

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 (PF-07263896/LGX818) + binimetinib (MEK162)
Encorafenib (PF-07263896/LGX818) + binimetinib (MEK162) + ribociclib (LEE011)

Número de protocolo: C4221005 (CMEK162X2110)

Fechas del estudio: 28 de mayo de 2012 a 9 de marzo de 2023

Título de este estudio: Estudio de fase 1b/2 de LGX818 en combinación con MEK162 en pacientes adultos con tumores sólidos avanzados dependientes de *BRAF*
[Estudio de fase 1b/2, multicéntrico, sin enmascaramiento y de escalado de la dosis de LGX818 en combinación con MEK162 en pacientes adultos con tumores sólidos avanzados dependientes de *BRAF* V600]

Fecha(s) de este informe: Fecha original: 9 de enero de 2024

Actualizado el: 8 de septiembre de 2024

15 de octubre de 2024

– 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 el melanoma metastásico localmente avanzado, el cáncer colorrectal metastásico y el tumor sólido?

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.

«Metastásico» significa que un cáncer se ha extendido desde el lugar en el que se inició a otro lugar del cuerpo más alejado. Un cáncer que es poco probable que se pueda curar o controlar mediante tratamiento se conoce como «cáncer avanzado». El melanoma es un cáncer de piel originado en los melanocitos (las células que dan color a la piel). El cáncer colorrectal es un cáncer que comienza en el intestino grueso (también conocido como «colon») o el recto (última sección del intestino grueso). 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 «homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino V-raf» (*BRAF*). Tener la mutación *BRAF* V600 puede provocar que las células cancerosas crezcan y se diseminen.

¿Qué son el encorafenib, el binimetinib y el ribociclib?

El encorafenib (también conocido por la marca Braftovi®), el binimetinib (también conocido como Mektovi®) y el ribociclib (también conocido como Kisqali®) son tipos diferentes de bloqueadores de crecimiento del cáncer. Funcionan dirigiéndose a determinadas proteínas que pueden ayudar 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.

El encorafenib y el ribociclib se administraron en forma de cápsulas, mientras que el binimetinib se administró en forma de comprimido; los 3 medicamentos se administraron por vía oral. En este estudio se probaron dos (2) combinaciones diferentes de los fármacos en estudio:

- Combinación doble de encorafenib y binimetinib
- Combinación triple de encorafenib, ribociclib y binimetinib

En 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos autorizaron el encorafenib en combinación con binimetinib para el tratamiento de participantes con melanoma irresecable (que no se pueden extirpar mediante cirugía) o metastásico (cáncer que se ha diseminado a otras partes del cuerpo) con mutación *BRAF* V600.

¿Cuál era la finalidad de este estudio?

Este estudio tuvo 2 partes:

- La finalidad principal de la parte 1 fue conocer la seguridad de los fármacos del estudio cuando se combinan, para determinar la dosis más alta de la combinación doble de encorafenib y binimetinib y la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib que los participantes con tumores sólidos avanzados con mutación *BRAF* V600 toleran bien sin que les provoquen problemas médicos graves. Esto se conoce como la «dosis máxima tolerada» (DMT). Los investigadores también querían encontrar una dosis segura recomendada de los fármacos del estudio para utilizarla en la parte 2 del estudio.
- La finalidad principal de la parte 2 era saber en qué medida la combinación de fármacos puede reducir el tumor y/o detener el crecimiento del tumor (lo que se denomina «eficacia clínica») y estudiar la seguridad de la combinación de fármacos del estudio en participantes con melanoma metastásico o cáncer colorrectal.

Los investigadores querían saber:

- ¿Cuáles eran la dosis máxima tolerada y la dosis segura recomendada de la combinación doble de encorafenib y binimetinib y de la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib?
- ¿Tuvieron los participantes alguna «toxicidad limitante de la dosis»?
- ¿Tuvieron los participantes que tomaron la combinación doble de encorafenib y binimetinib y la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib efectos positivos sobre sus tumores?
- ¿Qué problemas médicos tuvieron los participantes durante el estudio?

¿Qué sucedió durante el estudio?

¿Cómo se realizó el estudio?

El estudio se dividió en 2 partes de tratamiento: la fase 1b y la fase 2.

En la fase 1b del estudio, los investigadores probaron la seguridad y tolerabilidad de la combinación doble de encorafenib y binimetinib y de la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib en un grupo de participantes del estudio con tumores sólidos avanzados con mutación *BRAF* V600. «Tolerabilidad» se refiere a cómo de bien toleran los participantes el tomar el tratamiento del estudio.

La finalidad principal de la parte 2 del estudio era saber si la combinación doble de encorafenib y binimetinib y la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib tenían efectos positivos para los participantes de la fase 2 del estudio con tumores sólidos avanzados con mutación *BRAF* V600.

La población del estudio de la fase 2 se dividió en 3 grupos:

Grupo 1 (combinación doble): participantes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación *BRAF* V600.

Grupo 2 (combinación doble): participantes con melanoma metastásico con mutación *BRAF* V600 que hayan progresado después de un tratamiento previo con un inhibidor selectivo de *BRAF*.

Grupo 3 de la combinación doble/grupo A de la combinación triple: participantes con melanoma metastásico con mutación *BRAF* V600 que no han recibido ningún tratamiento previo con un inhibidor selectivo de *BRAF*.

Los participantes recibieron tratamiento continuado en ciclos de 28 días cada uno. Para ello, los investigadores dieron a los participantes dosis cada vez mayores (escalado de la dosis) de una combinación doble de encorafenib y binimetinib y de una combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib. Los participantes recibieron el tratamiento una vez al día en una planificación continua (encorafenib), dos veces al día en una planificación continua (binimetinib) y una vez al día (ribociclib) durante 21 días consecutivos, seguidos de un descanso planificado de 7 días (programa de 3 semanas con tratamiento, 1 semana sin). Los participantes recibieron tratamiento hasta que su cáncer empeoró, presentaron problemas médicos inaceptables, abandonaron el estudio, murieron, iniciaron un nuevo tratamiento contra el cáncer, interrumpieron el tratamiento del estudio por otros motivos o el promotor cerró el estudio.

Los participantes que se incorporaron a la fase 1b recibieron la siguiente combinación doble:

- 50 mg/100 mg/200 mg/400 mg/450 mg/600 mg/800 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día

Los participantes que se incorporaron a la fase 2 recibieron la siguiente combinación doble:

- 600 mg/450 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día

Los participantes que se incorporaron a la fase 1b/2 recibieron la siguiente combinación triple:

- Grupo A: 200 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día + 100 mg/200 mg/400 mg/600 mg de ribociclib una vez al día

En la figura 1 a continuación se muestra lo que sucedió durante el estudio.

Figura 1. Diseño del estudio



NOTA: Los participantes recibieron tratamiento hasta que su cáncer empeoró, presentaron problemas médicos inaceptables, abandonaron el estudio, iniciaron un nuevo tratamiento contra el cáncer, interrumpieron el tratamiento del estudio por otros motivos o el promotor cerró el estudio.

*El seguimiento de la supervivencia dejó de realizarse en los participantes que interrumpieron los tratamientos del estudio en la parte de la fase 2 del estudio.

En cada nivel de dosis, los investigadores comprobaron si los participantes tenían toxicidades limitantes de la dosis (TLD) —problemas médicos que suelen impedir seguir aumentando la dosis de los medicamentos del estudio— antes de decidir si se podía administrar una dosis más alta. Las TLD son determinados problemas médicos causados por tomar el tratamiento del estudio que requieren que el participante reduzca la dosis o deje de tomar el tratamiento (temporal o permanentemente). Los investigadores recogieron información sobre las TLD para ayudar a

encontrar la dosis recomendada de un tratamiento en estudio. También observaron la seguridad general de las distintas dosis.

Este fue un estudio «sin enmascaramiento». Es decir, los investigadores y los participantes sabían qué medicación del estudio recibía cada participante.

¿Dónde se realizó este estudio?

El promotor realizó este estudio en 17 ubicaciones de 9 países, en Australia, Asia, Europa y América del Norte.

¿Cuándo se realizó este estudio?

Comenzó el 28 de mayo de 2012 y terminó el 9 de marzo de 2023. Para los resultados de las evaluaciones de la combinación doble, se consideró el 31 de agosto de 2015 como la fecha final.

¿Quién participó en este estudio?

El estudio incluyó a participantes mayores de 18 años. Se les tenían que haber diagnosticado tumores sólidos avanzados con mutación *BRAF* V600.

Se trató a los participantes hasta que se produjo una de las siguientes situaciones:

- El cáncer del participante empeoró.
- El participante abandonó el estudio antes de su finalización por decisión propia.
- Un médico decidió que lo mejor para el participante era dejar el estudio.
- El participante tuvo problemas médicos inaceptables.

Fase 1b (combinación doble): un total de 47 participantes tratados con la terapia de combinación doble se incluyeron en la fase 1b del estudio:

- Participaron un total de 25 hombres.
- Participaron un total de 22 mujeres.
- Todos los participantes tenían entre 24 y 89 años.

Los 47 participantes interrumpieron el tratamiento de la fase 1b del estudio (dejaron de tomar la medicación del estudio) porque su cáncer empeoró (32 [68,1 %]), tuvieron problemas médicos inaceptables (6 [12,8 %]), abandonaron el estudio antes de su finalización por decisión propia o porque un médico decidió que era mejor que dejaran de estar en el estudio (3 [6,4 %]) o murieron (2 [4,3 %]).

Dos (2 [4,3 %]) participantes abandonaron el estudio antes de su finalización debido a otros problemas, y 2 participantes abandonaron el estudio por un cambio en el diseño del estudio (2 [4,3 %]).

Fase 2 (combinación doble): un total de 79 participantes (grupo 1 [CCRM], 11 participantes; grupo 2 [melanoma con inhibidor de *BRAF* {*BRAF*} previo], 26 participantes; grupo 3 [melanoma sin *iBRAF* previo], 42 participantes) tratados con la terapia de combinación doble se incluyeron en la fase 2 del estudio:

- Participaron un total de 53 hombres.
- Participaron un total de 26 mujeres.
- Todos los participantes tenían entre 23 y 86 años.

Los 79 participantes interrumpieron el tratamiento de la fase 2 del estudio (dejaron de tomar la medicación del estudio) porque su cáncer empeoró (61 [77,2 %]), tuvieron problemas médicos inaceptables (9 [11,4 %]), abandonaron el estudio antes de su finalización por decisión propia o

porque un médico decidió que era mejor que dejaran de estar en el estudio (3 [3,8 %]) o murieron (2 [2,5 %]).

Tres (3 [3,8 %]) participantes abandonaron el estudio antes de su finalización debido a otros problemas, y un (1 [1,3 %]) participante abandonó el estudio por un cambio en el diseño del estudio.

Fase 1b/2 (combinación triple): un total de 63 participantes se trataron con la terapia de combinación triple:

- 21 participantes se incluyeron en la fase 1b del estudio
- 42 participantes se incluyeron en el grupo A del estudio de fase 2

Los 63 participantes que iniciaron el estudio no lo finalizaron (dejaron de tomar la medicación del estudio) porque su cáncer empeoró (38 [60,3 %]), tuvieron problemas médicos inaceptables (18 [28,6 %]) o murieron (2 [3,2 %]).

De los 5 participantes restantes, un (1 [1,6 %]) participante abandonó el estudio antes de su finalización por decisión propia o porque un médico decidió que era mejor que dejara de estar en el estudio y cuatro (4 [6,3 %]) participantes abandonaron el estudio antes de su finalización debido a otros problemas.

¿Cuánto tiempo duró el estudio?

Los participantes del estudio permanecieron en el mismo por periodos de tiempo diferentes. El estudio completo duró 11 años aproximadamente.

El estudio finalizó según lo previsto. Cuando el estudio terminó en marzo de 2023, el promotor comenzó a revisar la información recabada. A continuación, el promotor elaboró un informe de los resultados. Este es un resumen de ese informe.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio?

¿Cómo de seguros fueron el encorafenib, el binimetinib y el ribociclib y cómo de bien se toleraron?

Los investigadores observaron los problemas médicos que los participantes tuvieron en los 28 días posteriores a la primera dosis de la combinación doble de encorafenib y binimetinib y la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib para ver si se produjo alguna TLD. Los investigadores también examinaron los resultados de las pruebas de laboratorio para ver si había resultados anómalos preocupantes. Esto ayudó a los investigadores a decidir si cada una de las dosis era segura y se toleraba bien, y si era seguro administrar una dosis más alta del fármaco del estudio.

Los problemas médicos durante el estudio se analizan detalladamente en el siguiente apartado de este documento.

¿Tuvieron «toxicidades limitantes de la dosis» los participantes que tomaron la combinación doble de encorafenib y binimetinib y la combinación triple de encorafenib, binimetinib y ribociclib?

Fase 1b (combinación doble)

Los 47 (100 %) participantes recibieron una dosis de 45 mg de binimetinib dos veces al día. Se evaluaron siete (7) niveles de dosis de encorafenib en la parte de la fase 1b del estudio: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 450 mg, 600 mg y 800 mg. Había datos de TLD disponibles de 44 participantes. Hubo 1 (2,3 %) participante (en la cohorte de 800 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día) que tuvo una TLD que se calificó de grado 3. Esto significa que los médicos del estudio consideraron que el acontecimiento fue intenso o importante desde el punto de vista médico.

En el nivel de dosis de 600 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día, 3 participantes presentaron aumentos de creatinina de grado 3. Por tanto, se seleccionó una dosis de 450 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día como la combinación de dosis para todos los incluidos a partir de ese momento.

Fase 1b (combinación triple)

Los 47 (100 %) participantes recibieron una dosis de 200 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día. En la fase 1b se evaluaron cuatro (4) niveles de dosis de ribociclib: 100 mg, 200 mg, 400 mg y 600 mg una vez al día. De media, ninguno de los participantes que tomaron la medicación del estudio tuvo TLD. Se determinó que 200 mg de encorafenib una vez al día + 45 mg de binimetinib dos veces al día + 600 mg de ribociclib una vez al día era la

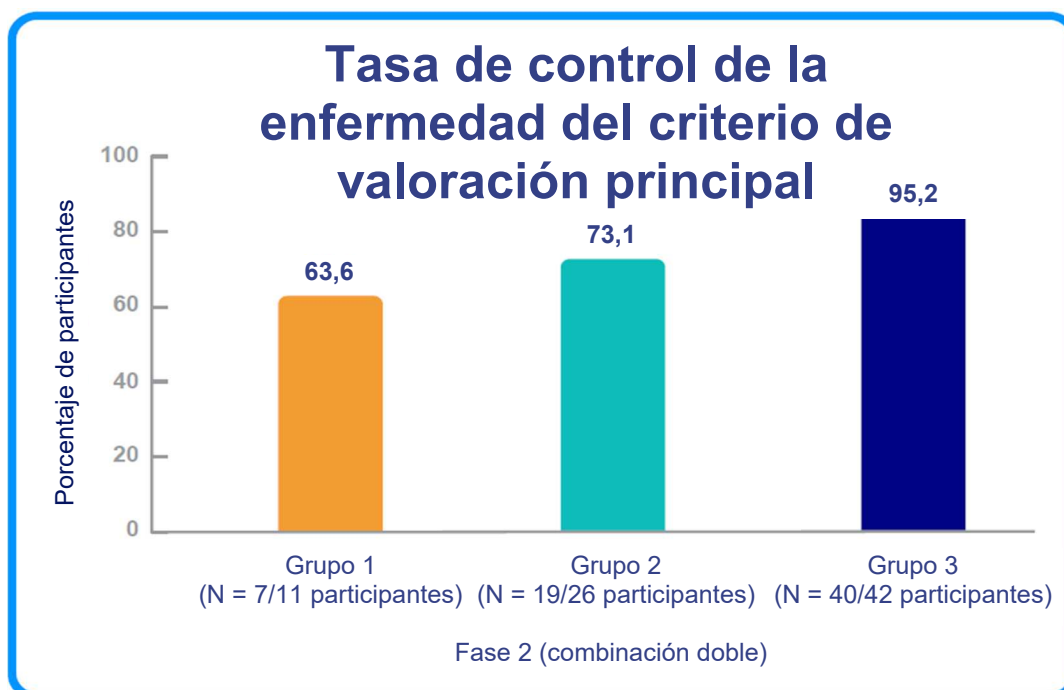
dosis recomendada para la fase 2 (RP2D), y esta se aplicó como dosis inicial para los participantes con melanoma metastásico o localmente avanzado con mutación *BRAF* V600 que no habían recibido ningún tratamiento previo con un inhibidor selectivo de *BRAF* en la fase 2.

¿Tuvieron los medicamentos del estudio efectos positivos sobre los tumores de los participantes, según la medición de la tasa de control de la enfermedad (TCE)?

Fase 2 (combinación doble)

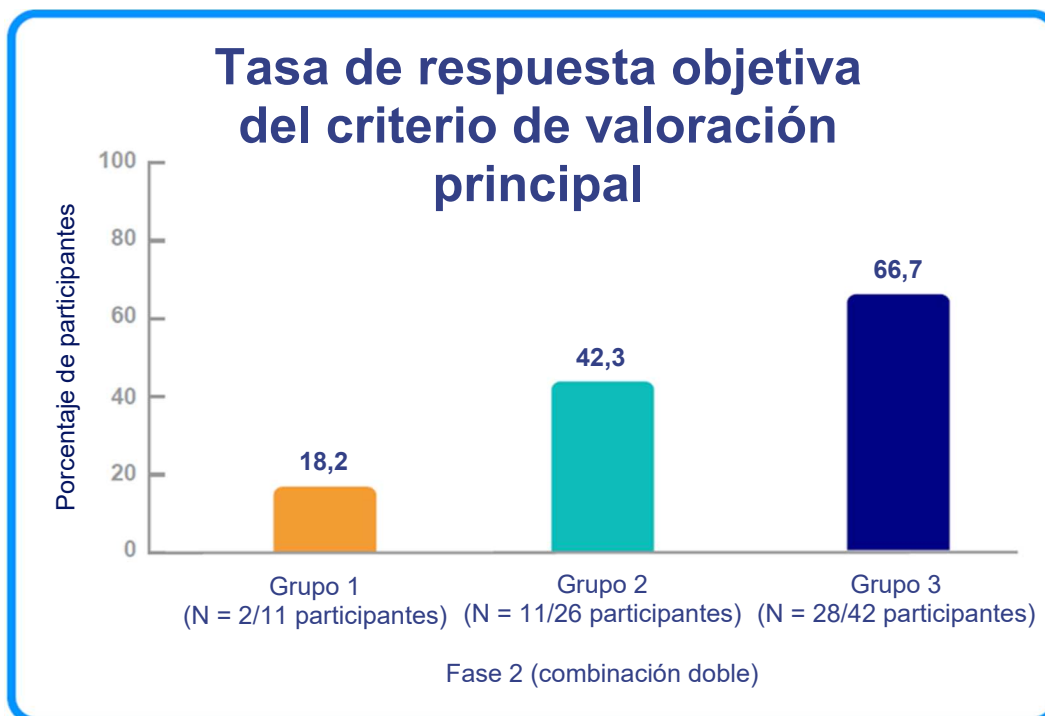
Siete (7) de 11 participantes (63,6 %) habían cumplido los criterios de control de la enfermedad (CE), que es el porcentaje de participantes cuya enfermedad se redujo o permaneció estable durante un periodo de tiempo determinado en la población con CCRm (grupo 1). Diecinueve (19) de 26 participantes (73,1 %) habían cumplido los criterios de CE en la población con melanoma e *iBRAF* previo (grupo 2), y 40 de 42 participantes (95,2 %) habían cumplido los criterios en la población con melanoma sin *iBRAF* previo (grupo 3) (figura 2).

Figura 2. Tasa de control de la enfermedad (combinación doble)



Dos (2) de 11 participantes (18,2 %), 11 de 26 participantes (42,3 %) y 28 de 42 participantes (66,7 %) cumplieron los criterios de respuesta objetiva, que es el porcentaje de participantes cuyo cáncer mejoró (su tumor se redujo o desapareció), durante la fase 2 del estudio, en el grupo 1, grupo 2 y grupo 3, respectivamente (figura 3).

Figura 3. Tasa de respuesta objetiva (combinación doble)



Fase 2 (combinación triple)

Veinticinco (25) de 42 (59,5 %) participantes con melanoma sin *iBRAF* previo cumplieron los criterios de respuesta objetiva durante la fase 2 del estudio (combinación triple).

Basándose en estos resultados, los investigadores han decidido que el tratamiento con la combinación de encorafenib, binimetinib y ribociclib podría ser una forma diferente de tratamiento para participantes con melanoma con mutación *BRAF* V600.

Esto no significa que todos los participantes en este estudio hayan obtenido estos resultados. Este es un resumen de tan solo 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.

Cuarenta y seis (46) de 47 (97,9 %) participantes en la fase 1b (combinación doble) de este estudio tuvieron al menos 1 problema médico, 74 de 79 (93,7 %) participantes en la fase 2 de este estudio (combinación doble) tuvieron al menos 1 problema médico y 58 de 63 (92,1 %) participantes en la fase 1b/2 del estudio (combinación triple) tuvieron al menos 1 problema médico. Un total de 6 (12,8 %) participantes en la fase 1b (combinación doble), 9 (11,4 %) participantes en la fase 2 (combinación doble) y 18 (28,6 %) participantes en la fase 1b/2 (combinación triple) abandonaron tratamiento del estudio debido a problemas médicos. Los problemas médicos más comunes, es decir, aquellos comunicados por más del 25 % de los participantes, se describen a continuación en la tabla 1.

A continuación se encuentran 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 notificaron frecuentemente durante el estudio (fase 1b, fase 2 y fase 1b/2). Se indican todos los problemas médicos notificados por más del 25 % de los participantes.
- En las columnas 2.^a a 4.^a se indica cuántos de los participantes de cada grupo de tratamiento notificaron cada uno de los problemas médicos. Al lado de este número se indica el porcentaje de participantes que tomaban el medicamento del estudio y que comunicaron el problema médico.
- Siguiendo estas instrucciones, se puede ver que:
 - Un total de 26 de 47 (55,3 %) participantes que tomaron la medicación del estudio de la combinación doble en la fase 1b del estudio notificaron diarrea.
 - Un total de 42 de 79 (53,2 %) participantes que tomaron la medicación del estudio de la combinación doble en la fase 2 del estudio notificaron diarrea.
 - Un total de 27 de 63 (42,9 %) participantes que tomaron la medicación del estudio de la combinación triple en la fase 1b/2 del estudio notificaron diarrea.

Tabla 1. Problemas médicos comúnmente notificados por los participantes del estudio

Problema médico	Combinación doble de la fase 1b (47 participantes)	Combinación doble de la fase 2 (79 participantes)	Combinación triple de la fase 1b/2 (63 participantes)
Náuseas	28 de 47 participantes (59,6 %)	39 de 79 participantes (49,4 %)	24 de 63 participantes (38,1 %)
Diarrea	26 de 47 participantes (55,3 %)	42 de 79 participantes (53,2 %)	27 de 63 participantes (42,9 %)
Vómitos	22 de 47 participantes (46,8 %)	32 de 79 participantes (40,5 %)	21 de 63 participantes (33,3 %)
Estreñimiento	21 de 47 participantes (44,7 %)	22 de 79 participantes (27,8 %)	16 de 63 participantes (25,4 %)
Sensación de cansancio (fatiga)	21 de 47 participantes (44,7 %)	24 de 79 participantes (30,4 %)	20 de 63 participantes (31,7 %)
Dolor abdominal	18 de 47 participantes (38,3 %)	-	-
Fiebre (pirexia)	12 de 47 participantes (25,5 %)	28 de 79 participantes (35,4 %)	19 de 63 participantes (30,2 %)

Tabla 1. Problemas médicos comúnmente notificados por los participantes del estudio

Problema médico	Combinación doble de la fase 1b (47 participantes)	Combinación doble de la fase 2 (79 participantes)	Combinación triple de la fase 1b/2 (63 participantes)
Dolor de cabeza	16 de 47 participantes (34,0 %)	-	15 de 63 participantes (23,8 %)
Niveles anormalmente bajos de glóbulos blancos llamados neutrófilos (neutropenia)	-	-	21 de 63 participantes (33,3 %)
Dolor articular (artralgia)	11 de 47 participantes (23,4 %)	26 de 79 participantes (32,9 %)	13 de 63 participantes (20,6 %)
Aumento de las proteínas musculares en la sangre (aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre)	-	21 de 79 participantes (26,6 %)	20 de 63 participantes (31,7 %)

Tabla 1. Problemas médicos comúnmente notificados por los participantes del estudio

Problema médico	Combinación doble de la fase 1b (47 participantes)	Combinación doble de la fase 2 (79 participantes)	Combinación triple de la fase 1b/2 (63 participantes)
Tos	13 de 47 participantes (27,7 %)	20 de 79 participantes (25,3 %)	-
Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)	-	-	17 de 63 participantes (27,0 %)
Dolor en una extremidad	12 de 47 participantes (25,5 %)	-	-
Visión borrosa	12 de 47 participantes (25,5 %)	18 de 79 participantes (22,8 %)	-
Aumento de aspartato aminotransferasa (signo de daño hepático)	-	20 de 79 participantes (25,3 %)	15 de 63 participantes (23,8 %)

¿Tuvieron los participantes del estudio 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.

En total, 19 participantes (40,4 %) que recibieron la terapia de combinación doble en la fase 1b del estudio notificaron al menos 1 problema médico grave.

- Los problemas médicos graves más comunes fueron dolor del cáncer en 3 participantes (6,4 %), seguido de dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre (pirexia), mareos, convulsiones y lesión renal aguda (2 participantes [4,3 %] cada uno).
- Dos (2) problemas médicos graves se consideraron relacionados con al menos 1 de los tratamientos del estudio. Estos fueron la obstrucción de un vaso sanguíneo a través de la vena de la retina (1 participante) y problemas oculares causados por presión arterial alta (1 participante). Los demás problemas médicos graves no se consideraron relacionados con ninguno de los tratamientos del estudio.

En total, 31 participantes (39,2 %) que recibieron la terapia de combinación doble en la fase 2 del estudio tuvieron problemas médicos graves.

- Los problemas médicos graves más comunes notificados fueron vómitos en 6 participantes (7,6 %); seguidos de náuseas y fiebre (5 participantes [6,3 %] cada uno); niveles altos de creatinina que provocaron enfermedad renal (hipercreatininemia) (4 participantes [5,1 %]); niveles de sodio anormalmente bajos en la sangre (hiponatremia) (3 participantes [3,8 %]); y anemia, diarrea,

obstrucción del intestino (oclusión intestinal) y dolor de cabeza (2 participantes [2,5 %] cada uno).

- Los problemas médicos graves de diarrea (2 acontecimientos), niveles altos de creatinina que provocaron enfermedad renal (hipercreatininemia), destrucción rápida de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral), fiebre, problemas oculares (deficiencia visual), diarrea, vómitos, inflamación ocular (iritis), trastorno renal (fallo renal), aumento en la prueba hepática de ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) en 10 participantes estaban relacionados con al menos 1 de los tratamientos del estudio. Los demás problemas médicos graves no se consideraron relacionados con ninguno de los tratamientos del estudio. En total, el 49,2 % de los participantes que recibieron la terapia de combinación triple en la fase 1b/2 del estudio tuvieron problemas médicos graves.
- Los problemas médicos graves más comunes notificados por los participantes en la terapia de combinación triple en la fase 1b/2 del estudio fueron obstrucción del intestino, fiebre y vómitos (3 de 63 [4,8 %] cada uno). No se notificó ningún otro problema médico grave en más de 2 participantes.

Un total de 7 participantes (14,9 %) murieron en la fase 1b y 8 participantes (10,1 %) murieron en la fase 2 de la terapia de combinación doble, respectivamente. La mayoría de estas muertes se debieron al empeoramiento del cáncer del participante.

Un total de 6 participantes (9,5 %) murieron en la fase 1b y en la fase 2 de la terapia de combinación triple. La mayoría de estas muertes se debieron al empeoramiento del cáncer del participante.

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

Utilice el número de protocolo
C4221005

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

www.clinicaltrials.gov

Utilice el identificador del estudio
NCT01543698

www.clinicaltrialsregister.eu

Utilice el identificador del estudio
2011-005875-17

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!