

Resultaten klinische studie

In deze samenvatting worden slechts de resultaten van één studie gerapporteerd. Onderzoekers moeten de resultaten van vele soorten studies bekijken om te begrijpen of een studiegeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om het aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies die de onderzoekers bekijken.

Sponsor: Pfizer Inc.

Onderzocht(e) geneesmiddel(en): Encorafenib (PF-07263896/LGX818) + binimetinib (MEK162)
Encorafenib (PF-07263896/LGX818) + binimetinib (MEK162) + ribociclib (LEE011)

Protocolnummer: C4221005 (CMEK162X2110)

Studieperiode: 28 mei 2012 tot 9 maart 2023

Titel van deze studie: Een fase Ib/II studie naar LGX818 in combinatie met MEK162 onder volwassen patiënten met *BRAF*-afhankelijke gevorderde solide tumoren

[Een fase Ib/II, open-label, dosis-escalatiestudie op meerdere locaties naar LGX818 in combinatie met MEK162 onder volwassen patiënten met *BRAF* V600-afhankelijke gevorderde solide tumoren]

Datum(s) van dit verslag: Oorspronkelijke datum: 9 januari 2024
Bijgewerkt op: 08 september 2024

15 oktober 2024

– Hartelijk dank–

Als u hebt deelgenomen aan deze studie, wil Pfizer, de sponsor, u bedanken voor uw deelname.

In deze samenvatting worden de studieresultaten beschreven. Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de studie of de resultaten.

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Wat is een lokaal gevorderd metastatisch melanoom, metastatische colorectale kanker en solide tumor?

Kanker is een ziekte waarbij sommige lichaamscellen onbeheerst groeien en zich naar andere delen van het lichaam kunnen verspreiden.

Gemetastaseerd betekent dat de kanker zich heeft verspreid van de plek waar deze is ontstaan naar een ander deel van het lichaam verderop.

Kanker waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze genezen kan worden of met een behandeling onder controle kan worden gehouden, wordt vergevorderde kanker genoemd. Melanoom is een vorm van huidkanker van melanocyten (de cel die de kleur van de huid bepaalt). Colorectale kanker is kanker die begint in de dikke darm (ook wel bekend als de karteldarm) of het rectum (de endeldarm, of het laatste deel van de dikke darm). Een solide tumor, de meest voorkomende vorm van kanker, is een abnormale massa die normaal gesproken geen vloeistof bevat.

De personen die aan de studie deelnamen, hadden kanker met een bepaalde genmutatie (verandering in het gen) genaamd V-raf murine sarcoom viraal oncogeen homolog B1 (*BRAF*). De *BRAF* V600-mutatie kan ervoor zorgen dat de kankercellen groeien en zich verspreiden.

Wat zijn encorafenib, binimetinib en ribociclib?

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

Encorafenib en ribociclib werden gegeven als capsules en binimetinib werd gegeven in tabletvorm; alle 3 de medicijnen werden via de mond ingenomen. Twee (2) verschillende combinaties van de studiegeneesmiddelen werden getest in deze studie:

- De combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib
- De combinatie van de drie medicijnen encorafenib, ribociclib en binimetinib

De Amerikaanse Food and Drug Administration (federaal agentschap voor voedsel- en medicijnveiligheid) en het Europees Geneesmiddelenbureau (Medicines Agency) hebben in 2018 het geneesmiddel encorafenib goedgekeurd voor gebruik in combinatie met binimetinib voor de behandeling van patiënten met inoperabel (niet chirurgisch te verwijderen) of metastatisch (kanker die naar andere delen van het lichaam is uitgezaaid) *BRAF* V600-gemuteerd melanoom.

Wat was het doel van deze studie?

Deze studie had twee delen:

- Het hoofddoel van Deel 1 was om te leren over de veiligheid van de studiegeneesmiddelen wanneer ze gecombineerd werden, om zo de hoogst mogelijke dosis van de combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib en de combinatie van de drie medicijnen encorafenib, binimetinib en ribociclib te bepalen die goed verdragen werd door deelnemers met gevorderde solide tumoren met een *BRAF* V600-mutatie, zonder dat daarbij ernstige medische problemen voorkwamen. Dit staat ook wel bekend als de maximaal verdraagbare dosis (MTD). De onderzoekers wilden ook een aanbevolen veilige dosis van de studiegeneesmiddelen vinden die in Deel 2 van de studie kon worden gebruikt.

- Het hoofddoel van Deel 2 was om te leren hoe goed de geneesmiddelencombinatie de tumor kon verkleinen en/of de groei van de tumor kon stoppen (ook wel klinische werkzaamheid genoemd). Daarnaast wilden ze de veiligheid van de studiegeneesmiddelencombinatie bepalen bij deelnemers met metastatisch melanoom (uitgezaaide huidkanker) en colorectale kanker.

De onderzoekers wilden de volgende zaken nagaan:

- **Wat is de hoogst verdraagbare dosis en aanbevolen veilige dosis van de combinatie encorafenib en binimetinib, en van de combinatie encorafenib, binimetinib en ribociclib?**
- **Hebben de deelnemers 'dosisbeperkende toxiciteiten' (bijwerkingen die ernstig genoeg zijn om de dosis niet verder te verhogen) ondervonden?**
- **Hebben de deelnemers die de combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib, en degenen die de combinatie van de drie medicijnen encorafenib, binimetinib en ribociclib namen positieve effecten ondervonden op hun tumoren?**
- **Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?**

Wat gebeurde er tijdens de studie?

Hoe werd de studie uitgevoerd?

De studie was opgedeeld in 2 behandelingsdelen: Fase 1b en Fase 2.

In Fase 1b van de studie testten de onderzoekers de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib, en van de combinatie van de drie medicijnen encorafenib, binimetinib en ribociclib op een groep studiedeelnemers met gevorderde solide tumoren met een *BRAF* V600-mutatie. 'Verdraagzaamheid' geeft aan hoe goed de deelnemers de studiebehandeling kunnen verdragen.

Het hoofddoel in Deel 2 van de studie was om te leren of de combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib, en de combinatie van de drie medicijnen encorafenib, binimetinib en ribociclib een positief effect had voor Fase 2-studiedeelnemers met gevorderde solide tumoren met een *BRAF* V600-mutatie.

De populatie van Fase 2 was verdeeld in 3 groepen:

Groep 1 (combinatie van twee): Deelnemers met metastatisch *BRAF* V600-gemuteerd metastatisch colorectale kanker (mCRC).

Groep 2 (combinatie van twee): Deelnemers met metastatisch *BRAF* V600-gemuteerd melanoom die gevorderd is na behandeling met een selectieve *BRAF*-remmer.

Groep 3 van de combinatie van twee/Groep A van de combinatie van drie: Deelnemers met metastatisch *BRAF* V600-gemuteerd melanoom die nog niet eerder behandeld zijn met een selectieve *BRAF*-remmer.

Deelnemers ontvingen continue behandeling in cycli van 28 dagen. Onderzoekers deden dit door deelnemers oplopende dosissen (dosisescalatie) te geven van een duale combinatie van encorafenib en binimetinib, en een drievoudige combinatie van encorafenib, binimetinib en ribociclib. Deelnemers werden eenmaal daags behandeld volgens een continu schema (encorafenib), tweemaal daags volgens een continu

schema (binimetinib) en eenmaal daags (ribociclib) gedurende 21 opeenvolgende dagen gevolgd door een geplande pauze van 7 dagen (3 weken op, 1 week af schema). Deelnemers werden behandeld tot hun kanker erger werd, ze onaanvaardbare medische problemen ervoeren, ze de studie verlieten, de deelnemer stierf, ze aan een nieuwe kankerbehandeling begonnen, ze de studiebehandeling om andere redenen stopzetten, of de sponsor de studie beëindigde.

Deelnemers die meededen aan Fase 1b ontvingen de volgende combinatie van twee geneesmiddelen:

- Eenmaal daags 50 mg/100 mg/200 mg/400 mg/450 mg/600 mg/800 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib

Deelnemers die meededen aan Fase 2 ontvingen de volgende combinatie van twee geneesmiddelen:

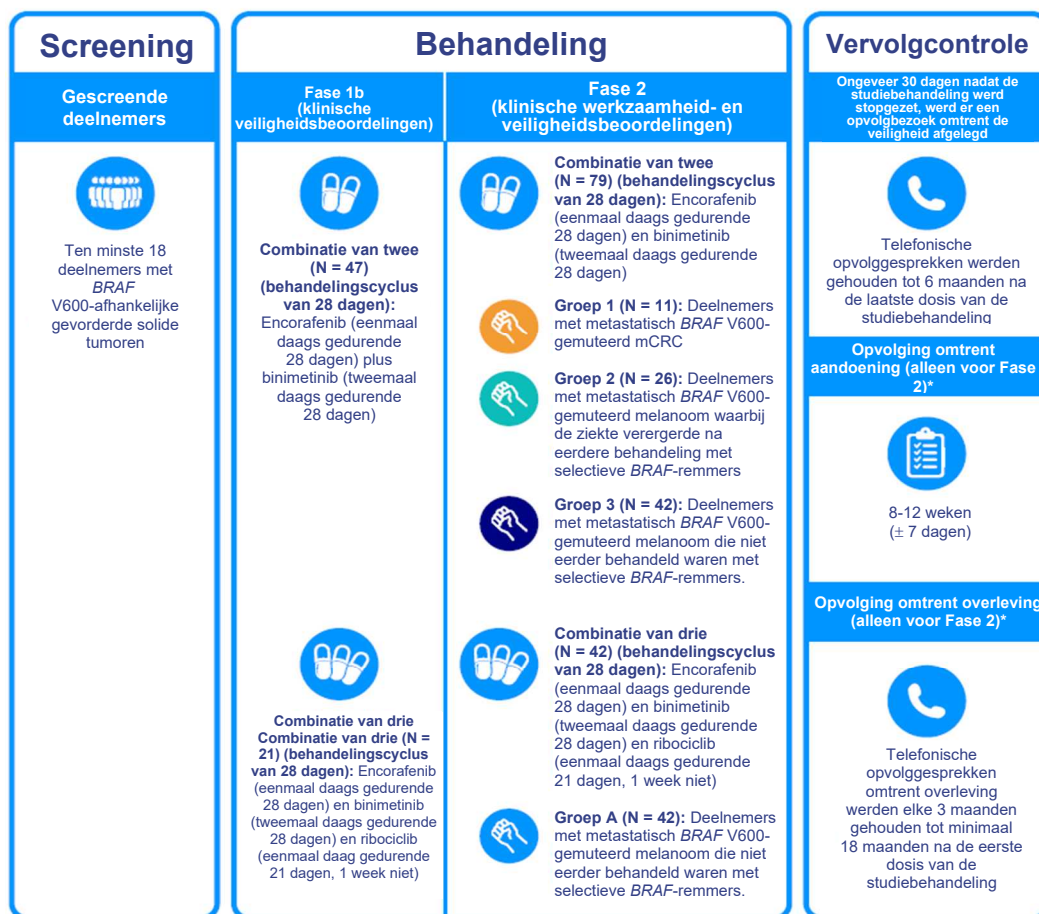
- Eenmaal daags 600 mg/450 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib

Deelnemers die meededen aan Fase 1b/2 ontvingen de volgende combinatie van drie geneesmiddelen:

- Groep A: Eenmaal daags 200 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib + eenmaal daags 100 mg/200 mg/400 mg/600 mg ribociclib

Afbeelding 1 hieronder laat zien wat er tijdens de studie is gebeurd.

Afbeelding 1. Studie-opzet



OPMERKING: Deelnemers werden behandeld tot hun kanker erger werd, ze onaanvaardbare medische problemen ervoerden, ze de studie verlieten, ze aan een nieuwe kankerbehandeling begonnen, ze de studiebehandeling om andere redenen stopzetten, of de sponsor de studie beëindigde.

**De opvolging omtrent overleving werd niet meer uitgevoerd bij deelnemers waarbij de studiebehandeling was stopgezet in Fase 2 van de studie.*

Op elk dosisniveau controleerden de onderzoekers of de deelnemers dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) ervoerden (medische problemen die doorgaans verdere verhoging van de dosis van het studiegeneesmiddel verhinderen) voordat ze bepaalden of er een hogere dosis gegeven kon worden. DLT's zijn bepaalde medische problemen die veroorzaakt worden door de inname van de studiebehandeling waardoor de dosering voor de deelnemer moet worden verlaagd of waardoor de behandeling moet worden stopgezet (permanent of tijdelijk). Onderzoekers verzamelden informatie over DLT's om de aanbevolen dosis van een studiebehandeling

te helpen bepalen. Ze keken ook naar de algemene veiligheid van de verschillende dosissen.

Dit was een 'open-label' studie. Dit betekent dat de onderzoekers en deelnemers wisten welke onderzoeksmedicatie elke deelnemer kreeg.

Waar vond deze studie plaats?

De sponsor voerde deze studie uit op 17 locaties in 9 landen in Australië, Azië, Europa en Noord-Amerika.

Wanneer vond deze studie plaats?

De studie ging van start op 28 mei 2012 en werd beëindigd op 9 maart 2023. Voor de resultaten van de beoordelingen van de combinatie van twee geneesmiddelen wordt 31 augustus 2015 beschouwd als de einddatum.

Wie heeft aan deze studie deelgenomen?

In de studie werden deelnemers van ten minste 18 jaar opgenomen. Ze moesten gediagnosticeerd zijn met gevorderd solide tumoren met *BRAF* V600-mutatie.

Deelnemers werden behandeld tot een van de volgende situaties zich voordeed:

- De kanker van de deelnemer werd erger.
- De deelnemer koos er zelf voor de studie te verlaten voordat dit was afgerond.
- Een arts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met de studie te stoppen.
- De deelnemer ondervond onaanvaardbare medische problemen.

Fase 1b (combinatie van twee) - In totaal deden 47 deelnemers die behandeld werden met de combinatietherapie van twee geneesmiddelen mee aan Fase 1b van de studie:

- In totaal namen 25 mannen deel
- In totaal namen 22 vrouwen deel
- Alle deelnemers waren tussen de 24 en 89 jaar

Alle 47 deelnemers hebben de studie stopgezet in Fase 1b (ze zijn gestopt met de inname van het studiegeneesmiddel) omdat hun kanker erger werd (32 [68,1%]), omdat ze onaanvaardbare medische problemen ervoeren (6 [12,8%]), omdat ze de studie uit eigen keuze verlieten voordat deze eindigde of omdat een arts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met de studie te stoppen (3 [6,4%]) of omdat ze overleden (2 [4,3%]).

Twee (2 [4,3%]) deelnemers stopten voordat de studie eindigde wegens andere problemen en 2 deelnemers verlieten de studie wegens een wijziging in de studie-opzet (2 [4,3%]).

Fase 2 (combinatie van twee) - In totaal deden 79 deelnemers (Groep 1 [mCRC] 11 deelnemers; Groep 2 [eerder behandeld met *BRAF*-remmers {*BRAF*i} melanoom] 26 deelnemers; Groep 3 [niet eerder behandeld met *BRAF*-remmers melanoom] 42 deelnemers) die behandeld werden met de combinatietherapie van twee geneesmiddelen mee aan Fase 2 van de studie:

- In totaal namen 53 mannen deel
- In totaal namen 26 vrouwen deel
- Alle deelnemers waren tussen de 23 en 86 jaar

Alle 79 deelnemers hebben de studie stopgezet in Fase 2 (ze zijn gestopt met de inname van het studiegeneesmiddel) omdat hun kanker erger werd (61 [77,2%]), omdat ze onaanvaardbare medische problemen ervoeren

(9 [11,4%]), omdat ze de studie uit eigen keuze verlieten voordat deze eindigde of omdat een arts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met de studie te stoppen (3 [3,8%]) of omdat ze overleden (2 [2,5%]).

Drie (3 [3,8%]) deelnemers stopten voordat de studie eindigde wegens andere problemen en een deelnemer verliet de studie wegens een wijziging in de studie-opzet (1 [1,3%]).

Fase 1b/2 (combinatie van drie) - In totaal deden 63 deelnemers mee die werden behandeld met de combinatietherapie van drie geneesmiddelen:

- 21 deelnemers namen deel aan Fase 1b van de studie
- 42 deelnemers namen deel aan Groep A van Fase 2 van de studie

Alle 63 deelnemers die aan de studie begonnen, hebben de studie niet afgemaakt (ze zijn gestopt met de inname van het studiegeneesmiddel) omdat hun kanker erger werd (38 [60,3%]), omdat ze onaanvaardbare medische problemen ervoeren (18 [28,6%]) of omdat ze overleden (2 [3,2%]).

Onder de resterende 5 deelnemers, verliet één deelnemer (1 [1,6%]) de studie uit eigen keuze voordat deze voorbij was of omdat een arts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met de studie te stoppen en vier deelnemers (4 [6,3%]) verlieten de studie voordat deze voorbij was wegens andere problemen.

Hoe lang heeft de studie geduurd?

Hoe lang de studiedeelnemers deelnamen aan de studie varieerde. De voltooiing van de volledige studie nam ongeveer 11 jaar in beslag.

De studie is volgens plan afgerond. Toen de studie in maart 2023 was voltooid, begon de sponsor met de evaluatie van de verzamelde informatie. De sponsor heeft vervolgens een verslag van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van dat verslag.

Wat waren de resultaten van de studie?

Hoe goed werden encorafenib, binimetinib en ribociclib verdragen en hoe veilig waren ze?

De onderzoekers hebben de medische problemen die de deelnemers ervaarden tijdens de 28 dagen na hun eerste dosis van de combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib en de combinatie van de drie medicijnen encorafenib, binimetinib en ribociclib bekeken om erachter te komen of er sprake was van DLT's. De onderzoekers hebben ook de resultaten van laboratoriumtests bekeken om te zien of er sprake was van zorgwekkende abnormale resultaten. Dit hielp de onderzoekers te bepalen of elke dosis veilig was en goed verdragen werd, en of het veilig was de dosering van het studiegeneesmiddel te verhogen.

De medische problemen die tijdens de studie voorkwamen, zijn in hun volledigheid beschreven in het volgende gedeelte van dit document.

Hebben de deelnemers die de combinatie van de twee medicijnen encorafenib en binimetinib, en degenen die combinatie van de drie medicijnen encorafenib, binimetinib en ribociclib namen 'dosisbeperkende toxiciteiten' ondervonden?

Fase 1b (combinatie van twee)

Alle 47 deelnemers (100%) kregen tweemaal daags een dosis van 45 mg binimetinib. Er werden in Fase 1b van de studie zeven (7) dosisniveaus van encorafenib geëvalueerd: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 450 mg, 600 mg en 800 mg. DLT-gegevens waren beschikbaar voor 44 deelnemers. Er was 1 (2,3%) deelnemer (in het cohort encorafenib 800 mg eenmaal daags + binimetinib 45 mg tweemaal daags) die een DLT doormaakte die als Graad 3 werd beoordeeld. Dit betekent dat de onderzoeksartsen de gebeurtenis als ernstig of medisch significant beschouwden.

Op het dosisniveau van eenmaal daags 600 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib ervaarden 3 deelnemers een creatinineverhoging van klasse 3. Om deze reden werd een dosis eenmaal daags 450 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib gekozen als de dosiscombinatie voor alle toekomstige deelnamen.

Fase 1b (combinatie van drie)

Alle 47 deelnemers (100%) kregen een dosis van eenmaal daags 200 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib. Er werden in Fase 1b vier (4) dosisniveaus van ribociclib geëvalueerd: 100 mg, 200 mg, 400 mg en 600 mg. Gemiddeld had geen van de deelnemers die de studiegeneesmiddelen nam een DLT. Eenmaal daags 200 mg encorafenib + tweemaal daags 45 mg binimetinib + eenmaal daags 600 mg ribociclib werd aangewezen als de aanbevolen dosis voor Fase 2

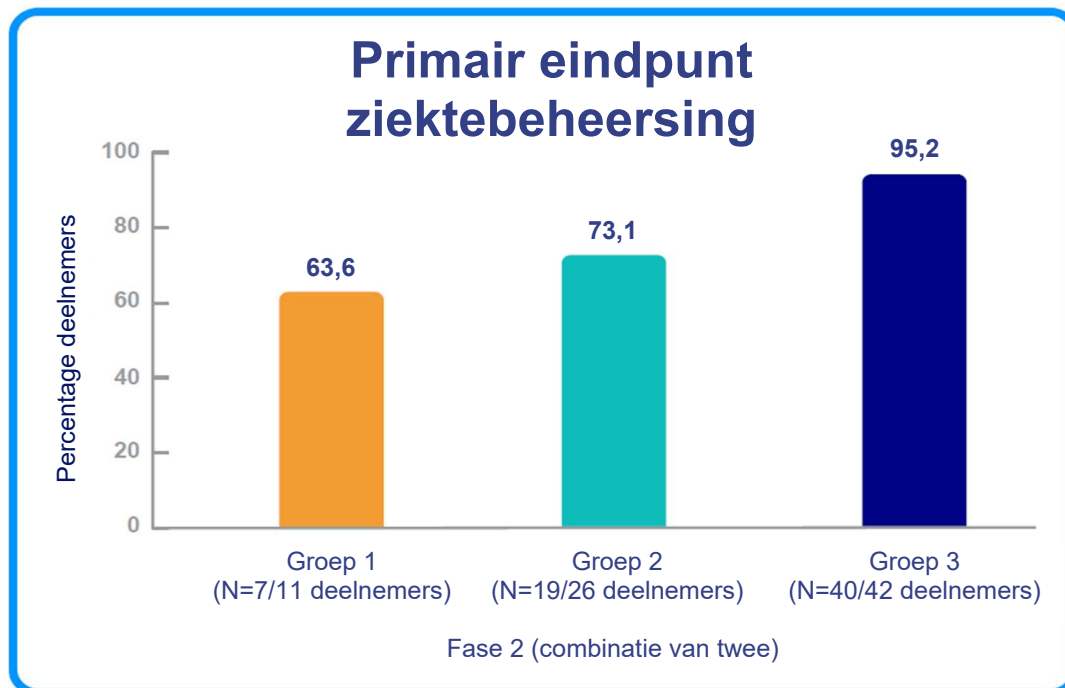
(RP2D) en werd toegepast als startdosis voor deelnemers met plaatselijk gevorderd of metastatisch *BRAF* V600-gemuteerd melanoom die nog niet eerder behandeld zijn met een selectieve *BRAF*-remmer in Fase 2.

Hebben de studiegeneesmiddelen positieve effecten gehad op de tumoren van de deelnemers overeenkomstig de ziektebeheersing?

Fase 2 (combinatie van twee)

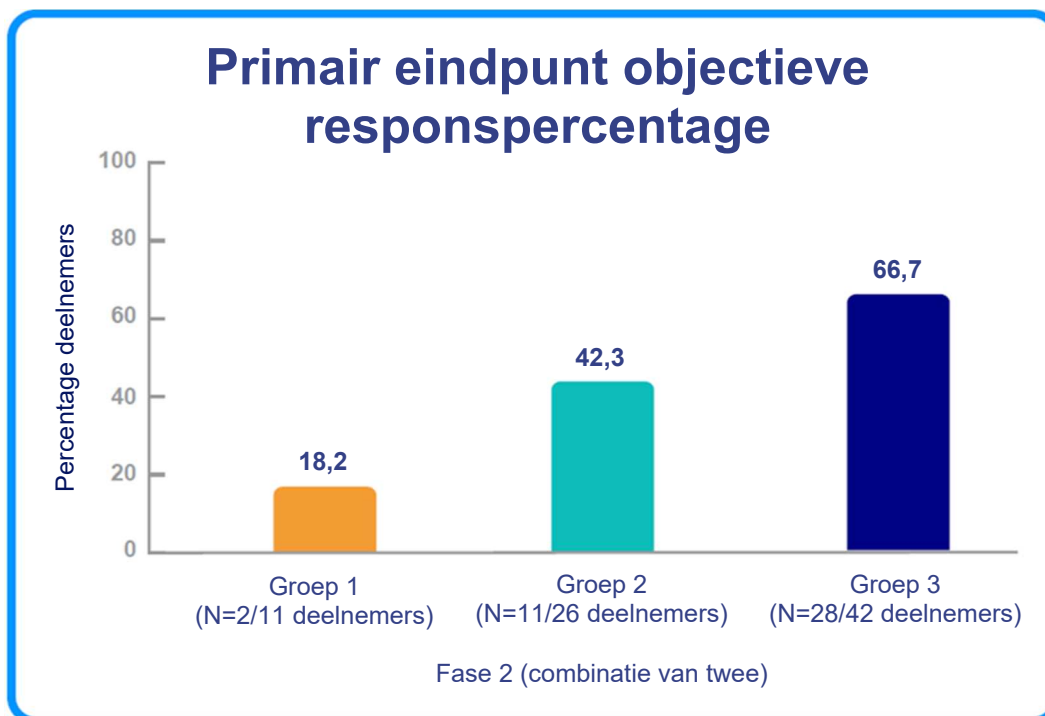
Zeven (7) van de 11 deelnemers (63,6%) voldeden aan de criteria van ziektebeheersing (DC). Dit is het percentage van deelnemers waarbij de kanker kromp of stabiel bleef over een bepaalde periode in de populatie met mCRC (Groep 1). 19 van de 26 deelnemers (73,1%) voldeden aan de criteria van ziektebeheersing in de eerder behandelde *BRAF*i melanoompopulatie (Groep 2) en 40 van de 42 deelnemers (95,2%) voldeed aan de criteria voor de niet eerder behandelde *BRAF*i melanoompopulatie (Groep 3) (afbeelding 2).

Afbeelding 2. Ziektebeheersing (combinatie van twee)



Twee (2) van de 11 deelnemers (18,2%), 11 van de 26 deelnemers (42,3%) en 28 van de 42 deelnemers (66,7%) voldeden aan de criteria voor objectieve respons. Dit is het percentage deelnemers waarbij de kanker beter werd (de tumor kromp of verdween) tijdens Fase 2 van de studie, in respectievelijk Groep 1, Groep 2 en Groep 3 (afbeelding 3).

Afbeelding 3. Objectieve responspercentage (combinatie van twee)



Fase 2 (combinatie van drie)

Vijfentwintig (25) van de 42 deelnemers (59,5%) met niet eerder behandeld *BRAF*i melanoom voldeden aan de criteria van objectieve respons tijdens Fase 2 van de studie (combinatiebehandeling van drie geneesmiddelen).

Op basis van deze resultaten hebben de onderzoekers besloten dat de combinatiebehandeling met encorafenib, binimetinib en ribociclib mogelijk een andere manier zou kunnen zijn om deelnemers met *BRAF* V600-gemuteerd melanoom te behandelen.

Dit betekent niet dat iedereen in deze studie dezelfde resultaten vertoonde. Dit is slechts een samenvatting van de voornaamste bevindingen van deze studie. Andere studies kunnen andere resultaten hebben.

Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?

De onderzoekers hebben alle medische problemen geregistreerd die de deelnemers tijdens de studie hebben gehad. Deelnemers konden medische problemen hebben om redenen die geen verband hielden met de studie (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een studiebehandeling of door een ander medicijn dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Door medische problemen tussen vele behandelingsgroepen in vele studies te vergelijken, proberen artsen te begrijpen welke effecten een studiegeneesmiddel op een deelnemer kan hebben.

Zesenvestig (46) van de 47 deelnemers (97,9%) in Fase 1b (combinatie van twee) van deze studie heeft minstens 1 medisch probleem ervaren, 74 van de 79 deelnemers (93,7%) in Fase 2 van deze studie (combinatie van twee) heeft minstens 1 medisch probleem ervaren, en 58 van de 63 deelnemers (92,1%) in Fase 1b/2 van de studie (combinatie van drie) heeft minstens 1 medisch probleem ervaren. In totaal verlieten 6 deelnemers (12,8%) in Fase 1b (combinatie van twee), 9 deelnemers (11,4%) in Fase 2 (combinatie van twee), en 18 deelnemers (28,6%) in Fase 1b/2 (combinatie van drie) de studie vanwege een medisch probleem. De meest voorkomende medische problemen – welke door meer dan 25% van de deelnemers werden gemeld – worden hieronder beschreven in tabel 1.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van tabel 1.

Instructies om Tabel 1 te begrijpen.

- In de **1e** kolom van Tabel 1 staan de medische problemen die tijdens de studie vaak werden gemeld (Fase 1b, Fase 2 en Fase 1b/2). Alle medische problemen die door meer dan 25% van de deelnemers zijn gemeld, worden vernoemd.
- In de **2e tot 4e** kolom staat hoeveel deelnemers in elke behandelgroep elk medisch probleem hebben gemeld. Naast dit getal staat het percentage deelnemers die het studiegeneesmiddel gebruikten en die dat soort medische probleem meldden.
- Met gebruik van deze instructies kunt u het volgende zien:
 - In totaal meldden 26 van de 47 deelnemers (55,3%) die de combinatie van twee studiegeneesmiddelen namen in Fase 1b van de studie dat zij last hadden van diarree.
 - In totaal meldden 42 van de 79 deelnemers (53,2%) die de combinatie van twee studiegeneesmiddelen namen in Fase 2 van de studie dat zij last hadden van diarree.
 - In totaal meldden 27 van de 63 deelnemers (42,9%) die de combinatie van twee studiegeneesmiddelen namen in Fase 1b/2 van de studie dat zij last hadden van diarree.

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Fase 1b combinatie van twee (47 deelnemers)	Fase 2 combinatie van twee (79 deelnemers)	Fase 1b/2 combinatie van drie (63 deelnemers)
Misselijkheid	28 van de 47 deelnemers (59,6%)	39 van de 79 deelnemers (49,4%)	24 van de 63 deelnemers (38,1%)
Diarree	26 van de 47 deelnemers (55,3%)	42 van de 79 deelnemers (53,2%)	27 van de 63 deelnemers (42,9%)
Overgeven	22 van de 47 deelnemers (46,8%)	32 van de 79 deelnemers (40,5%)	21 van de 63 deelnemers (33,3%)
Constipatie	21 van de 47 deelnemers (44,7%)	22 van de 79 deelnemers (27,8%)	16 van de 63 deelnemers (25,4%)
Vermoeid voelen (vermoeidheid)	21 van de 47 deelnemers (44,7%)	24 van de 79 deelnemers (30,4%)	20 van de 63 deelnemers (31,7%)
Buikpijn	18 van de 47 deelnemers (38,3%)	-	-
Koorts (pyrexie)	12 van de 47 deelnemers (25,5%)	28 van de 79 deelnemers (35,4%)	19 van de 63 deelnemers (30,2%)

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Fase 1b combinatie van twee (47 deelnemers)	Fase 2 combinatie van twee (79 deelnemers)	Fase 1b/2 combinatie van drie (63 deelnemers)
Hoofdpijn	16 van de 47 deelnemers (34,0%)	-	15 van de 63 deelnemers (23,8%)
Abnormaal lage waarden van witte bloedcellen genaamd neutrofielen (neutropenie)	-	-	21 van de 63 deelnemers (33,3%)
Gewrichtspijn (artralgie)	11 van de 47 deelnemers (23,4%)	26 van de 79 deelnemers (32,9%)	13 van de 63 deelnemers (20,6%)
Verhoogd spierproteïne in het bloed (Verhoogde bloedconcentratie creatinefosfokinase)	-	21 van de 79 deelnemers (26,6%)	20 van de 63 deelnemers (31,7%)

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	Fase 1b combinatie van twee (47 deelnemers)	Fase 2 combinatie van twee (79 deelnemers)	Fase 1b/2 combinatie van drie (63 deelnemers)
Hoesten	13 van de 47 deelnemers (27,7%)	20 van de 79 deelnemers (25,3%)	-
Laag aantal rode bloedcellen (anemie)	-	-	17 van de 63 deelnemers (27,0%)
Pijn aan een arm of been	12 van de 47 deelnemers (25,5%)	-	-
Wazig zicht	12 van de 47 deelnemers (25,5%)	18 van de 79 deelnemers (22,8%)	-
Verhoogde aspartaat- aminotransfera se (teken van leverschade)	-	20 van de 79 deelnemers (25,3%)	15 van de 63 deelnemers (23,8%)

Hadden de deelnemers aan de studie ernstige medische problemen?

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

In totaal meldde 19 deelnemers (40,4%) die de combinatietherapie van twee geneesmiddelen kregen in Fase 1b van de studie die minstens 1 ernstig medisch probleem.

- Het meest voorkomende ernstige medische probleem was kankerpijn bij 3 deelnemers (6,4%), gevolgd door buikpijn, misselijkheid, braken, koorts (pyrexie), duizeligheid, epilepsieaanvallen en acute nierschade (elk 2 deelnemers [4,3%]).
- Twee (2) ernstige medische problemen werden als gerelateerd beschouwd aan ten minste één van de studiebehandelingen. Dit waren bloedvatverstopping in de netvliesader (1 deelnemer) en oogproblemen veroorzaakt door hoge bloeddruk (1 deelnemer). Andere ernstige medische problemen werden niet beschouwd als gerelateerd aan een studiebehandeling.

In totaal ervaren 31 deelnemers (39,2%) die de combinatietherapie van twee geneesmiddelen kregen in Fase 2 van de studie ernstige medische problemen.

- De meest voorkomende ernstige medische problemen die gemeld werden, waren braken (6 deelnemers [7,6%]); gevolgd door misselijkheid en koorts (beide 5 deelnemers [6,3%]); hoge creatiniewaarden die nierziekte veroorzaken (hypercreatininemie) (4 deelnemers [5,1%]); abnormaal lage natriumwaarden in het bloed (hyponatremie) (3 deelnemers [3,8%]); bloedarmoede (anemie),

diarree, blokkage in de darmen (geblokkeerde darmen), en hoofdpijn (elk 2 deelnemers [2,5%]).

- Ernstige medische problemen van diarree (2 voorvallen), hoge creatininewaarden die nierziekte veroorzaken (hypercreatininemie), snelle afbraak van kankercellen (tumorlyssyndroom), koorts, oogproblemen (visuele beperkingen), diarree, braken, oogontstekingen (iritis), nieraandoeningen (nierfalen), ALAT (alanine-aminotransferase) en ASAT (aspartaat-aminotransferase) verhoogde leverwaarden bij 10 deelnemers waren gerelateerd aan minstens 1 studiebehandeling. Andere ernstige medische problemen werden niet beschouwd als gerelateerd aan een studiebehandeling. In totaal ervoeren 49,2% van de deelnemers die de combinatietherapie van twee geneesmiddelen kregen in Fase 1b/2 van de studie ernstige medische problemen.
- De meest voorkomende ernstige medische problemen die werden gemeld door de deelnemers die de combinatietherapie van drie geneesmiddelen kregen in Fase 1b/2 van de studie waren blokkage in de darmen, koorts en braken (elk bij 3 van de 63 deelnemers [4,8%]). Geen van de andere ernstige medische problemen werd door meer dan 2 deelnemer gemeld.

In totaal overleden 7 deelnemers (14,9%) in Fase 1b en 8 deelnemers (10,1%) in Fase 2 van de behandeling met een combinatie van twee geneesmiddelen. De meesten overleden doordat hun kanker verergerde.

In totaal overleden 6 deelnemers (9,5%) in Fase 1b en Fase 2 van de behandeling met een combinatie van drie geneesmiddelen. De meesten overleden doordat hun kanker verergerde.

Waar vind ik meer informatie over deze studie?

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

Voor meer details over uw studieprotocol kunt u terecht op:

www.pfizer.com/research/

Gebruik het protocolnummer

C4221005

research_clinical_trials/trial_results

Het volledige wetenschappelijke verslag van deze studie is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov

Gebruik de studiereferentie

NCT01543698

www.clinicaltrialsregister.eu

Gebruik de studiereferentie

2011-005875-17

Vergeet niet, dat onderzoekers de resultaten van veel studies bekijken vooraleer zij besluiten welke geneesmiddelen het beste werken en het veiligst zijn voor patiënten.

Nogmaals bedankt voor uw vrijwillige deelname aan deze studie. Wij doen onderzoek en proberen daarbij de beste methodes te vinden om patiënten

te helpen, en u hebt ons daarbij
geholpen!