

Risultati dello studio clinico

Il presente documento riassuntivo illustra i risultati di un solo studio. I ricercatori devono prendere in esame i risultati di diversi tipi di studi per capire se un farmaco sperimentale è efficace, qual è il suo meccanismo d'azione e se prescriverlo ai pazienti è sicuro. I risultati di questo studio potrebbero differire da quelli di altri studi esaminati dai ricercatori.

Sponsor: Pfizer Inc.

Farmaco/i studiato/i: Encorafenib (PF-07263896/LGX818) +
Binimetinib (MEK162)
Encorafenib (PF-07263896/LGX818) +
Binimetinib (MEK162) + Ribociclib (LEE011)

Numero di protocollo: C4221005 (CMEK162X2110)

Date dello studio: Dal 28 maggio 2012 al 09 marzo 2023

Titolo dello studio: Studio di fase Ib/II su LGX818 in
combinazione con MEK162 in pazienti adulti
con tumori solidi avanzati dipendenti da
BRAF

[Studio di fase Ib/II, multicentrico, in aperto,
con aumento progressivo della dose di
LGX818 in combinazione con MEK162 in
pazienti adulti con tumori solidi avanzati
dipendenti da *BRAF* V600]

Data/e del presente documento: Data originale: 09 gennaio 2024
Aggiornato in data: 08 settembre 2024

15 ottobre 2024

- Grazie! -

Se ha partecipato a questo studio, Pfizer, lo Sponsor, desidera ringraziarLa.

La presente sintesi descrive i risultati dello studio. Per eventuali domande relative allo studio o ai risultati, vi invitiamo a rivolgervi al medico o al personale del centro di riferimento.

Perché è stato condotto questo studio?

Cosa si intende per melanoma metastatico localmente avanzato, cancro del colon-retto metastatico e tumore solido?

Il cancro è una malattia in cui alcune cellule dell'organismo crescono senza controllo e possono diffondersi in altre parti del corpo. Metastatico significa che il tumore si è diffuso dal punto in cui ha avuto origine a una parte distante del corpo. Un cancro che difficilmente potrà essere curato o controllato con un trattamento è noto come cancro avanzato. Il melanoma è un cancro della pelle che si origina dai melanociti (cellule che colorano la pelle). Il cancro del colon-retto è un cancro che ha inizio nell'intestino crasso (colon, detto anche grande intestino) o nel retto (l'ultima parte dell'intestino crasso). Il tumore solido è il tipo di cancro più comune. Esso determina la formazione di una massa anomala che tipicamente non contiene liquido.

I partecipanti a questo studio presentavano cellule tumorali contenenti un'alterazione specifica (mutazione) di un gene denominato oncogene dell'omologo B1 di sarcoma virale murino V-raf (*BRAF*). La mutazione *BRAF* V600 può far crescere e diffondere le cellule tumorali.

Cosa sono encorafenib, binimetinib e ribociclib?

Encorafenib (noto anche con il nome commerciale Braftovi®), binimetinib (noto anche come Mektovi®) e ribociclib (noto anche come Kisqali®) sono diversi tipi di farmaci che bloccano la crescita tumorale. Tali sostanze agiscono su alcune proteine che possono contribuire alla crescita delle cellule tumorali. Bloccando queste proteine, encorafenib e binimetinib possono contribuire a fermare o rallentare la crescita delle cellule tumorali.

Encorafenib e ribociclib sono stati somministrati sotto forma di capsule e binimetinib sotto forma di compresse; i 3 medicinali sono stati pertanto assunti per bocca. In questo studio sono state esaminate due (2) diverse combinazioni dei farmaci in studio:

- Combinazione doppia di encorafenib e binimetinib
- Combinazione tripla di encorafenib, ribociclib e binimetinib

Nel 2018, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti e l'Agenzia europea per i medicinali hanno approvato encorafenib, in combinazione con binimetinib, per il trattamento di partecipanti con melanoma *BRAF* V600-mutante non resecabile (che non è possibile rimuovere chirurgicamente) o metastatico (cancro che si è diffuso in diverse parti del corpo).

Qual era l'obiettivo di questo studio?

Lo studio si articolava in 2 parti.

- Lo scopo principale della Parte 1 era quello di acquisire informazioni sulla sicurezza dei farmaci in studio quando somministrati in combinazione per identificare la dose più alta di combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e di combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib che fosse ben tollerata dai partecipanti con tumori solidi avanzati con mutazione *BRAF* V600 senza provocare problemi medici gravi. Tale dose è definita la dose massima tollerata (MTD, Maximum Tolerated Dose). I ricercatori volevano anche trovare una dose sicura raccomandata dei farmaci in studio da utilizzare nella Parte 2 dello studio.
- Lo scopo principale della Parte 2 era quello di verificare la capacità della combinazione di farmaci di ridurre il tumore e/o di bloccare la crescita (detta anche efficacia clinica) e di studiare la sicurezza della

combinazione di farmaci in studio nei partecipanti affetti da melanoma metastatico o da cancro del colon-retto.

I ricercatori desideravano rispondere ai seguenti interrogativi:

- **Qual era la massima dose tollerata e la dose sicura raccomandata della combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e della combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib?**
- **I partecipanti hanno presentato “tossicità limitanti la dose”?**
- **I partecipanti che avevano assunto la combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e la combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib hanno avuto effetti positivi sui loro tumori?**
- **Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?**

Che cosa è successo durante lo studio?

Come è stato condotto lo studio?

Lo studio era diviso in 2 fasi di trattamento: Fase 1b e Fase 2.

Nella Fase 1b dello studio, i ricercatori hanno testato la sicurezza e la tollerabilità della combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e della combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib su un gruppo di partecipanti allo studio con tumori solidi avanzati con mutazione *BRAF*

V600. Per “tollerabilità” si intende la capacità dei partecipanti di tollerare il trattamento dello studio.

Lo scopo principale della Parte 2 dello studio era quello di capire se la combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e la combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib avessero effetti positivi per i partecipanti allo studio di Fase 2 con tumori solidi avanzati con mutazione *BRAF* V600.

La popolazione dello studio di Fase 2 era suddivisa in 3 bracci:

Braccio 1 (combinazione doppia): partecipanti con cancro del colon-retto metastatico (mCRC) con mutazione *BRAF* V600.

Braccio 2 (combinazione doppia): partecipanti con melanoma metastatico con mutazione *BRAF* V600 con progressione di malattia dopo un precedente trattamento con inibitore selettivo di *BRAF*.

Braccio 3 della combinazione doppia/Braccio A della combinazione tripla: partecipanti con melanoma metastatico con mutazione *BRAF* V600 che non erano stati sottoposti a un precedente trattamento con inibitore selettivo di *BRAF*.

I partecipanti hanno ricevuto un trattamento continuativo in cicli; ogni ciclo aveva una durata di 28 giorni. I ricercatori hanno somministrato ai partecipanti dosi crescenti (aumento progressivo della dose) di una doppia combinazione di encorafenib e binimetinib e di una tripla combinazione di encorafenib, binimetinib e ribociclib. I partecipanti sono stati trattati una volta al giorno con un programma di somministrazione continuativo (encorafenib), due volte al giorno con un programma di somministrazione continuativo (binimetinib) e una volta al giorno (ribociclib) per 21 giorni consecutivi seguiti da una pausa programmata di 7 giorni (3 settimane di trattamento, 1 settimana di sospensione). I partecipanti sono stati trattati fino al peggioramento del cancro, alla comparsa di problemi medici

inaccettabili, al loro abbandono dello studio, al decesso, all'inizio di un nuovo trattamento antitumorale, all'interruzione del trattamento dello studio per altri motivi o alla chiusura dello studio da parte dello Sponsor.

I partecipanti che sono entrati nella Fase 1b hanno ricevuto la seguente combinazione doppia:

- Encorafenib 50 mg/100 mg/200 mg/400 mg/450 mg/600 mg/800 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno

I partecipanti che sono entrati nella Fase 2 hanno ricevuto la seguente combinazione doppia:

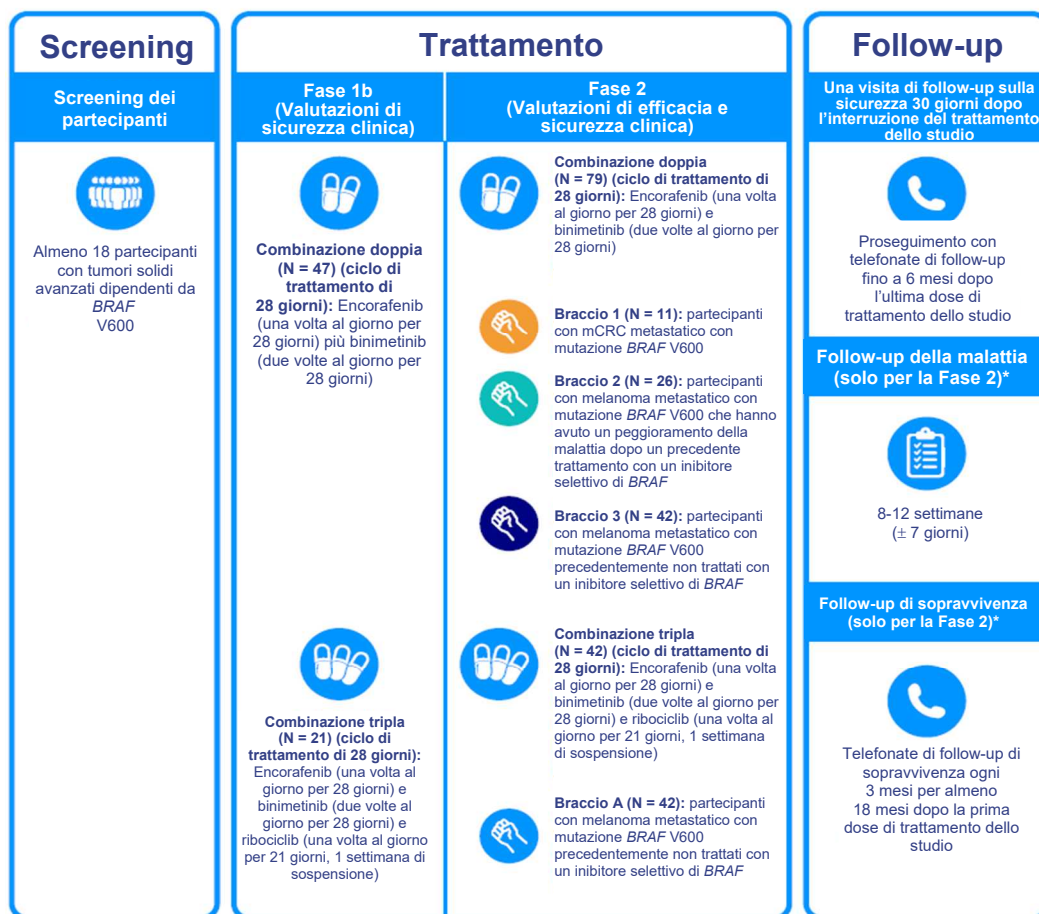
- Encorafenib 600 mg/450 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno

I partecipanti che sono entrati nella Fase 1b/2 hanno ricevuto la seguente combinazione tripla:

- Braccio A: encorafenib 200 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno + ribociclib 100 mg/200 mg/400 mg/600 mg una volta al giorno

La Figura 1 qui sotto illustra le varie fasi dello studio.

Figura 1. Disegno dello studio



NOTA: i partecipanti sono stati trattati fino al peggioramento del cancro, alla comparsa di problemi medici inaccettabili, all'abbandono dello studio, all'inizio di un nuovo trattamento antitumorale, all'interruzione del trattamento dello studio per altri motivi o alla chiusura dello studio da parte dello Sponsor.

* Il follow-up di sopravvivenza non è stato più eseguito per i partecipanti che hanno interrotto i trattamenti dello studio nella parte di Fase 2 dello studio.

A ogni livello di dose, i ricercatori hanno verificato se i partecipanti presentavano tossicità limitanti la dose (DLT, Dose-Limiting Toxicities), ovvero problemi medici che di solito impediscono ulteriori aumenti della dose del farmaco in studio, prima di decidere se potesse essere somministrata una dose maggiore. Le DLT sono problemi medici causati dall'assunzione del trattamento in studio che richiedono una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (in modo permanente o temporaneo). I ricercatori hanno raccolto informazioni sulle DLT per individuare la dose

raccomandata di un trattamento in studio. Hanno anche esaminato la sicurezza generale delle diverse dosi.

Questo studio si è svolto “in aperto”, ovvero sia i ricercatori sia i partecipanti erano a conoscenza di quale farmaco in studio stesse ricevendo ciascun paziente.

Dove si è svolto lo studio?

Lo Sponsor ha condotto questo studio in 17 centri in 9 Paesi in Australia, Asia, Europa e Nord America.

Quando si è svolto lo studio?

È iniziato il 28 maggio 2012 e si è concluso il 9 marzo 2023. Per i risultati delle valutazioni della combinazione doppia, come data finale è stato considerato il 31 agosto 2015.

Chi ha partecipato allo studio?

Lo studio ha incluso partecipanti di almeno 18 anni che avevano ricevuto una diagnosi di tumore solido avanzato con mutazione *BRAF* V600.

I partecipanti sono stati trattati finché non si è verificato uno degli eventi seguenti:

- Il cancro del partecipante è peggiorato
- Il partecipante ha abbandonato lo studio prima della sua conclusione per sua scelta
- Un medico ha deciso che era nel miglior interesse del partecipante interrompere la partecipazione allo studio
- Il partecipante ha manifestato problemi medici inaccettabili

Fase 1b (combinazione doppia): un totale di 47 partecipanti trattati con la terapia di combinazione doppia sono stati arruolati nella Fase 1b dello studio:

- Hanno partecipato in totale 25 uomini
- Hanno partecipato in totale 22 donne
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra 24 e 89 anni.

Tutti i 47 partecipanti hanno interrotto il trattamento della Fase 1b dello studio (hanno smesso di assumere il farmaco dello studio) perché il loro cancro era peggiorato (32 [68,1%]), hanno manifestato problemi medici inaccettabili (6 [12,8%]), hanno abbandonato lo studio prima della sua conclusione per loro scelta, perché un medico ha ritenuto che fosse nel migliore interesse del paziente interrompere la partecipazione allo studio (3 [6,4%]) o a seguito del decesso del partecipante (2 [4,3%]).

Due (2 [4,3%]) partecipanti hanno abbandonato lo studio prima della sua conclusione a causa di altri problemi e 2 partecipanti hanno abbandonato lo studio a causa di un cambiamento nel disegno dello studio (2 [4,3%]).

Fase 2 (combinazione doppia): un totale di 79 partecipanti (Braccio 1 [mCRC] 11 partecipanti; Braccio 2 [melanoma precedentemente trattato con inibitore *BRAF* {*BRAF*i}] 26 partecipanti; Braccio 3 [melanoma non precedentemente trattato con *BRAF*i] 42 partecipanti) trattati con la terapia di combinazione doppia sono stati arruolati nella Fase 2 dello studio:

- Hanno partecipato in totale 53 uomini
- Hanno partecipato in totale 26 donne
- Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra 23 e 86 anni.

Tutti i 79 partecipanti hanno interrotto il trattamento della Fase 2 dello studio (hanno smesso di assumere il farmaco dello studio) perché il loro cancro era peggiorato (61 [77,2%]), hanno manifestato problemi medici

inaccettabili (9 [11,4%]), hanno abbandonato lo studio prima della sua conclusione per loro scelta, perché un medico ha ritenuto che fosse nel migliore interesse del paziente interrompere la partecipazione allo studio (3 [3,8%]) o a seguito del decesso del partecipante (2 [2,5%]).

Tre (3 [3,8%]) partecipanti hanno abbandonato lo studio prima della sua conclusione a causa di altri problemi e 1 partecipante (1 [1,3%]) ha abbandonato lo studio a causa di un cambiamento nel disegno dello studio.

Fase 1b/2 (combinazione tripla): un totale di 63 partecipanti è stato trattato con la terapia di combinazione tripla:

- 21 partecipanti sono stati arruolati nella Fase 1b dello studio
- 42 partecipanti sono stati arruolati nel Braccio A dello studio di Fase 2

Tutti i 63 partecipanti che hanno iniziato lo studio non l'hanno terminato (hanno smesso di assumere il farmaco dello studio) perché il loro cancro è peggiorato (38 [60,3%]), si sono manifestati problemi medici inaccettabili (18 [28,6%]) o sono morti (2 [3,2%]).

Tra i restanti 5 partecipanti, un partecipante (1 [1,6%]) ha abbandonato lo studio prima della sua conclusione per propria scelta o perché un medico ha deciso che era nel suo miglior interesse interrompere la partecipazione allo studio e quattro partecipanti (4 [6,3%]) hanno abbandonato lo studio prima della sua conclusione a causa di altri problemi.

Quanto è durato lo studio?

I partecipanti sono rimasti nello studio per una quantità di tempo variabile. Il completamento dell'intero studio ha richiesto circa 11 anni.

Lo studio è stato completato come previsto. Quando lo studio si è concluso nel marzo 2023, lo Sponsor ha iniziato ad analizzare le informazioni

raccolte e ha poi redatto una relazione dei risultati. Il presente documento è una sintesi di tale relazione.

Quali sono stati i risultati dello studio?

Quanto sono stati sicuri e ben tollerati encorafenib, binimetinib e ribociclib?

I ricercatori hanno esaminato i problemi medici riscontrati dai partecipanti nei 28 giorni successivi alla prima dose di combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e di combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib per verificare l'eventuale presenza di DLT. I ricercatori hanno anche esaminato i risultati delle analisi di laboratorio per verificare l'eventuale presenza di risultati anomali preoccupanti. Questo ha aiutato i ricercatori a decidere se ogni dose fosse sicura e ben tollerata e se fosse sicuro somministrare una dose maggiore di farmaco dello studio.

I problemi medici che hanno caratterizzato l'intero studio sono discussi in modo esauriente nella prossima sezione di questo documento.

I partecipanti che hanno assunto la combinazione doppia di encorafenib e binimetinib e la combinazione tripla di encorafenib, binimetinib e ribociclib hanno manifestato “tossicità limitanti la dose”?

Fase 1b (combinazione doppia)

A tutti i 47 (100%) partecipanti sono stati somministrati 45 mg di binimetinib due volte al giorno. Nella parte dello studio di Fase 1b sono stati valutati sette (7) livelli di dose di encorafenib: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 450 mg, 600 mg e 800 mg. I dati sulle DLT erano disponibili per 44 partecipanti. 1 partecipante (2,3%) (nella coorte con encorafenib 800 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno) ha manifestato una DLT classificata come di Grado 3. Ciò significa che i medici dello studio hanno considerato l'evento grave o significativo dal punto di vista medico.

Al livello di dose di encorafenib 600 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno, in 3 partecipanti si sono verificati aumenti dei valori della creatinina di Grado 3. Pertanto, la dose di encorafenib 450 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno è stata scelta come la combinazione di dose per tutti gli arruolamenti successivi.

Fase 1b (combinazione tripla)

A tutti i 47 partecipanti (100%) è stato somministrato encorafenib 200 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno. Nella Fase 1b sono stati valutati quattro (4) livelli di ribociclib: 100 mg, 200 mg, 400 mg e 600 mg una volta al giorno. In media, tutti i partecipanti che avevano assunto i farmaci dello studio non hanno manifestato alcuna DLT. Encorafenib 200 mg una volta al giorno + binimetinib 45 mg due volte al giorno + ribociclib 600 mg una volta al giorno è stata dichiarata la dose raccomandata nella Fase 2 (RP2D) ed è stata applicata come dose

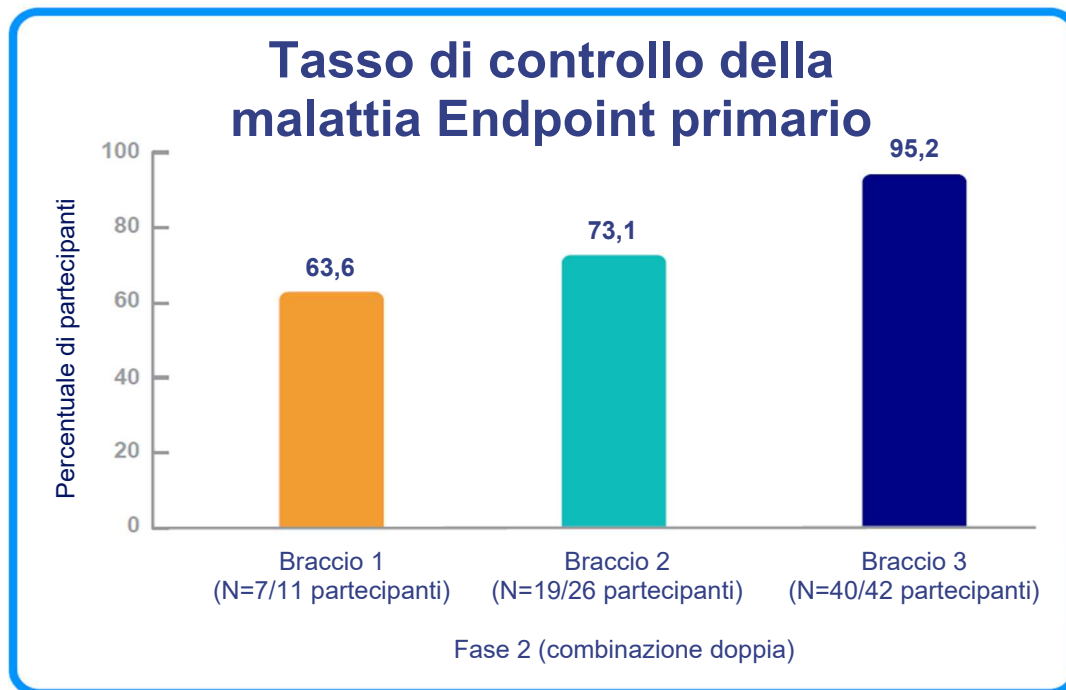
iniziale per i partecipanti con melanoma con mutazione *BRAF* V600 localmente avanzato o metastatico che non sono stati sottoposti a un precedente trattamento con un inibitore selettivo di *BRAF* nella Fase 2.

I farmaci dello studio hanno avuto effetti positivi sui tumori dei partecipanti, misurati dal Tasso di controllo della malattia (DCR, Disease Control Rate)?

Fase 2 (Combinazione doppia)

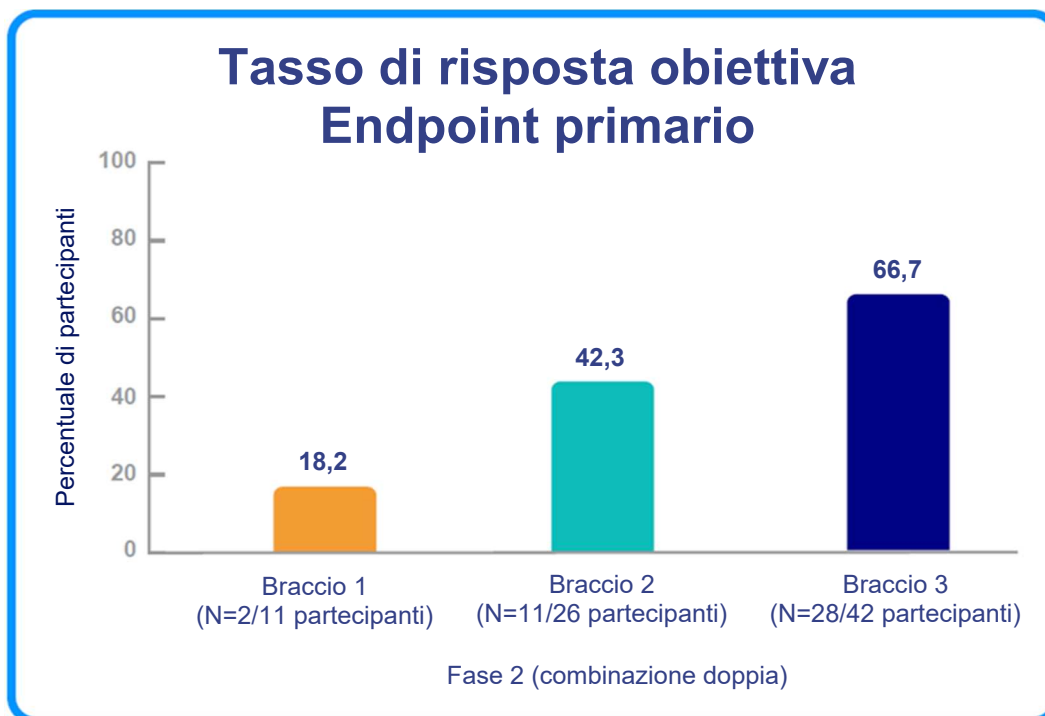
Sette (7) degli 11 partecipanti (63,6%) hanno soddisfatto i criteri di controllo della malattia (DC, Disease Control), ovvero la percentuale di partecipanti la cui malattia si è ridotta o è rimasta stabile per un determinato periodo di tempo nella popolazione mCRC (Braccio 1). Diciannove (19) partecipanti su 26 (73,1%) hanno soddisfatto i criteri di DC nella popolazione con melanoma precedentemente trattata con *BRAF*i (Braccio 2) e 40 partecipanti su 42 (95,2%) hanno soddisfatto i criteri per la popolazione con melanoma non precedentemente trattata con *BRAF*i (Braccio 3) (Figura 2).

Figura 2. Tasso di controllo della malattia (combinazione doppia)



Due (2) partecipanti su 11 (18,2%), 11 partecipanti su 26 (42,3%) e 28 partecipanti su 42 (66,7%) hanno soddisfatto i criteri di risposta obiettiva, ovvero la percentuale di partecipanti il cui cancro è migliorato (il tumore si è ridotto o è scomparso) durante la Fase 2 dello studio, rispettivamente nel Braccio 1, nel Braccio 2 e nel Braccio 3 (Figura 3).

Figura 3. Tasso di risposta obiettiva (combinazione doppia)



Fase 2 (combinazione tripla)

Venticinque (25) dei 42 (59,5%) partecipanti con melanoma non precedentemente trattato con *BRAF*i hanno soddisfatto i criteri di risposta obiettiva durante la Fase 2 dello studio (combinazione tripla).

Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno deciso che il trattamento con la combinazione di encorafenib, binimetinib e ribociclib potrebbe essere una nuova modalità di trattamento dei partecipanti con melanoma con mutazione *BRAF* V600.

Ciò non significa che tutti i pazienti in questo studio abbiano ottenuto questi risultati. Questo è un riepilogo soltanto di alcuni dei principali risultati di questo studio. Altri studi potrebbero presentare risultati diversi.

Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti durante lo studio?

I ricercatori hanno registrato tutti i problemi medici che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. I partecipanti potrebbero aver avuto problemi medici per motivi non legati allo studio (ad esempio, causati da una patologia di base o manifestatisi per caso). Oppure, i problemi medici potrebbero essere stati causati dal trattamento in studio o da un altro medicinale che il partecipante stava assumendo. A volte la causa di un problema medico è ignota. Grazie al confronto dei problemi medici di vari gruppi di trattamento in diversi studi, i medici cercano di capire quali sono gli effetti che un farmaco in studio potrebbe avere su un partecipante.

Quarantasei (46) partecipanti su 47 (97,9%) alla Fase 1b (combinazione doppia) di questo studio hanno avuto almeno 1 problema medico, 74 partecipanti su 79 (93,7%) alla Fase 2 di questo studio (combinazione doppia) hanno avuto almeno 1 problema medico e 58 partecipanti su 63 (92,1%) alla Fase 1b/2 dello studio (combinazione tripla) hanno avuto almeno 1 problema medico. Un totale di 6 partecipanti (12,8%) alla Fase 1b (combinazione doppia), 9 partecipanti (11,4%) alla Fase 2 (combinazione doppia) e 18 partecipanti (28,6%) alla Fase 1b/2 (combinazione tripla) hanno abbandonato il trattamento dello studio a causa di problemi medici. I problemi medici risultati più comuni, riferiti da più del 25% dei partecipanti, sono descritti di seguito nella Tabella 1.

Qui di seguito sono riportate le istruzioni su come leggere la Tabella 1.

Istruzioni per la comprensione della Tabella 1.

- La **prima** colonna della Tabella 1 elenca i problemi medici che sono stati comunemente riferiti durante lo studio (Fase 1b, Fase 2 e Fase 1b/2). Sono elencati tutti i problemi medici segnalati da più del 25% dei partecipanti.
- Le colonne dalla **seconda alla quarta** indicano quanti dei partecipanti in ciascun gruppo di trattamento hanno riportato ciascun problema medico. Accanto a questo numero è indicata la percentuale di partecipanti che hanno assunto il farmaco dello studio che hanno riferito il problema medico.
- Utilizzando queste istruzioni, è possibile vedere che:
 - Un totale di 26 partecipanti su 47 (55,3%) che hanno assunto la combinazione doppia di farmaci nella Fase 1b dello studio hanno riferito diarrea.
 - Un totale di 42 partecipanti su 79 (53,2%) che hanno assunto la combinazione doppia di farmaci nella Fase 2 dello studio hanno riferito diarrea.
 - Un totale di 27 partecipanti su 63 (42,9%) che hanno assunto la combinazione tripla di farmaci nella Fase 1b/2 dello studio hanno riportato diarrea.

Tabella 1. Problemi medici comunemente riportati dai partecipanti allo studio

Problema medico	Fase 1b combinazione doppia (47 partecipanti)	Fase 2 combinazione doppia (79 partecipanti)	Fase 1b/2 combinazione tripla (63 partecipanti)
Nausea	28 partecipanti su 47 (59,6%)	39 partecipanti su 79 (49,4%)	24 partecipanti su 63 (38,1%)
Diarrea	26 partecipanti su 47 (55,3%)	42 partecipanti su 79 (53,2%)	27 partecipanti su 63 (42,9%)
Vomito	22 partecipanti su 47 (46,8%)	32 partecipanti su 79 (40,5%)	21 partecipanti su 63 (33,3%)
Stitichezza	21 partecipanti su 47 (44,7%)	22 partecipanti su 79 (27,8%)	16 partecipanti su 63 (25,4%)
Sensazione di stanchezza (affaticamento)	21 partecipanti su 47 (44,7%)	24 partecipanti su 79 (30,4%)	20 partecipanti su 63 (31,7%)
Dolore addominale	18 partecipanti su 47 (38,3%)	-	-
Febbre (piressia)	12 partecipanti su 47 (25,5%)	28 partecipanti su 79 (35,4%)	19 partecipanti su 63 (30,2%)
Mal di testa	16 partecipanti su 47 (34,0%)	-	15 partecipanti su 63 (23,8%)

Tabella 1. Problemi medici comunemente riportati dai partecipanti allo studio

Problema medico	Fase 1b combinazione doppia (47 partecipanti)	Fase 2 combinazione doppia (79 partecipanti)	Fase 1b/2 combinazione tripla (63 partecipanti)
Livelli bassi anomali di globuli bianchi chiamati neutrofili (neutropenia)	-	-	21 partecipanti su 63 (33,3%)
Dolore articolare (artralgia)	11 partecipanti su 47 (23,4%)	26 partecipanti su 79 (32,9%)	13 partecipanti su 63 (20,6%)
Aumento delle proteine muscolari nel sangue (aumento della creatinfosfochinasi ematica)	-	21 partecipanti su 79 (26,6%)	20 partecipanti su 63 (31,7%)
Tosse	13 partecipanti su 47 (27,7%)	20 partecipanti su 79 (25,3%)	-
Livelli bassi di globuli rossi (anemia)	-	-	17 partecipanti su 63 (27,0%)

Tabella 1. Problemi medici comunemente riportati dai partecipanti allo studio

Problema medico	Fase 1b combinazione doppia (47 partecipanti)	Fase 2 combinazione doppia (79 partecipanti)	Fase 1b/2 combinazione tripla (63 partecipanti)
Dolore agli arti	12 partecipanti su 47 (25,5%)	-	-
Visione offuscata	12 partecipanti su 47 (25,5%)	18 partecipanti su 79 (22,8%)	-
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (segno di danno epatico)	-	20 partecipanti su 79 (25,3%)	15 partecipanti su 63 (23,8%)

I partecipanti allo studio hanno manifestato problemi medici gravi?

Un problema medico è considerato “grave” quando è pericoloso per la vita, necessita di cure ospedaliere o lascia problemi permanenti.

Complessivamente, 19 partecipanti (40,4%) che avevano ricevuto la terapia di combinazione doppia nella Fase 1b dello studio hanno riferito almeno 1 problema medico grave.

- I problemi medici gravi più comuni sono stati il dolore da cancro in 3 partecipanti (6,4%), seguito da dolore addominale, nausea, vomito, febbre (piressia), vertigini, crisi convulsive e lesioni renali acute (2 partecipanti [4,3%] ciascuno).
- Due (2) problemi medici gravi sono stati considerati correlati ad almeno 1 dei trattamenti dello studio. Si trattava dell'occlusione di un ramo della vena della retina (1 partecipante) e di problemi agli occhi causati dalla pressione sanguigna elevata (1 partecipante). Altri problemi medici gravi non sono stati considerati correlati ad alcun trattamento dello studio.

Complessivamente, 31 partecipanti (39,2%) che avevano ricevuto la terapia di combinazione doppia nella Fase 2 dello studio hanno avuto problemi medici gravi.

- Il problema medico grave più comunemente riportato è stato il vomito in 6 partecipanti (7,6%), seguito da nausea e febbre (5 partecipanti [6,3%] ciascuno), livelli elevati di creatinina causa di malattie renali (ipercreatininemia) (4 partecipanti [5,1%]), livelli bassi anomali di sodio nel sangue (iponatremia) (3 partecipanti [3,8%]) e anemia, diarrea, occlusione intestinale e mal di testa (2 partecipanti [2,5%] ciascuno).

- I problemi medici gravi di diarrea (2 eventi), alti livelli di creatinina causa di malattie renali (ipercreatininemia), rapida disgregazione delle cellule tumorali (sindrome da lisi tumorale), febbre, problemi oculari (compromissione della visione), diarrea, vomito, infiammazione oculare (irite), disturbi renali (insufficienza renale), aumento dei valori di ALT (alanina aminotransferasi) e AST (aspartato aminotransferasi) nei test di funzionalità epatica in 10 partecipanti erano correlati ad almeno 1 dei trattamenti dello studio. Altri problemi medici gravi non sono stati considerati correlati ad alcun trattamento dello studio. Complessivamente, il 49,2% dei partecipanti che avevano ricevuto la terapia di combinazione tripla nella Fase 1b/2 dello studio hanno avuto problemi medici gravi.
- I problemi medici gravi più comuni riportati dai partecipanti alla terapia di combinazione tripla nella Fase 1b/2 dello studio sono stati occlusione intestinale, febbre e vomito (3 su 63 [4,8%] ciascuno). Non sono stati segnalati altri problemi medici gravi in più di 2 partecipanti.

7 partecipanti (14,9%) in totale sono deceduti nella Fase 1b e 8 partecipanti (10,1%) sono deceduti nella Fase 2 della terapia di combinazione doppia. La maggior parte di questi decessi è stata causata dal peggioramento del cancro del partecipante.

6 partecipanti (9,5%) in totale sono deceduti nella Fase 1b e nella Fase 2 della terapia di combinazione tripla. La maggior parte di questi decessi è stata causata dal peggioramento del cancro del partecipante.

Dove è possibile reperire ulteriori informazioni su questo studio?

In caso di domande sui risultati del Suo studio, La invitiamo a rivolgersi al medico o al personale del Suo centro di riferimento.

Per maggiori dettagli sul protocollo di studio, La preghiamo di visitare:

www.pfizer.com/research/

Utilizzi il numero di protocollo
C4221005

research_clinical_trials/trial_results

La relazione scientifica completa di questo studio è disponibile online ai seguenti indirizzi:

www.clinicaltrials.gov

Utilizzi il codice identificativo dello studio

NCT01543698

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilizzi il codice identificativo dello studio

2011-005875-17

Ricordi che i ricercatori esaminano i risultati di molti studi per scoprire quali farmaci potrebbero essere efficaci e sicuri per i pazienti.

Ancora una volta, se ha partecipato a questo studio, **grazie** per aver dato la Sua disponibilità. Conduciamo ricerche



per individuare i modi migliori per
aiutare i pazienti e Lei ha contribuito a
questo obiettivo!