



Ergebnisse der klinischen Studie

In dieser Zusammenfassung wird über die Ergebnisse von nur einer Studie berichtet. Forschende müssen sich die Ergebnisse vieler verschiedener Studien ansehen, um zu verstehen, ob ein Studienmedikament wirkt, wie es wirkt und ob es sicher genug ist, um es Patientinnen und Patienten zu verschreiben. Die Ergebnisse dieser Studie könnten sich von den Ergebnissen anderer von den Forschenden geprüfter Studien unterscheiden.

Sponsor (Auftraggeber der Studie): Pfizer Inc.

Untersuchtes Medikament/untersuchte Medikamente: Encorafenib (PF-07263896/LGX818) + Binimetinib (MEK162)
Encorafenib (PF-07263896/LGX818) + Binimetinib (MEK162) + Ribociclib (LEE011)

Prüfplannummer: C4221005 (CMEK162X2110)

Zeitraum der Durchführung der Studie: 28. Mai 2012 bis 09. März 2023

Titel der Studie: Eine Phase-Ib/II-Studie zu LGX818 in Kombination mit MEK162 bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit *BRAF*-Mutation
[Eine multizentrische, offene Dosis-Eskalationsstudie der Phase Ib/II zu LGX818 in Kombination mit MEK162



bei erwachsenen Patienten mit
fortgeschrittenen soliden Tumoren mit
BRAF-V600-Mutation]

Berichtsdatum: Datum des Originals: 09. Januar 2024

Datum der Aktualisierung:
08. September 2024

15. Oktober 2024

– 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 die Ärztin/den Arzt oder die Mitarbeitenden Ihres Prüfzentrums.

Warum wurde diese Studie durchgeführt?

Was sind lokal fortgeschrittene metastasierte Melanome, metastasierter Dickdarmkrebs und solide Tumoren?

Krebs ist eine Krankheit, bei der einige Körperzellen unkontrolliert wachsen und auf andere Teile des Körpers übergreifen können. Metastasiert bedeutet, dass sich der Krebs von seinem Ursprungsort auf einen entfernteren Teil des Körpers ausbreitet hat. Krebs, der wahrscheinlich nicht mehr geheilt oder mit einer Behandlung kontrolliert werden kann, wird als fortgeschrittener Krebs bezeichnet. Als Melanom wird ein Hautkrebs bezeichnet, der von den Melanozyten ausgeht (d. h. Zellen, die der Haut ihre Farbe verleihen). Ein kolorektales Karzinom ist eine Krebserkrankung, die im Dickdarm (Kolon, auch als Grimmdarm bezeichnet) oder im Enddarm (Rektum oder Mastdarm, d. h. der letzte Abschnitt des Dickdarms) beginnt. 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* (Abkürzung für „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“) aufwiesen. Das Vorliegen einer *BRAF*-V600-Mutation kann dazu führen, dass die Krebszellen wachsen und sich ausbreiten.

Was sind Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib?

Encorafenib (auch unter dem Markennamen Braftovi® bekannt), Binimetinib (auch als Mektovi® bekannt) und Ribociclib (auch als Kisqali® bekannt) sind verschiedene Wirkstoffe zur Hemmung des Krebswachstums. Sie wirken, indem sie auf bestimmte Eiweiße (Proteine) abzielen, die das Wachstum von Krebszellen fördern können. Durch die Hemmung dieser Proteine

können Encorafenib und Binimetinib dazu beitragen, das Wachstum von Krebszellen zu stoppen oder zu verlangsamen.

Encorafenib und Ribociclib wurden als Kapseln und Binimetinib als Tabletten verabreicht; alle 3 Arzneimittel wurden über den Mund eingenommen. In der Studie wurden zwei (2) verschiedene Kombinationen von Studienmedikamenten untersucht:

- Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib
- Dreifachkombination aus Encorafenib, Ribociclib und Binimetinib

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurde 2018 von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration und der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Behandlung von Teilnehmenden mit inoperablem (nicht operativ entfernbarem) oder metastasiertem (in andere Körperteile gestreutem) Melanom mit *BRAF*-V600-Mutation zugelassen.

Was war das Ziel dieser Studie?

Die Studie bestand aus 2 Teilen:

- Das wichtigste Ziel in Teil 1 war die Untersuchung der Sicherheit der Kombination der Studienmedikamente, um die höchste Dosis der Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib und der Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib zu ermitteln, die von Teilnehmenden mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit *BRAF*-V600-Mutation gut vertragen wird, ohne ernsthafte gesundheitliche Probleme zu verursachen. Dies wird als maximal verträgliche Dosis (maximum tolerated dose, MTD) bezeichnet. Die Forschenden wollten auch eine empfohlene sichere Dosis der Studienmedikamente für die Verwendung in Teil 2 der Studie finden.

- Wichtigstes Ziel in Teil 2 der Studie war herauszufinden, wie gut die Medikamentenkombination den Tumor verkleinern und/oder das Tumorwachstum stoppen kann (auch klinische Wirksamkeit genannt), sowie die Untersuchung der Sicherheit der Kombination der Studienmedikamente bei Teilnehmenden mit metastasiertem Melanom oder Darmkrebs.
-

Folgendes wollten die Forschenden herausfinden:

- **Was war die höchste verträgliche Dosis und die empfohlene sichere Dosis der Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib sowie der Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib?**
 - **Traten bei den Teilnehmenden „dosislimitierende Toxizitäten“ auf?**
 - **Wurden bei Teilnehmenden, welche die Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib bzw. die Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib einnahmen, positive Auswirkungen auf ihre Tumoren festgestellt?**
 - **Welche gesundheitlichen Probleme hatten die Teilnehmenden während der Studie?**
-

Was geschah während der Studie?

Wie wurde die Studie durchgeführt?



Die Studie bestand aus 2 Behandlungsteilen: Phase 1b und Phase 2.

In Phase 1b der Studie untersuchten die Forschenden die Sicherheit und Verträglichkeit der Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimatinib sowie der Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimatinib und Ribociclib bei einer Gruppe von Studienteilnehmenden mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit *BRAF*-V600-Mutation. „Verträglichkeit“ bezieht sich darauf, wie gut die Einnahme der Studienmedikamente von den Studienteilnehmenden vertragen wird.

Wichtigstes Ziel in Teil 2 der Studie war herauszufinden, ob die Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimatinib und die Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimatinib und Ribociclib sich positiv auf Teilnehmende der Phase-2-Studie mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit *BRAF*-V600-Mutation auswirkten.

Die Teilnehmenden der Phase-2-Studie wurden auf 3 Behandlungsarme verteilt:

Arm 1 (Zweifachkombination): Teilnehmende mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (metastatic colorectal cancer, mCRC) mit *BRAF*-V600-Mutation

Arm 2 (Zweifachkombination): Teilnehmende mit metastasiertem Melanom mit *BRAF*-V600-Mutation, bei denen die Krebserkrankung nach einer vorherigen Behandlung mit einem selektiven *BRAF*-Inhibitor fortgeschritten war

Arm 3 der Zweifachkombination/Arm A der Dreifachkombination: Teilnehmende mit metastasiertem Melanom mit *BRAF*-V600-Mutation, die noch keine vorherige Behandlung mit einem selektiven *BRAF*-Inhibitor erhalten hatten



Die Teilnehmenden erhielten eine kontinuierliche Behandlung in Zyklen mit jeweils 28 Tagen. Dabei verabreichten die Forschenden den Teilnehmenden steigende Dosen (Dosisescalation) einer Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib sowie einer Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib. Die Teilnehmenden wurden einmal täglich nach einem kontinuierlichen Schema (Encorafenib), zweimal täglich nach einem kontinuierlichen Schema (Binimetinib) bzw. einmal täglich (Ribociclib) an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer geplanten 7-tägigen Pause (Schema mit 3 Wochen Behandlung, 1 Woche Pause) behandelt. Die Teilnehmenden wurden behandelt, bis sich die Krebserkrankung verschlimmerte, inakzeptable gesundheitliche Probleme auftraten, die Teilnehmenden die Studie verließen, verstarben, eine neue Krebstherapie begannen, die Studienbehandlung aus anderen Gründen abbrachen oder der Sponsor die Studie beendete.

Studienteilnehmende der Phase 1b erhielten die folgende Zweifachkombination:

- Encorafenib 50 mg/100 mg/200 mg/400 mg/450 mg/600 mg/800 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich

Studienteilnehmende der Phase 2 erhielten die folgende Zweifachkombination:

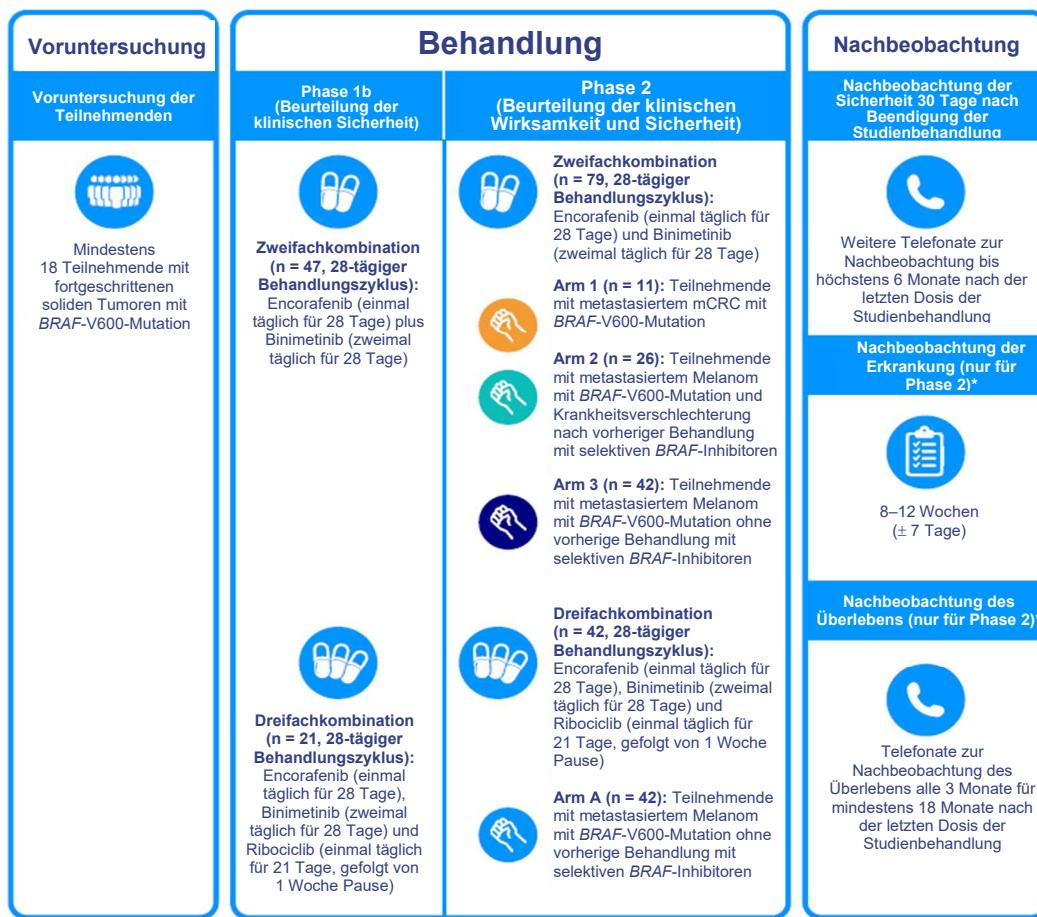
- Encorafenib 600 mg/450 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich

Studienteilnehmende der Phase 1b/2 erhielten die folgende Dreifachkombination:

- Arm A: Encorafenib 200 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich + Ribociclib 100 mg/200 mg/400 mg/600 mg einmal täglich

Abbildung 1 unten zeigt den Ablauf der Studie.

Abbildung 1. Aufbau der Studie



HINWEIS: Die Teilnehmenden wurden behandelt, bis sich der Krebs verschlimmerte, inakzeptable gesundheitliche Probleme auftraten, sie die Studie verließen, eine neue Krebstherapie begannen, die Studienbehandlung aus anderen Gründen abbrachen oder der Sponsor die Studie beendete.

* Teilnehmende, welche die Studienbehandlung in Phase 2 der Studie abbrachen, wurden nicht weiter auf das Überleben beobachtet.

Bei jeder Dosisstufe prüften die Forschenden, ob bei den Teilnehmenden dosislimitierende Toxizitäten (DLT) auftraten – d. h. gesundheitliche Probleme, die in der Regel eine weitere Erhöhung der Dosis des Studienmedikaments verhindern – bevor sie entschieden, ob eine höhere Dosis gegeben werden konnte. Als DLT werden bestimmte gesundheitliche Probleme bezeichnet, die durch die Einnahme von Studienmedikamenten verursacht werden und es erforderlich machen, dass Teilnehmende die Dosis verringern oder die Behandlung dauerhaft



abbrechen oder vorübergehend unterbrechen. Forschende sammelten Informationen über DLT, um die empfohlene Dosis der Studienbehandlung zu ermitteln. Sie untersuchten auch die allgemeine Sicherheit verschiedener Dosierungen.

Es handelte sich um eine „offene“ Studie. Das bedeutet, dass Forschende und Teilnehmende wussten, welches Studienmedikament jede/r Teilnehmende erhielt.

Wo wurde die Studie durchgeführt?

Der Sponsor führte die Studie an 17 Prüfzentren in 9 Ländern durch: in Australien, Asien, Europa und Nordamerika.

Wann wurde die Studie durchgeführt?

Sie begann am 28. Mai 2012 und endete am 09. März 2023. Für die Ergebnisse der Beurteilung der Zweifachkombination galt der 31. August 2015 als Enddatum.

Wer nahm an der Studie teil?

Die Studienteilnehmenden waren mindestens 18 Jahre alt. Sie mussten die Diagnose eines fortgeschrittenen soliden Tumors mit *BRAF*-V600-Mutation aufweisen.

Die Teilnehmenden wurden behandelt, bis eines der Folgenden eintrat:

- Verschlechterung der Krebserkrankung der Teilnehmenden
- Verlassen der Studie vor deren Ende auf Wunsch der Teilnehmenden
- Entscheidung einer Ärztin/eines Arztes, dass ein Abbruch der Studie im besten Interesse der Teilnehmenden sei
- Auftreten nicht akzeptabler gesundheitlicher Probleme bei Teilnehmenden



Phase 1b (Zweifachkombination) – Insgesamt 47 Teilnehmende, welche die Zweifachkombination der Therapie erhielten, wurden in Phase 1b der Studie aufgenommen:

- Insgesamt nahmen 25 Männer teil.
- Insgesamt nahmen 22 Frauen teil.
- Alle Teilnehmenden waren zwischen 24 und 89 Jahre alt.

Alle 47 Teilnehmenden brachen die Behandlung in Phase 1b der Studie ab (d. h. beendeten die Einnahme des Studienmedikaments), weil sich die Krebserkrankung verschlimmerte (32 [68,1 %]), inakzeptable gesundheitliche Probleme auftraten (6 [12,8 %]), sie die Studie auf eigenen Wunsch vorzeitig verließen oder eine Ärztin/ein Arzt entschied, dass es für sie am besten sei, die Teilnahme an der Studie zu beenden (3 [6,4 %]), oder sie verstarben (2 [4,3 %]).

Zwei (2 [4,3 %]) Teilnehmende verließen die Studie vorzeitig aus anderen Gründen, und 2 Teilnehmende verließen die Studie aufgrund einer Änderung des Studiendesigns (2 [4,3 %]).

Phase 2 (Zweifachkombination) – Insgesamt 79 Teilnehmende (11 Teilnehmende in Arm 1 [mCRC], 26 Teilnehmende in Arm 2 [Melanom mit vorheriger Therapie mit *BRAF*-Inhibitoren {*BRAFi*}] und 42 Teilnehmende in Arm 3 [Melanom ohne vorherige *BRAFi*-Therapie]), die mit der Zweifachkombination behandelt wurden, wurden in Phase 2 der Studie aufgenommen:

- Insgesamt nahmen 53 Männer teil.
- Insgesamt nahmen 26 Frauen teil.
- Alle Teilnehmenden waren zwischen 23 und 86 Jahre alt.

Alle 79 Teilnehmenden brachen die Behandlung in Phase 2 der Studie ab (d. h. beendeten die Einnahme des Studienmedikaments), weil sich die

Krebserkrankung verschlimmerte (61 [77,2 %]), inakzeptable gesundheitliche Probleme auftraten (9 [11,4 %]), sie die Studie auf eigenen Wunsch vorzeitig verließen oder eine Ärztin/ein Arzt entschied, dass es für sie am besten sei, die Teilnahme an der Studie zu beenden (3 [3,8 %]), oder sie verstarben (2 [2,5 %]).

Drei (3 [3,8 %]) Teilnehmende verließen die Studie vorzeitig aus anderen Gründen, und ein/e (1 [1,3 %]) Teilnehmende/r verließ die Studie aufgrund einer Änderung des Studiendesigns.

Phase 1b/2 (Dreifachkombination) – Insgesamt 63 Teilnehmende erhielten die Dreifachkombinationstherapie:

- 21 Teilnehmende wurden in Phase 1b der Studie aufgenommen.
- 42 Teilnehmende wurden in Arm A der Phase 2 der Studie aufgenommen.

Keine/r der 63 Teilnehmenden, welche die Studie begannen, beendete die Studie (d. h. die Einnahme des Studienmedikaments), weil sich die Krebserkrankung verschlimmerte (38 [60,3 %]), inakzeptable gesundheitliche Probleme auftraten (18 [28,6 %]) oder der/die Teilnehmende verstarb (2 [3,2 %]).

Von den verbleibenden 5 Teilnehmenden verließ ein/e (1 [1,6 %]) Teilnehmende/r die Studie vorzeitig auf eigenen Wunsch oder weil eine Ärztin/ein Arzt entschied, dass es für den/die Teilnehmende am besten sei, die Teilnahme an der Studie zu beenden, und vier (4 [6,3 %]) Teilnehmende verließen die Studie vorzeitig aus anderen Gründen.

Wie lange dauerte die Studie?

Die Studienteilnehmenden waren unterschiedlich lange in der Studie. Die gesamte Studiendauer betrug etwa 11 Jahre.

Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Als die Studie im März 2023 endete, begann der Sponsor mit der Auswertung der gesammelten Informationen. Im Anschluss erstellte der Sponsor einen Bericht über die Ergebnisse. Dies ist eine Zusammenfassung des Berichts.

Was waren die Ergebnisse der Studie?

Wie sicher und gut verträglich waren Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib?

Die Forschenden untersuchten die gesundheitlichen Probleme, welche die Teilnehmenden in den 28 Tagen nach ihrer ersten Dosis der Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib bzw. der Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib hatten, um zu prüfen, ob es zu möglichen DLT kam. Die Forschenden kontrollierten auch bestimmte Laborwerte auf möglicherweise besorgniserregende Abweichungen. Dadurch konnten die Forschenden entscheiden, ob die einzelnen Dosen sicher und gut verträglich waren und ob es sicher war, eine höhere Dosis des Studienmedikaments zu verabreichen.

Auf gesundheitliche Probleme während des Verlaufs der Studie wird im nächsten Abschnitt dieses Dokuments ausführlich eingegangen.

Kam es bei Teilnehmenden unter der Zweifachkombination aus Encorafenib und Binimetinib bzw. der Dreifachkombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib zu „dosislimitierenden Toxizitäten“?

Phase 1b (Zweifachkombination)

Alle 47 (100 %) Teilnehmenden erhielten zweimal täglich 45 mg Binimetinib. Im Phase-1b-Teil der Studie wurden sieben (7) Dosisstufen von Encorafenib untersucht: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 450 mg, 600 mg und 800 mg. Daten zu DLT standen für 44 Teilnehmende zur Verfügung. Bei einer/einem Teilnehmenden (2,3 %) (in der Kohorte mit Encorafenib 800 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich) trat eine DLT auf, die als Grad 3 eingestuft wurde. Dies bedeutet, dass das Ereignis von den Prüfärztinnen und Prüfärzten als schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam bewertet wurde.

In der Dosisstufe mit Encorafenib 600 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich hatten 3 Teilnehmende einen Kreatininanstieg des Grads 3. Deshalb wurde die Dosis mit Encorafenib 450 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich als Dosiskombination für alle zukünftigen Teilnehmenden ausgewählt.

Phase 1b (Dreifachkombination)

Alle 47 (100 %) Teilnehmenden erhielten Encorafenib 200 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich. In Phase 1b wurden vier (4) Dosisstufen von Ribociclib mit jeweils 100 mg, 200 mg, 400 mg und 600 mg einmal täglich untersucht. Im Durchschnitt kam es bei keinem/keiner Teilnehmenden, der/die das Studienmedikament einnahm, zu einer DLT. Encorafenib 200 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich + Ribociclib 600 mg einmal täglich wurde als empfohlene Dosis für die Phase 2 (recommended Phase 2 dose, RP2D) erklärt und

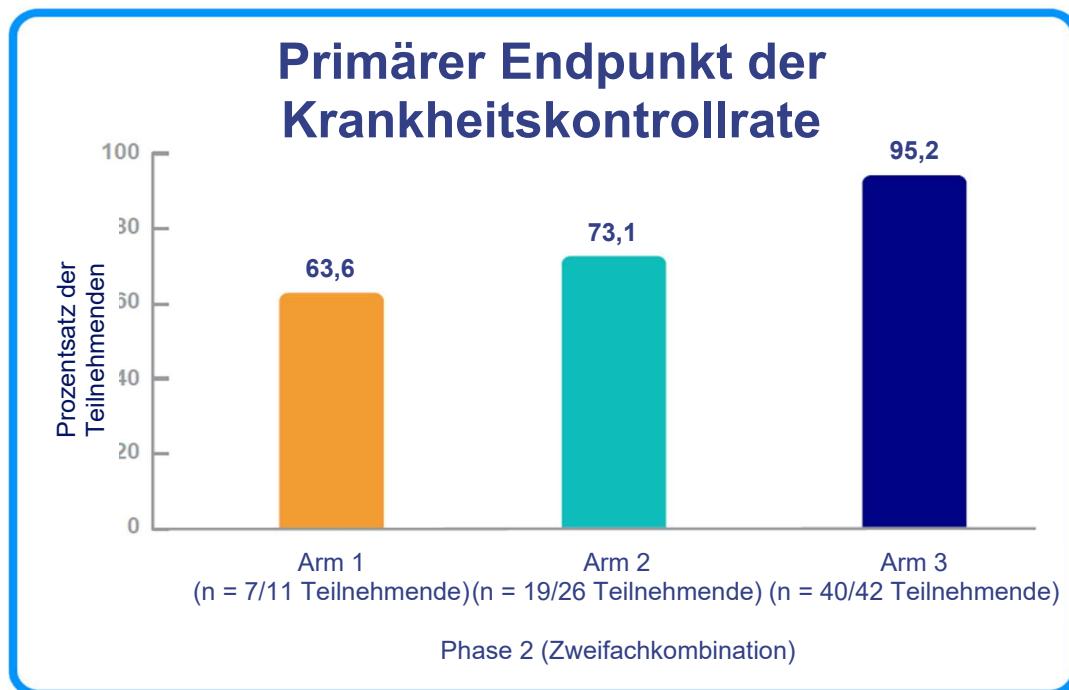
als Anfangsdosis in Phase 2 für Teilnehmende mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom mit *BRAF*-V600-Mutation ohne vorherige Behandlung mit einem selektiven *BRAF*-Inhibitor verwendet.

Hatten die Studienmedikamente positive Auswirkungen auf die Tumoren der Teilnehmenden, gemessen anhand der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)?

Phase 2 (Zweifachkombination)

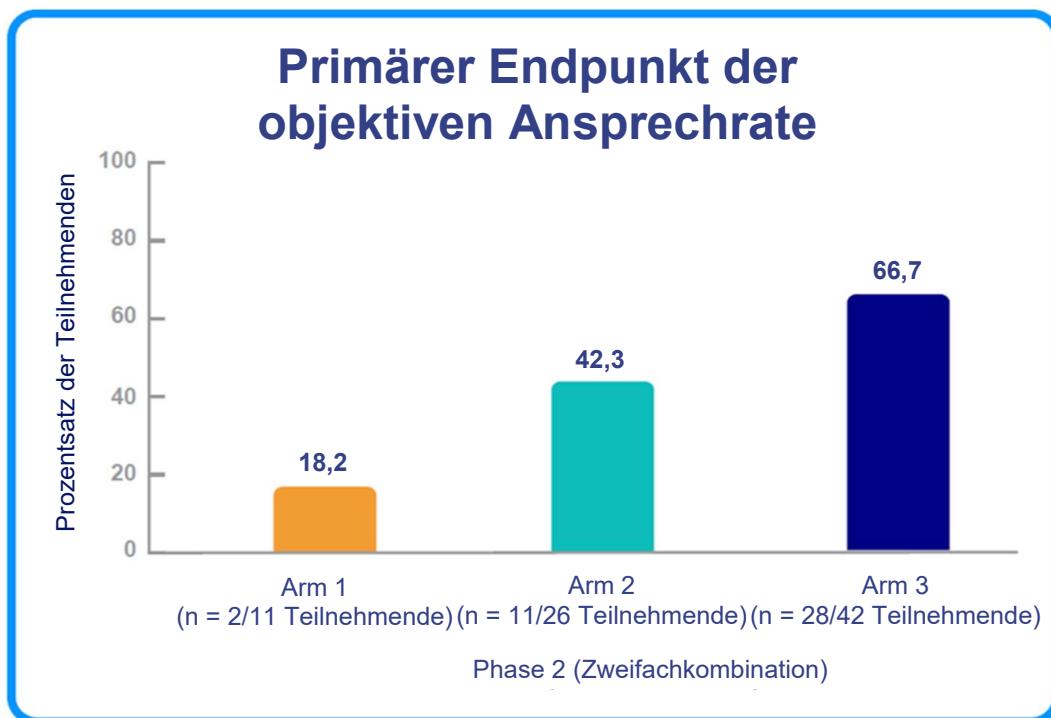
Sieben (7) von 11 Teilnehmenden (63,6 %) erfüllten die Kriterien für die Krankheitskontrolle (KK), d. h. sie stellten den Prozentsatz der Teilnehmenden dar, deren Tumor über einen bestimmten Zeitraum in der mCRC-Population (Arm 1) schrumpfte oder stabil blieb. Neunzehn (19) von 26 Teilnehmenden (73,1 %) erfüllten die Kriterien für die KK in der Melanom-Population mit vorheriger *BRAFi*-Therapie (Arm 2), und 40 von 42 Teilnehmenden (95,2 %) erfüllten die Kriterien in der Melanom-Population ohne vorherige *BRAFi*-Therapie (Arm 3, siehe Abbildung 2).

Abbildung 2. Krankheitskontrollrate (Zweifachkombination)



Jeweils zwei (2) von 11 Teilnehmenden (18,2 %), 11 von 26 Teilnehmenden (42,3 %) bzw. 28 von 42 Teilnehmenden (66,7 %) erfüllten in Phase 2 der Studie in Arm 1, Arm 2 bzw. Arm 3 die Kriterien des objektiven Ansprechens, d. h. des Prozentsatzes der Teilnehmenden, deren Krebserkrankung sich verbesserte (Schrumpfen oder Verschwinden des Tumors, siehe Abbildung 3).

Abbildung 3. Objektive Ansprechraten (Zweifachkombination)



Phase 2 (Dreifachkombination)

Fünfundzwanzig (25) von 42 (59,5 %) Teilnehmenden mit Melanomen ohne vorherige *BRAFi*-Therapie erfüllten die Kriterien für ein objektives Ansprechen während der Phase 2 der Studie (Dreifachkombination).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kamen die Forschenden zum Schluss, dass die Behandlung mit der Kombination aus Encorafenib, Binimetinib und Ribociclib eine andere Möglichkeit für die Behandlung von Teilnehmenden mit Melanomen mit *BRAF*-V600-Mutation darstellen könnte.

Das bedeutet nicht, dass diese Ergebnisse auf alle Studienteilnehmenden zutrafen. Es handelt sich lediglich um eine Zusammenfassung einiger der wichtigsten Ergebnisse der Studie. Andere Studien können zu anderen Ergebnissen kommen.

Welche gesundheitlichen Probleme hatten die Teilnehmenden während der Studie?

Die Forschenden dokumentierten alle gesundheitlichen Probleme, die während der Studie bei den Teilnehmenden auftraten. Es konnten auch gesundheitliche Probleme bei Teilnehmenden aus Gründen auftreten, die nicht im Zusammenhang mit der Studie standen (z. B. Probleme durch eine Grunderkrankung oder zufällig auftretende Probleme). Oder gesundheitliche Probleme konnten durch eine Studienbehandlung oder ein anderes Medikament auftreten, das die Teilnehmenden einnahmen/anwendeten. Manchmal ist die Ursache eines gesundheitlichen Problems nicht bekannt. Durch den Vergleich gesundheitlicher Probleme in vielen Behandlungsgruppen in vielen Studien versuchen Ärztinnen und Ärzte herauszufinden, welche Auswirkungen ein Studienmedikament auf Teilnehmende haben könnte.

Sechsundvierzig (46) von 47 (97,9 %) Teilnehmenden in Phase 1b (Zweifachkombination) der Studie hatten mindestens ein gesundheitliches Problem, 74 von 79 (93,7 %) Teilnehmenden in Phase 2 der Studie (Zweifachkombination) hatten mindestens ein gesundheitliches Problem und 58 von 63 (92,1 %) Teilnehmenden in Phase 1b/2 der Studie (Dreifachkombination) hatten mindestens ein gesundheitliches Problem. Insgesamt 6 (12,8 %) Teilnehmende in Phase 1b (Zweifachkombination), 9 (11,4 %) Teilnehmende in Phase 2 (Zweifachkombination) und 18 (28,6 %) Teilnehmende in Phase 1b/2 (Dreifachkombination) setzten die Studienbehandlung aufgrund gesundheitlicher Probleme ab. Die häufigsten gesundheitlichen Probleme – die von mehr als 25 % der Teilnehmenden angegeben wurden – werden unten in Tabelle 1 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 während der Studie häufig gemeldet wurden (Phase 1b, Phase 2 und Phase 1b/2). Es werden alle gesundheitlichen Probleme aufgeführt, die von mehr als 25 % der Teilnehmenden gemeldet wurden.
- Die **2. bis 4.** Spalte zeigt, wie viele der Teilnehmenden in jeder Behandlungsgruppe das jeweilige gesundheitliche Problem meldeten. Hinter dieser Zahl ist der Prozentsatz der Teilnehmenden aufgeführt, die das Studienmedikament einnahmen und das gesundheitliche Problem meldeten.
- Anhand dieser Hinweise können Sie sehen, dass:
 - insgesamt 26 der 47 (55,3 %) Teilnehmenden, die in Phase 1b der Studie die Zweifachkombination erhielten, über Durchfall berichteten
 - insgesamt 42 der 79 (53,2 %) Teilnehmenden, die in Phase 2 der Studie die Zweifachkombination erhielten, über Durchfall berichteten
 - insgesamt 27 der 63 (42,9 %) Teilnehmenden, die in Phase 1b/2 der Studie die Dreifachkombination erhielten, über Durchfall berichteten

Tabelle 1. Häufig von Studienteilnehmenden gemeldete gesundheitliche Probleme

Gesundheitliches Problem	Phase 1b Zweifach-kombination (47 Teilnehmende)	Phase 2 Zweifach-kombination (79 Teilnehmende)	Phase 1b/2 Dreifachkombination (63 Teilnehmende)
Übelkeit	28 von 47 Teilnehmenden (59,6 %)	39 von 79 Teilnehmenden (49,4 %)	24 von 63 Teilnehmenden (38,1 %)
Durchfall	26 von 47 Teilnehmenden (55,3 %)	42 von 79 Teilnehmenden (53,2 %)	27 von 63 Teilnehmenden (42,9 %)
Erbrechen	22 von 47 Teilnehmenden (46,8 %)	32 von 79 Teilnehmenden (40,5 %)	21 von 63 Teilnehmenden (33,3 %)
Verstopfung	21 von 47 Teilnehmenden (44,7 %)	22 von 79 Teilnehmenden (27,8 %)	16 von 63 Teilnehmenden (25,4 %)
Müdigkeitsgefühl (Fatigue)	21 von 47 Teilnehmenden (44,7 %)	24 von 79 Teilnehmenden (30,4 %)	20 von 63 Teilnehmenden (31,7 %)
Bauchschmerzen	18 von 47 Teilnehmenden (38,3 %)	-	-

Tabelle 1. Häufig von Studienteilnehmenden gemeldete gesundheitliche Probleme

Gesundheitliches Problem	Phase 1b Zweifach-kombination (47 Teilnehmende)	Phase 2 Zweifach-kombination (79 Teilnehmende)	Phase 1b/2 Dreifachkombination (63 Teilnehmende)
Fieber (Pyrexie)	12 von 47 Teilnehmenden (25,5 %)	28 von 79 Teilnehmenden (35,4 %)	19 von 63 Teilnehmenden (30,2 %)
Kopfschmerzen	16 von 47 Teilnehmenden (34,0 %)	-	15 von 63 Teilnehmenden (23,8 %)
Unnormal niedrige Werte weißer Blutkörperchen, sogenannter neutrophiler Granulozyten (Neutropenie)	-	-	21 von 63 Teilnehmenden (33,3 %)
Gelenkschmerzen (Arthralgie)	11 von 47 Teilnehmenden (23,4 %)	26 von 79 Teilnehmenden (32,9 %)	13 von 63 Teilnehmenden (20,6 %)

Tabelle 1. Häufig von Studienteilnehmenden gemeldete gesundheitliche Probleme

Gesundheitliches Problem	Phase 1b Zweifachkombination (47 Teilnehmende)	Phase 2 Zweifachkombination (79 Teilnehmende)	Phase 1b/2 Dreifachkombination (63 Teilnehmende)
Erhöhtes Muskelprotein im Blut (Kreatininphosphokinase im Blut erhöht)	-	21 von 79 Teilnehmenden (26,6 %)	20 von 63 Teilnehmenden (31,7 %)
Husten	13 von 47 Teilnehmenden (27,7 %)	20 von 79 Teilnehmenden (25,3 %)	-
Niedrige Werte der roten Blutkörperchen (Anämie)	-	-	17 von 63 Teilnehmenden (27,0 %)
Schmerzen in den Gliedmaßen	12 von 47 Teilnehmenden (25,5 %)	-	-
Verschwommenes Sehen	12 von 47 Teilnehmenden (25,5 %)	18 von 79 Teilnehmenden (22,8 %)	-

Tabelle 1. Häufig von Studienteilnehmenden gemeldete gesundheitliche Probleme

Gesundheitliches Problem	Phase 1b Zweifachkombination (47 Teilnehmende)	Phase 2 Zweifachkombination (79 Teilnehmende)	Phase 1b/2 Dreifachkombination (63 Teilnehmende)
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (Hinweis auf Leberschaden)	-	20 von 79 Teilnehmenden (25,3 %)	15 von 63 Teilnehmenden (23,8 %)

Traten bei Studienteilnehmenden schwerwiegende gesundheitliche Probleme auf?

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

Insgesamt 19 Teilnehmende (40,4 %), die in Phase 1b der Studie die Zweifachkombinationstherapie erhielten, berichteten über mindestens 1 schwerwiegendes gesundheitliches Problem.

- Die häufigsten schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme waren Krebsschmerzen bei 3 Teilnehmenden (6,4 %), gefolgt von Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber (Pyrexie), Schwindel, Krampfanfällen und akuten Nierenschäden (bei jeweils 2 Teilnehmenden [4,3 %]).
- Bei zwei (2) schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen wurde ein Zusammenhang mit mindestens einer der Studienbehandlungen gesehen. Dabei handelte es sich um die Verstopfung eines Blutgefäßes im Sinne eines Netzhautvenenverschlusses (1 Teilnehmende/r) und um Augenprobleme, die durch hohen Blutdruck verursacht wurden (1 Teilnehmende/r). Bei anderen schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen wurde kein Zusammenhang mit einer der Studienbehandlungen gesehen.

Insgesamt 31 Teilnehmende (39,2 %), die in Phase 2 der Studie die Zweifachkombinationstherapie erhielten, berichteten über schwerwiegende gesundheitliche Probleme.

- Die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme waren Erbrechen bei 6 Teilnehmenden (7,6 %), gefolgt von Übelkeit und Fieber (jeweils 5 Teilnehmende [6,3 %]), hohen

Kreatininwerten, die eine Nierenerkrankung verursachten (Hyperkreatinämie bei 4 Teilnehmenden [5,1 %]), abnorm niedrigen Natriumwerten im Blut (Hyponatriämie bei 3 Teilnehmenden [3,8 %]) sowie Anämie, Durchfall, Blockade im Darm (Darmverschluss) und Kopfschmerzen (bei jeweils 2 Teilnehmenden [2,5 %]).

- Die schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme Durchfall (2 Ereignisse), hohe Kreatininwerte, die zu Nierenerkrankungen führten (Hyperkreatinämie), schneller Abbau von Krebszellen (Tumolyse-Syndrom), Fieber, Augenprobleme (Sehstörungen), Durchfall, Erbrechen, Augenentzündung (Iritis), Nierenerkrankung (Nierenversagen), erhöhte ALT- (Alanin-Aminotransferase) und AST (Aspartat-Aminotransferase)-Werte im Lebertest bei 10 Teilnehmenden standen in Zusammenhang mit mindestens einer der Studienbehandlungen. Bei anderen schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen wurde kein Zusammenhang mit einer der Studienbehandlungen gesehen. Insgesamt 49,2 % der Teilnehmenden, die in Phase 1b/2 der Studie die Dreifachkombinationstherapie erhielten, berichteten über schwerwiegende gesundheitliche Probleme.
- Die häufigsten schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme, die von Teilnehmenden berichtet wurden, welche die Dreifachkombinationstherapie in Phase 1b/2 der Studie erhielten, waren Blockade im Darm, Fieber und Erbrechen (jeweils 3 von 63 [4,8 %]). Keine anderen schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme wurden bei mehr als 2 Teilnehmenden gemeldet.

Insgesamt 7 Teilnehmende (14,9 %) starben in Phase 1b und 8 Teilnehmende (10,1 %) in Phase 2 der Behandlung mit der Zweifachkombination. Die meisten dieser Todesfälle waren auf eine



Verschlechterung der Krebserkrankung der Teilnehmenden zurückzuführen.

Insgesamt 6 Teilnehmende (9,5 %) starben in Phase 1b und Phase 2 der Behandlung mit der Dreifachkombination. Die meisten dieser Todesfälle waren auf eine Verschlechterung der Krebserkrankung der Teilnehmenden zurückzuführen.



Wo kann ich mehr über die Studie erfahren?

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen der Studie haben, wenden Sie sich bitte an die Ärztin/den Arzt oder die Mitarbeitenden Ihres Prüfzentrums.

Weitere Einzelheiten zu Ihrem Prüfplan finden Sie im Internet:

www.pfizer.com/research/

Verwenden Sie die
Prüfplannummer **C4221005**

research_clinical_trials/trial_results

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

www.clinicaltrials.gov

Verwenden Sie die Studien-
Identifikationsnummer

NCT01543698

www.clinicaltrialsregister.eu

Verwenden Sie die Studien-
Identifikationsnummer

2011-005875-17

Bitte beachten Sie, dass Forschende die Ergebnisse vieler Studien untersuchen, um herauszufinden, welche Medikamente wirken und für Patientinnen und Patienten sicher sind.

Wenn Sie an dieser Studie teilgenommen haben, möchten wir Ihnen nochmals für Ihre freiwillige



Teilnahme danken. Wir forschen, um die besten Wege zu finden, Patientinnen und Patienten zu helfen – und Sie haben uns dabei unterstützt!