forma una masa anómala que normalmente no contiene ningún líquido.

Los participantes en este estudio tenían células cancerosas que contenían un cambio específico (mutación) en un gen llamado «BRAF». Tener la mutación BRAF V600 puede provocar que las células cancerosas crezcan y se diseminen.

¿Que son el encorafenib y el binimetinib?

El encorafenib (también conocido por la marca Braftovi®) y el binimetinib (también conocido por la marca Mektovi®) son 2 tipos diferentes de bloqueadores de crecimiento del cáncer. Funcionan dirigiéndose a determinadas proteínas que ayudan a las células cancerosas a crecer. Al bloquear estas proteínas, el encorafenib y el binimetinib pueden ayudar a detener o ralentizar el crecimiento de las células cancerosas.

Tanto el encorafenib como el binimetinib se toman por vía oral. En este estudio, estos tratamientos se administraron conjuntamente, de modo que

se hace referencia al medicamento del estudio como «tratamiento combinado con encorafenib y binimetinib».

Se ha autorizado un tratamiento combinado con encorafenib y binimetinib en varios países, que incluyen los Estados Unidos, Japón, Canadá y la Unión Europea, para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico que tiene una mutación *BRAF* V600.

¿Cuál era la finalidad de este estudio?

La finalidad principal de este estudio era medir el efecto del encorafenib (en combinación con binimetinib) sobre la cantidad de varios otros fármacos y el efecto de un fármaco llamado «modafinilo» sobre la cantidad de encorafenib en participantes con un melanoma o tumor sólido metastásico/avanzado irresecable con una mutación *BRAF* V600. El modafinilo es un fármaco utilizado para tratar trastornos del sueño.

Este estudio no comprobó si el encorafenib y el binimetinib son eficaces para el tratamiento del melanoma o tumores sólidos avanzados/metastásicos.

Los investigadores querían saber:

- ¿Qué efecto tenía el encorafenib (en combinación con binimetinib) sobre la cantidad de varios otros fármacos en el cuerpo?
 - ¿Qué efecto tenía el modafinilo sobre la cantidad de encorafenib en el cuerpo?
 - ¿Qué problemas médicos tuvieron los participantes durante el estudio?
-

¿Qué sucedió durante el estudio?

¿Cómo se realizó el estudio?

Los participantes en este estudio se inscribieron en 1 de los 3 grupos de tratamiento. En los 3 grupos de tratamiento se administraron diferentes fármacos junto con encorafenib y binimetinib.

La inscripción en los grupos 1 y 2 se realizó más o menos al mismo tiempo. El equipo del estudio asignó a los participantes a los grupos 1 y 2. La inscripción en el grupo 3 se realizó una vez finalizada la inscripción en el grupo 2.

El periodo del estudio se dividió en 2 partes para cada participante. En la parte 1 los participantes recibieron encorafenib y binimetinib conjuntamente con otros fármacos como se describe a continuación. En la parte 2, los participantes solo recibieron encorafenib y binimetinib hasta que dejaron de tomarlos o hasta que se detuvo el estudio.

Grupo 1: los participantes del grupo 1 recibieron los siguientes fármacos en 3 días diferentes en la parte 1: día -7, día 1 y día 14, véase la figura 1 (día -7 significa 7 días antes del día 1):

- Losartán en comprimidos (un fármaco utilizado para tratar la tensión arterial alta)
- Midazolam en jarabe oral (un fármaco utilizado para inducir el sueño)
- Cafeína en líquido oral
- Omeprazol en cápsulas
(un fármaco utilizado para tratar molestias estomacales)
- Dextrometorfano en cápsulas
(un fármaco utilizado para suprimir la tos)

Los participantes del grupo 1 también recibieron encorafenib y binimetinib cada día durante todo el estudio, empezando el día 1:

- Seis cápsulas de 75 mg de encorafenib (dosis total diaria de 450 mg)
- Tres comprimidos de 15 mg por la mañana y tres comprimidos de 15 mg por la tarde de binimetinib (dosis total diaria de 90 mg)

Grupo 2: los participantes del grupo 2 recibieron los siguientes fármacos en 3 días diferentes en la parte 1: día -7, día 1 y día 14, véase la figura 1:

- Rosuvastatina en comprimidos (un fármaco utilizado para tratar el colesterol elevado)
- Bupropión en comprimidos (un fármaco utilizado para tratar la depresión y la adicción al tabaco)

Además, los participantes del grupo 2 recibieron encorafenib y binimetinib cada día durante todo el estudio, empezando el día 1:

- Seis cápsulas de 75 mg de encorafenib (dosis total diaria de 450 mg)
- Tres comprimidos de 15 mg por la mañana y tres comprimidos de 15 mg por la tarde de binimetinib (dosis total diaria de 90 mg)

Grupo 3: los participantes del grupo 3 recibieron encorafenib y binimetinib durante todo el estudio, empezando el día 1:

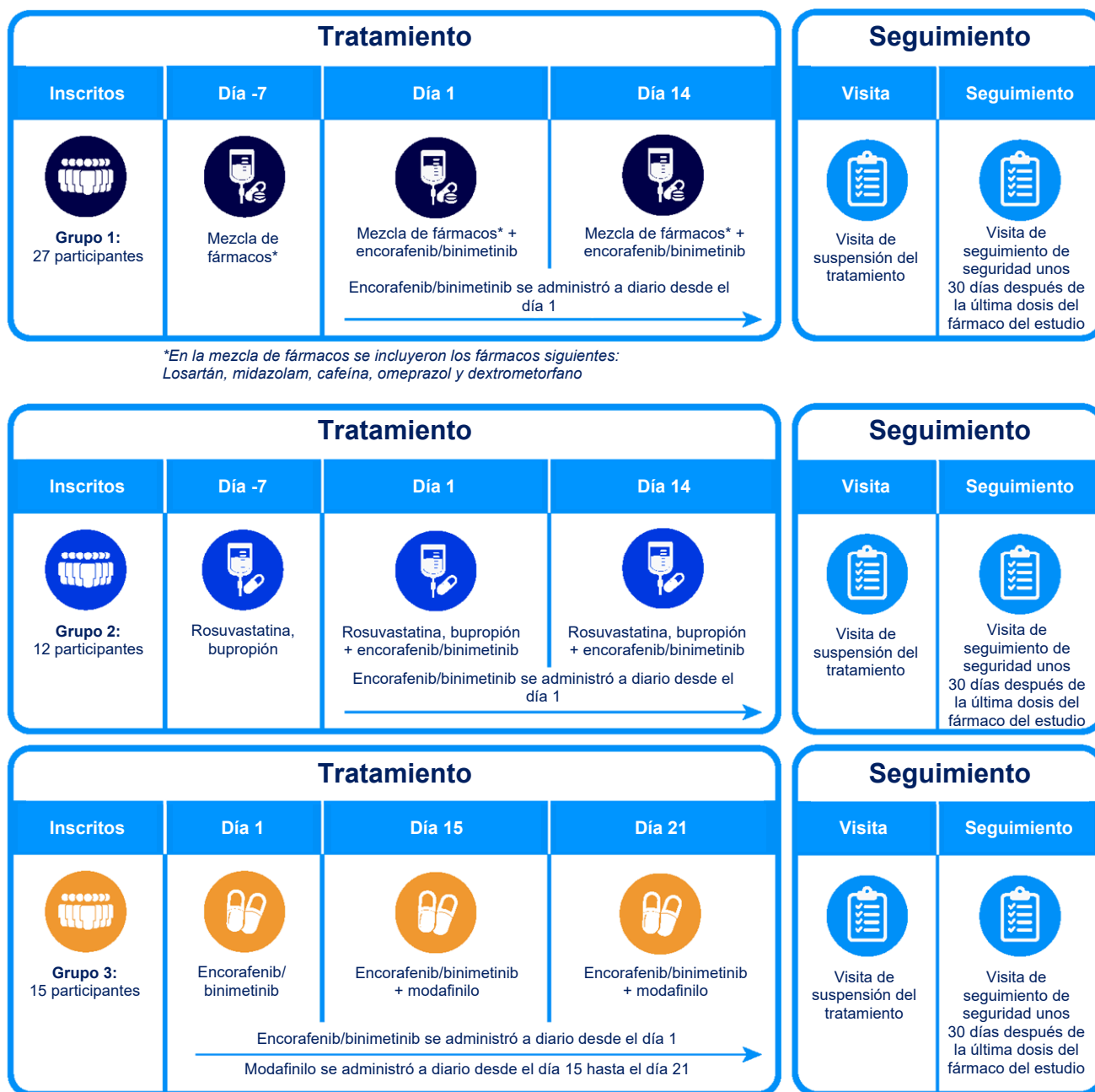
- Seis cápsulas de 75 mg de encorafenib (dosis total diaria de 450 mg)
- Tres comprimidos de 15 mg por la mañana y tres comprimidos de 15 mg por la tarde de binimetinib (dosis total diaria de 90 mg)

Además, los participantes del grupo 3 también recibieron modafinilo en comprimidos durante 7 días consecutivos desde el día 15 hasta el día 21 en la parte 1 (véase la figura 1).

Los investigadores tomaron muestras de sangre y orina de los participantes durante el estudio y midieron la cantidad de diferentes fármacos y sus metabolitos. Los metabolitos son sustancias químicas que se forman a medida que el cuerpo descompone el fármaco. Los investigadores también comprobaron el estado de salud de los participantes durante el estudio y les preguntaron cómo se sentían.

Este estudio fue sin enmascaramiento, lo que significa que los participantes y los médicos sabían qué fármacos del estudio se administraban a los participantes. En la figura 1 a continuación se muestra lo que sucedió durante el estudio.

Figura 1. Diseño del estudio



¿Dónde se realizó este estudio?

El promotor realizó este estudio en 26 ubicaciones de 5 países de Norteamérica y Europa.

¿Cuándo se realizó este estudio?

Comenzó el 2 de enero de 2018, y la parte 1 del estudio finalizó el 11 de julio de 2022. La parte 2 del estudio finalizó el 29 de mayo de 2023, y el informe completo de los resultados de la parte 2 aún no está disponible. Este informe resume la información obtenida en la parte 1 y la parte 2 hasta agosto de 2020 para el grupo 2 y julio de 2022 para los grupos 1 y 3.

¿Quién participó en este estudio?

El estudio incluyó participantes adultos que tenían un diagnóstico confirmado de cáncer avanzado metastásico o irresecable con una mutación *BRAF* V600. Era obligatorio que los participantes hubiesen recibido tratamientos estándar para su cáncer, pero estos no fuesen eficaces o dejaran de funcionar, y que no hubiese ningún tratamiento estándar adicional disponible.

En este estudio se inscribieron un total de 56 participantes: 29 participantes en el grupo 1, 12 participantes en el grupo 2 y 15 participantes en el grupo 3. De los 29 participantes del grupo 1, 2 abandonaron el estudio antes de la 1.^a dosis de encorafenib + binimetinib porque su cáncer empeoró y a criterio del investigador (1 participante por cada motivo). En los apartados siguientes se resumen los resultados de los 54 participantes que recibieron al menos una dosis de encorafenib y binimetinib.

- Participaron un total de 27 hombres.
- Participaron un total de 27 mujeres.

- Todos los participantes tenían entre 31 y 82 años de edad.

De los 27 participantes del grupo 1, 25 finalizaron la parte 1 del estudio. Dos (2) participantes dejaron de tomar el tratamiento combinado de encorafenib + binimetinib en la parte 1 y abandonaron el estudio debido a problemas médicos.

Los 12 participantes del grupo 2 y los 15 participantes del grupo 3 finalizaron la parte 1 del estudio.

Según los datos obtenidos hasta julio de 2022 para la parte 2, 15 de los 25 (60,0 %) participantes del grupo 1 dejaron de tomar el tratamiento del estudio y 14 participantes (56,0 %) abandonaron el estudio antes de que terminase la parte 2. El motivo más común por el cual los participantes dejaron de recibir el tratamiento del estudio fue porque su cáncer empeoró (8 participantes [32,0 %]). El motivo más común por el cual los participantes abandonaron el estudio antes de que finalizase la parte 2 también fue porque su cáncer empeoró (7 participantes [28,0 %]).

Según los datos obtenidos hasta agosto de 2020, de los 12 participantes del grupo 2, 7 (58,3 %) dejaron de tomar la medicación del estudio en la parte 2 del estudio y lo abandonaron antes de que terminase la parte 2. El motivo más común por el cual dejaron de recibir el tratamiento del estudio fueron problemas médicos (3 participantes [25,0 %]). El motivo más común por el cual abandonaron el estudio antes de que finalizase la parte 2 fue porque su cáncer empeoró (3 participantes [25,0 %]).

Según los datos obtenidos hasta julio de 2022, de los 15 participantes del grupo 3, 14 (93,3 %) dejaron de tomar el tratamiento del estudio en la parte 2 y abandonaron el estudio antes de que terminase la parte 2. El motivo más común por el cual dejaron de recibir el tratamiento del estudio fue porque su cáncer empeoró (12 participantes [80,0 %]). El motivo más común por el cual abandonaron el estudio antes de que terminase la parte 2 fue también porque su cáncer empeoró (9 participantes [60,0 %]).

¿Cuánto duró el estudio?

En la parte 1, los participantes permanecieron en el estudio durante 35 días en los grupos 1 y 2, y durante 28 días en el grupo 3. La parte 1 completa del estudio duró 4 años y 6 meses. La parte 2 del estudio duró aproximadamente 5 años y 5 meses.

La parte 1 del estudio finalizó en julio de 2022, y la parte 2 finalizó en mayo de 2023. El promotor revisó toda la información obtenida hasta julio de 2022 y creó un informe de los resultados. Este es un resumen de ese informe.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

¿Cuál fue el efecto del encorafenib (en combinación con binimetinib) en la cantidad de varios otros fármacos administrados a los participantes en el grupo 1 y el grupo 2?

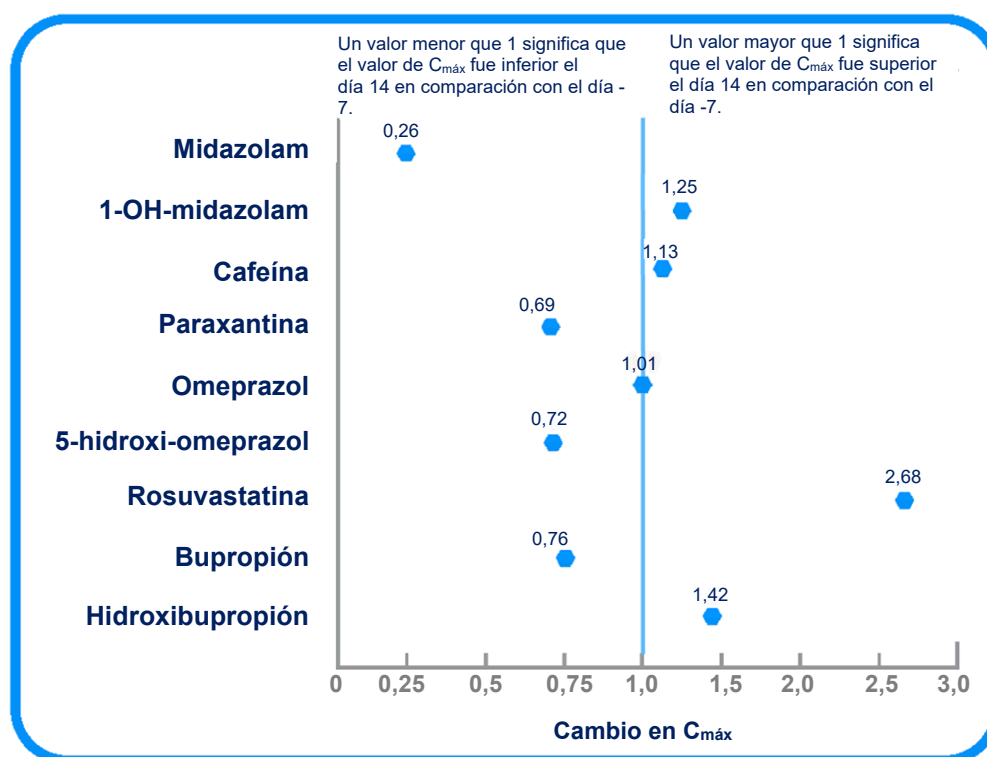
Para responder a esta pregunta, los investigadores compararon las muestras de sangre y orina de participantes que tomaron diferentes fármacos junto con encorafenib y binimetinib con las muestras obtenidas al tomar estos fármacos solos.

¿Cuál fue la cantidad de los diferentes fármacos y sus metabolitos en la sangre después de que los participantes tomaran esos fármacos con y sin encorafenib y binimetinib?

- La cantidad más alta (pico) promedio de los fármacos y sus metabolitos en la sangre (que se conoce como $C_{\text{máx}}$) el día 14 (con encorafenib en combinación con binimetinib) en comparación con el día -7 (sin encorafenib y binimetinib) se muestra en la figura 2. El

punto azul representa el valor promedio de la cantidad de pico del fármaco en la sangre ($C_{\text{máx}}$) el día 14 en comparación con el día -7. Este valor se muestra junto al punto azul. Un valor menor que 1 significa que el valor de $C_{\text{máx}}$ para el fármaco indicado a la izquierda fue inferior el día 14 en comparación con el día -7. Un valor mayor que 1 significa que el valor de $C_{\text{máx}}$ para el fármaco indicado a la izquierda fue superior el día 14 en comparación con el día -7.

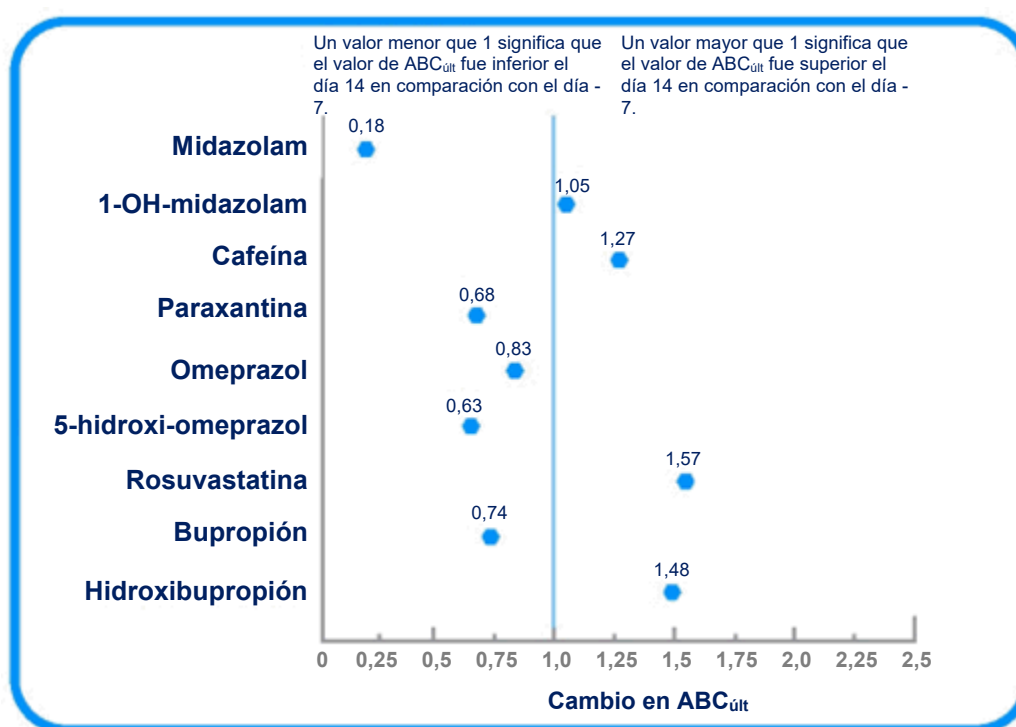
Figura 2. Efecto del encorafenib en combinación con binimetinib sobre la cantidad más alta (pico) de diferentes fármacos y sus metabolitos en la sangre ($C_{\text{máx}}$)



- La cantidad total promedio de diferentes fármacos desde el momento en el que se tomaron hasta el momento en el que se detectó la cantidad más baja en la sangre (lo que se conoce como

$ABC_{últ}$) el día 14 (con encorafenib en combinación con binimetinib) en comparación con el día -7 (sin encorafenib y binimetinib) se muestra en la figura 3.

Figura 3. Efecto del encorafenib en combinación con binimetinib sobre la cantidad total de diferentes fármacos desde el momento en el que se tomaron hasta el momento en el que se detectó la cantidad más baja en la sangre ($ABC_{últ}$)



- Estos fueron los resultados de la cantidad más alta (pico) de fármacos en la sangre ($C_{máx}$) y la cantidad total de fármacos desde el momento en el que se tomaron hasta el momento en el que se detectó la cantidad más baja en la sangre ($ABC_{últ}$) a partir de la comparación entre el día 14 y el día -7:
 - Cuando el encorafenib (en combinación con binimetinib) se tomó con midazolam, el valor de $C_{máx}$ se redujo en un 74 %

aproximadamente, en comparación con cuando se tomó midazolam solo. El valor de $ABC_{últ}$ del midazolam se redujo en un 82 % aproximadamente cuando se tomó con la combinación de encorafenib y binimetinib en comparación con cuando se tomó solo.

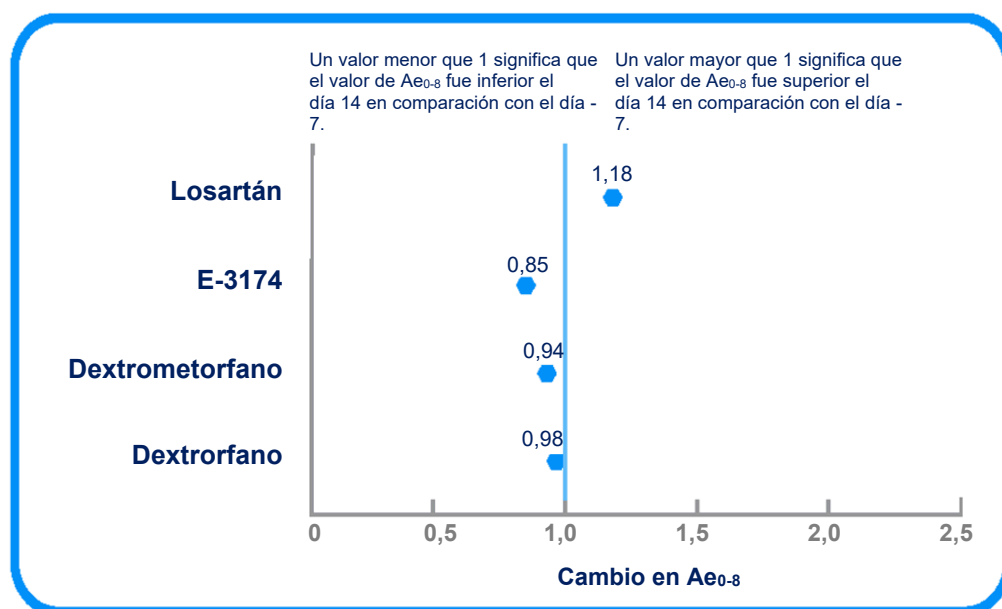
- Los valores de $C_{máx}$ y $ABC_{últ}$ de la cafeína aumentaron aproximadamente un 13 % y un 27 %, respectivamente, en presencia de encorafenib y binimetinib.
- El valor de $C_{máx}$ del omeprazol varió poco, y el valor de $ABC_{últ}$ del omeprazol se redujo en un 17 % aproximadamente en presencia de encorafenib y binimetinib.
- El valor de $C_{máx}$ aumentó aproximadamente 2,7 veces y el valor de $ABC_{últ}$ aumentó aproximadamente 1,6 veces para la rosuvastatina en presencia de encorafenib y binimetinib.
- Los valores de $C_{máx}$ y $ABC_{últ}$ del bupropión se redujeron aproximadamente un 25 % y un 26 %, respectivamente, en presencia de encorafenib y binimetinib.

¿Cuál fue la cantidad de fármaco y sus metabolitos que pasó a la orina durante un periodo de 8 horas después de que los participantes tomaran esos fármacos con y sin encorafenib en combinación con binimetinib?

- En la figura 4 se muestra la cantidad de fármaco que pasó a la orina durante un periodo de 8 horas después de que los participantes tomaran esos fármacos el día 14 (con encorafenib y binimetinib) en comparación con el día -7 (sin encorafenib ni binimetinib). Esto se conoce como Ae_{0-8} .

- El punto azul representa la media de Ae_{0-8} de diferentes fármacos el día 14 en comparación con la media de Ae_{0-8} el día -7. Este valor se muestra junto al punto azul. Un valor menor que 1 significa que el valor de Ae_{0-8} para el fármaco indicado a la izquierda fue inferior el día 14 en comparación con el día -7. Un valor mayor que 1 significa que el valor de Ae_{0-8} para ese fármaco fue superior el día 14 en comparación con el día -7.

Figura 4. Efecto del encorafenib en combinación con binimetinib sobre la cantidad de fármaco y sus metabolitos que pasó a la orina durante el periodo de 8 horas después de que los participantes tomaran esos fármacos (Ae_{0-8})



- La cantidad de losartán que pasó a la orina durante 8 horas después de que lo tomaran los participantes fue mayor cuando se tomó con encorafenib y binimetinib que cuando se tomó solo.

- La cantidad de dextrometorfano que pasó a la orina durante 8 horas después de que lo tomaran los participantes fue similar cuando se tomó con encorafenib y binimetinib, en comparación con cuando se tomó solo.

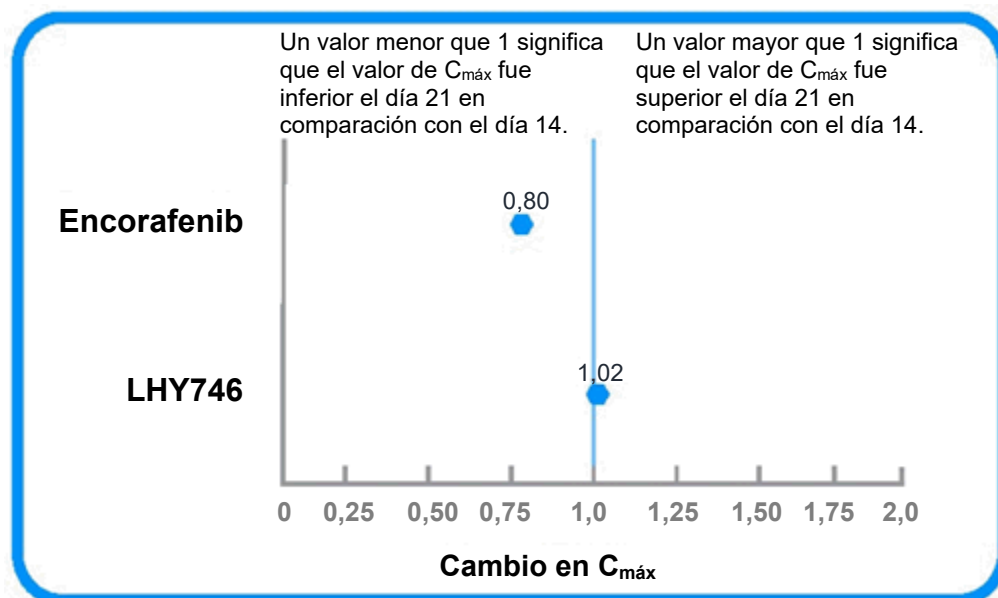
¿Cuál fue el efecto del modafinilo sobre la cantidad de encorafenib?

Para responder a esta pregunta, los investigadores compararon muestras de sangre de participantes cuando estos habían tomado encorafenib y binimetinib con modafinilo con las muestras obtenidas cuando se tomaron sin modafinilo.

¿Cuál fue la cantidad de encorafenib y su metabolito en la sangre después de que los participantes tomaran encorafenib en combinación con binimetinib con y sin modafinilo?

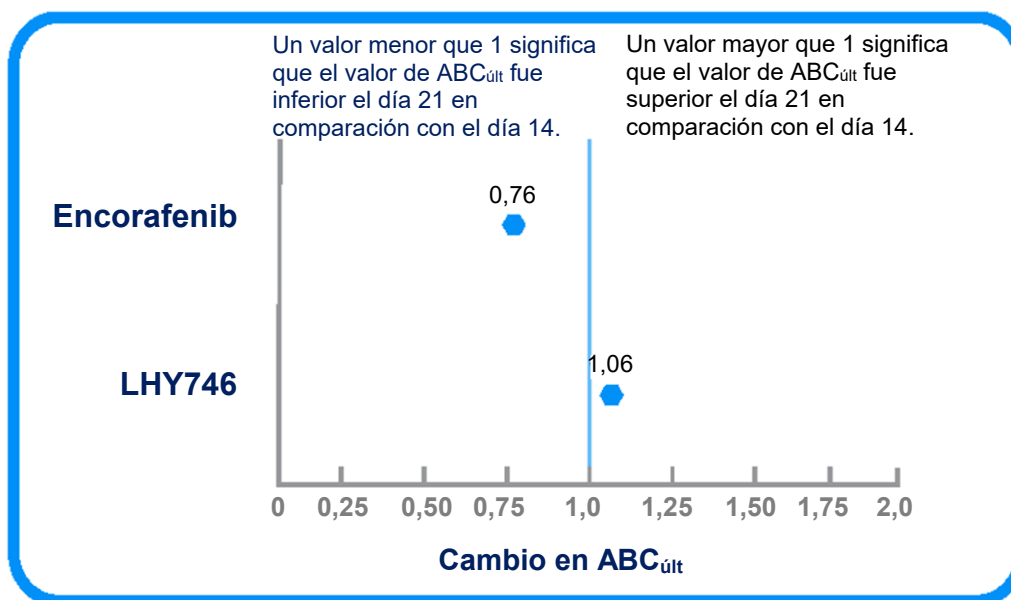
- En la figura 5 se muestra la cantidad más alta (pico) promedio de encorafenib y su metabolito, LHY746, en la sangre ($C_{\text{máx}}$) el día 21 (con modafinilo) en comparación con el día 14 (sin modafinilo). El LHY746 se forma cuando el cuerpo descompone el encorafenib.
- El punto azul representa la media de $C_{\text{máx}}$ del encorafenib y del LHY746 el día 21 en comparación con la media de $C_{\text{máx}}$ el día 14. Este valor se muestra junto al punto azul. Un valor menor que 1 significa que el valor de $C_{\text{máx}}$ fue inferior el día 21 en comparación con el día 14. Un valor mayor que 1 significa que el valor de $C_{\text{máx}}$ fue superior el día 21 en comparación con el día 14.

Figura 5. Efecto del modafinilo en la cantidad más alta (pico) del encorafenib y su metabolito, LHY746, en la sangre ($C_{\text{máx}}$)



- En la figura 6 se muestra la cantidad total promedio de encorafenib y su metabolito, LHY746, desde el momento en el que se tomó el encorafenib hasta el momento en el que se detectó la cantidad más baja en la sangre ($ABC_{\text{últ}}$) el día 21 (con modafinilo) en comparación con el día 14 (sin modafinilo).

Figura 6. Efecto del modafinilo sobre la cantidad total de encorafenib y su metabolito, LHY746, desde el momento en el que se tomó encorafenib hasta el momento en el que se detectó la cantidad más baja en la sangre ($ABC_{últ}$)



- En los participantes del grupo 3 se redujo en un 20 % aproximadamente el valor de $C_{máx}$ y en un 24 % aproximadamente el valor de $ABC_{últ}$ del encorafenib cuando se tomó con modafinilo, en comparación con cuando se tomó sin modafinilo.

Basándose en estos resultados, los investigadores han decidido que no es probable que los resultados sean fruto del azar. Algunos de los fármacos analizados en este estudio pueden actuar de forma diferente en el cuerpo cuando se toman con encorafenib en combinación con binimetinib. El encorafenib también puede actuar de forma diferente en el cuerpo cuando se toma con modafinilo.

Esto no significa que todos los participantes en este estudio hayan obtenido estos resultados. Este es un resumen de algunos de los resultados principales de este estudio. Otros estudios pueden tener resultados diferentes.

¿Qué problemas médicos tuvieron los participantes durante el estudio?

Los investigadores registraron todos los problemas médicos que los participantes tuvieron durante el estudio. Los participantes podrían haber tenido problemas médicos por motivos no relacionados con el estudio (por ejemplo, causados por una enfermedad subyacente o por casualidad). O bien los problemas médicos también podrían haber sido causados por un tratamiento del estudio o por otro medicamento que el participante estuviera tomando. A veces se desconoce la causa de un problema médico. Al comparar los problemas médicos de muchos grupos de tratamiento en muchos estudios, los médicos intentan comprender cuáles son los efectos que un medicamento en estudio puede tener en un participante.

En la parte 1 del estudio, un total de 46 participantes tuvieron al menos 1 problema médico: 26 de 27 participantes del grupo 1, 9 de 12 participantes del grupo 2 y 11 de 15 participantes del grupo 3. Un total de 5 participantes abandonaron la parte 1 del estudio debido a problemas médicos: 3 participantes del grupo 1 y 2 participantes del grupo 2.

En la parte 2 del estudio, según los datos obtenidos hasta julio de 2022 para los grupos 1 y 3 y hasta agosto de 2020 para el grupo 2, un total de 24 participantes tuvieron al menos 1 problema médico: 16 de 25 participantes del grupo 1, 4 de 12 participantes del grupo 2 y 4 de 15 participantes del grupo 3. Un total de 6 participantes abandonaron la

parte 2 del estudio debido a problemas médicos: 4 participantes del grupo 1 y 2 participantes del grupo 3.

A continuación, se describen los problemas médicos más comunes, es decir, aquellos comunicados por al menos 3 o más participantes de cualquiera de los grupos durante la parte 1 del estudio.

A continuación figuran las instrucciones para interpretar la tabla 1.

Instrucciones para entender la tabla 1.

- En la 1.^a columna de la tabla 1 se enumeran los problemas médicos que se comunicaron comúnmente durante la parte 1 del estudio. Se indican todos los problemas médicos comunicados por 3 o más participantes.
- La 2.^a columna muestra cuántos de los 27 participantes del grupo 1 que tomaron la medicación del estudio notificaron cada uno de los problemas médicos durante la parte 1 del estudio. Al lado de este número se indica el porcentaje de los 27 participantes del grupo 1 que tomaron la medicación del estudio que comunicó el problema médico.
- La 3.^a columna muestra cuántos de los 12 participantes del grupo 2 que tomaron la medicación del estudio notificaron cada uno de los problemas médicos durante la parte 1 del estudio. Al lado de este número se indica el porcentaje de los 12 participantes del grupo 2 que tomaron la medicación del estudio que comunicó el problema médico.
- La 4.^a columna muestra cuántos de los 15 participantes del grupo 3 que tomaron la medicación del estudio notificaron cada uno de los problemas médicos durante la parte 1 del estudio. Al lado de este número se indica el porcentaje de los 15 participantes del grupo 3 que tomaron la medicación del

estudio que comunicó el problema médico.

- Siguiendo estas instrucciones, se puede ver que:
 - En el grupo 1, 10 de los 27 (37,0 %) participantes que tomaron la medicación del estudio notificaron náuseas durante la parte 1 del estudio.
 - En el grupo 2, 5 de los 12 (41,7 %) participantes que tomaron la medicación del estudio notificaron náuseas durante la parte 1 del estudio.
 - En el grupo 3, 4 de los 15 (26,7 %) participantes que tomaron la medicación del estudio notificaron náuseas durante la parte 1 del estudio.

Tabla 1. Problemas médicos que los participantes del estudio habitualmente comunicaron durante la parte 1 del estudio

Problema médico	Grupo 1 (27 participantes)	Grupo 2 (12 participantes)	Grupo 3 (15 participantes)
Náuseas	10 de 27 participantes (37,0 %)	5 de 12 participantes (41,7 %)	4 de 15 participantes (26,7 %)
Diarrea	8 de 27 participantes (29,6 %)	3 de 12 participantes (25,0 %)	4 de 15 participantes (26,7 %)
Vómitos	7 de 27 participantes (25,9 %)	2 de 12 participantes (16,7 %)	1 de 15 participantes (6,7 %)

Tabla 1. Problemas médicos que los participantes del estudio habitualmente comunicaron durante la parte 1 del estudio

Problema médico	Grupo 1 (27 participantes)	Grupo 2 (12 participantes)	Grupo 3 (15 participantes)
Sensación de cansancio	5 de 27 participantes (18,5 %)	3 de 12 participantes (25,0 %)	2 de 15 participantes (13,3 %)
Visión borrosa	6 de 27 participantes (22,2 %)	0 de 12 participantes (0 %)	2 de 15 participantes (13,3 %)
Dolor de cabeza	3 de 27 participantes (11,1 %)	2 de 12 participantes (16,7 %)	3 de 15 participantes (20,0 %)
Disminución del apetito	3 de 27 participantes (11,1 %)	2 de 12 participantes (16,7 %)	2 de 15 participantes (13,3 %)
Estreñimiento	5 de 27 participantes (18,5 %)	1 de 12 participantes (8,3 %)	0 de 15 participantes (0 %)
Fiebre	4 de 27 participantes (14,8 %)	2 de 12 participantes (16,7 %)	0 de 15 participantes (0 %)

Tabla 1. Problemas médicos que los participantes del estudio habitualmente comunicaron durante la parte 1 del estudio

Problema médico	Grupo 1 (27 participantes)	Grupo 2 (12 participantes)	Grupo 3 (15 participantes)
Aumento de la lipasa (la lipasa ayuda al cuerpo a digerir las grasas)	6 de 27 participantes (22,2 %)	0 de 12 participantes (0 %)	0 de 15 participantes (0 %)
Mareos	3 de 27 participantes (11,1 %)	1 de 12 participantes (8,3 %)	1 de 15 participantes (6,7 %)
Aumento de proteína muscular (creatinina fosfocinasa) en la sangre	3 de 27 participantes (11,1 %)	1 de 12 participantes (8,3 %)	1 de 15 participantes (6,7 %)

Recuento bajo de glóbulos rojos	0 de 27 participantes (0 %)	4 de 12 participantes (33,3 %)	1 de 15 participantes (6,7 %)
Aumento de los niveles de creatinina (señal de problemas renales)	3 de 27 participantes (11,1 %)	0 de 12 participantes (0 %)	1 de 15 participantes (6,7 %)
Pérdida de fuerza o energía	0 de 27 participantes (0 %)	1 de 12 participantes (8,3 %)	3 de 15 participantes (20,0 %)
Aumento de la amilasa (la amilasa ayuda al cuerpo a digerir los carbohidratos)	3 de 27 participantes (11,1 %)	0 de 12 participantes (0 %)	0 de 15 participantes (0 %)

¿Tuvo algún participante algún problema médico grave?

Se considera que un problema médico es «grave» cuando pone en peligro la vida, requiere atención hospitalaria o causa problemas duraderos.

Un total de 3 participantes tuvieron problemas médicos graves durante la parte 1 del estudio.

Dos (2) de los 27 participantes (7,4 %) del grupo 1 tuvieron problemas médicos graves. De estos, los investigadores consideraron que 1 participante (3,7 %) tenía problemas médicos graves relacionados con al

menos 1 de los tratamientos del estudio. Los problemas médicos graves relacionados con los tratamientos del estudio fueron náuseas, vómitos, escalofríos y fiebre.

En el grupo 2, 1 de los 12 participantes (8,3 %) tuvo un problema médico grave (fiebre), que los investigadores consideraron relacionado con el tratamiento del estudio.

Ninguno de los participantes del grupo 3 tuvo problemas médicos graves durante la parte 1 del estudio.

Durante la parte 2 del estudio, según los datos obtenidos hasta julio de 2022 para el grupo 1, 11 de los 25 participantes (44,0 %) tuvieron problemas médicos graves, de los cuales 3 (12,0 %) tuvieron problemas médicos graves relacionados con al menos 1 de los tratamientos del estudio. Los problemas médicos graves relacionados con los tratamientos del estudio fueron fiebre, enfermedad parecida a la gripe, aumento de enzima hepática (transaminasa) y deshidratación.

En cuanto al grupo 2, según los datos obtenidos hasta agosto de 2020, 2 de 12 participantes (16,7 %) tuvieron problemas médicos graves durante la parte 2 del estudio, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento del estudio.

En cuanto al grupo 3, según los datos obtenidos hasta julio de 2022, 3 de los 15 participantes (20,0 %) tuvieron problemas médicos graves durante la parte 2 del estudio, de los cuales 1 tuvo un problema médico grave (diarrea) relacionado con el tratamiento del estudio.

Ningún participante de ningún grupo murió durante la parte 1 del estudio.

En la parte 2 del estudio, según los datos obtenidos hasta julio de 2022 para los grupos 1 y 3, y hasta agosto de 2020 para el grupo 2, murieron 4 participantes en total. Un (1) participante del grupo 1 murió debido a una

hemorragia cerebral. Los investigadores consideraron que esta no se debía a un empeoramiento del cáncer ni estaba relacionada con el tratamiento del estudio. Tres (3) participantes del grupo 3 murieron debido a un empeoramiento del cáncer.

¿Dónde puedo ampliar mi información sobre este estudio?

Si tiene preguntas sobre los resultados de su estudio, hable con el médico o el personal del centro al que acudió para participar en el estudio.

Para obtener más información sobre el protocolo del estudio, visite:

www.pfizer.com/research/

research_clinical_trials/trial_results

Utilice el número de protocolo

C4221003

El informe científico completo de este estudio está disponible en línea en:

www.clinicaltrials.gov

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilice el identificador del

estudio **NCT03864042**

Utilice el identificador del estudio

2019-001036-66

Recuerde que los investigadores examinan los resultados de muchos estudios para averiguar qué medicamentos pueden funcionar y son seguros para los pacientes.

Si ha participado en este estudio, le
agradecemos una vez más su
ofrecimiento como voluntario/a.
Investigamos para tratar de encontrar
las mejores formas de ayudar a los
pacientes, ¡y usted nos ha ayudado a
hacerlo!