



Ergebnisse der klinischen Studie

Diese Zusammenfassung enthält nur die Ergebnisse einer einzigen Studie.

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 Patienten und Patientinnen zu verschreiben. Die Ergebnisse dieser Studie können sich von den Ergebnissen anderer Studien unterscheiden, die die Forschenden prüfen.

Sponsor (Auftraggeber der Studie): Pfizer Inc.

Untersuchte(s) Medikament(e): ARRY-371797 (PF-07265803)

Prüfplannummer: C4411002 (ARRAY-797-301)

Zeitraum der Durchführung der Studie: 17. April 2018 bis 13. Oktober 2022

Titel der Studie: Eine Studie zu ARRY-371797 (PF-07265803) bei Patienten mit symptomatischer dilatativer Kardiomyopathie aufgrund einer Lamin A/C-Genmutation (REALM-DCM)

[Eine multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie zu ARRY-371797 (PF-07265803) bei Patienten und Patientinnen mit symptomatischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM) aufgrund



einer Lamin-A/C-Genmutation
(REALM-DCM)]

Datum des Berichts: 21. September 2023

– 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 den Arzt oder das Personal an Ihrem Prüfzentrum.

Warum wurde diese Studie durchgeführt?

Was ist dilatative Kardiomyopathie aufgrund einer Mutation des LMNA-Gens?

Eine dilatative Kardiomyopathie (dilated cardiomyopathy, DCM) tritt auf, wenn das Herz größer und schwächer ist als normal und das Blut nicht mehr so gut durch den Körper pumpen kann, wie es sollte. Es gibt viele Gründe, die zur Entwicklung einer DCM führen können. Eine der Hauptursachen einer DCM sind jedoch Mutationen oder Veränderungen der DNA (Träger genetischer Informationen). Die Teilnehmenden dieser Studie haben eine genetische Form der DCM, die als Lamin-A/C (LMNA)-bedingte DCM bezeichnet wird. Diese Form der DCM wird durch eine Mutation in der DNA des Gens verursacht, welches das Lamin A/C-Protein herstellt. Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle beim Aufbau und der Funktion vieler Zellen im Körper, einschließlich der Zellen, aus denen das Herz besteht.

Erste Symptome einer LMNA-bedingten DCM treten in der Regel im frühen bis mittleren Erwachsenenalter auf. Häufig entwickeln betroffene Personen Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), bei denen das Herz nicht mehr im normalen Rhythmus schlägt, sondern unregelmäßig oder zu schnell oder zu langsam. Die Symptome können sich mit der Zeit verschlimmern. Außerdem können sich die Herzrhythmen verschlechtern, oder es kann zu Herzschwäche (Herzinsuffizienz) oder Embolien (Blutgerinnseln) kommen. Alle diese Störungen können lebensbedrohlich sein.

Häufig werden Arzneimittel verabreicht, um die Symptome von LMNA-bedingter DCM zu lindern, oder es kann ein Herzschrittmacher eingesetzt werden, um den Herzschlag zu kontrollieren. Häufig wird ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) empfohlen, um tödliche



Herzrhythmusstörungen zu verhindern. Dabei handelt es sich um ein Gerät, das in den Körper eingesetzt wird. Wenn es eine bedeutende Rhythmusstörung erkennt, gibt das Gerät einen Schock an das Herz ab.

Trotz solcher Behandlungen kann eine LMNA-bedingte DCM tödlich sein, und bei manchen Patienten ist unter Umständen eine Herztransplantation erforderlich.

Was ist ARRY-371797?

ARRY-371797 ist ein Prüfpräparat. Das bedeutet, dass es noch nicht von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) oder einer anderen Zulassungsbehörde für die Anwendung zur Behandlung von Krankheiten, einschließlich DCM, zugelassen wurde.

ARRY-371797 ist ein Arzneimittel, das von Forschenden zur Anwendung bei dilatativer Kardiomyopathie, die durch eine Mutation des LMNA-Gens verursacht wird, entwickelt wird. Die Forschenden glauben, dass ARRY-371797 fähig sein könnte, ein wichtiges Protein zu hemmen, das heißt, dass die Funktion des Proteins verhindert wird. Dadurch wird die Bildung anderer Proteine gestoppt, die bekanntermaßen die Zellen des Herzens schädigen.

Was war das Ziel der Studie?

Hauptziel der Studie war es zu untersuchen, wie sich die Anwendung von ARRY-371797 auf die Fähigkeit der Teilnehmenden zur Durchführung eines 6-Minuten-Gehtests auswirkte.

Das wollten die Forschenden herausfinden:

Wie wirkte sich die Einnahme von ARRY-371797 auf die beim 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Strecke aus?

Welche gesundheitlichen Probleme hatten die Teilnehmenden während der Studie?

Was geschah während der Studie?

Wie wurde die Studie durchgeführt?

Zunächst wurde jeder Teilnehmende von einem Studienarzt untersucht, um sicherzustellen, dass er an der Studie teilnehmen konnte. Dies wird als „Voruntersuchungsphase“ bezeichnet.

Anschließend wurden die Teilnehmenden auf 2 Gruppen verteilt:

- Die Teilnehmenden der einen Gruppe nahmen zweimal täglich ARRY-371797 400 mg ein.
- Die Teilnehmenden der anderen Gruppe nahmen ein Placebo ein. Ein Placebo enthält kein Medikament, sieht aber genauso aus wie das Studienmedikament.

Die Teilnehmenden wurden den einzelnen Behandlungsgruppen ausschließlich nach dem Zufallsprinzip zugewiesen. Dies wird als „Randomisierung“ der Studie bezeichnet und sorgt für eine bessere Ausgeglichenheit und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen.

Weder die Teilnehmenden noch die Forschenden wussten, wer ARRY-371797 einnahm und wer Placebo. Dies wird als „Verblindung“ der

Studie bezeichnet. Die Studienteilnehmenden wurden den Behandlungsgruppen ausschließlich nach dem Zufallsprinzip zugewiesen.

Die Teilnehmenden mussten zu Beginn der Studie sowie in den Wochen 4, 8, 12 und 24 in die Klinik kommen und anschließend alle 12 Wochen.

Bei den Studienterminen machten die Teilnehmenden einen 6-Minuten-Gehtest, bei dem die Strecke, welche die Teilnehmenden in 6 Minuten zurücklegen konnten, in Metern gemessen wurde. Die Forschenden überprüften auch den Gesundheitszustand der Teilnehmenden während der Studie und befragten sie zu ihrem Befinden.

Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests wurden für die ersten 68 Teilnehmenden ausgewertet, die die Untersuchung in Woche 24 abschlossen (bzw. ihre Studienteilnahme vor Woche 24 beendeten).

In Abbildung 1 ist der Ablauf der Studie dargestellt.

Abbildung 1: Ablauf der Studie



Wo fand die Studie statt?

Der Sponsor führte diese Studie an 31 Standorten in 6 Ländern in Europa, Nordamerika und in den USA durch.



Wann fand die Studie statt?

Sie begann am 17. April 2018 und endete am 13. Oktober 2022.

Wer nahm an der Studie teil?

An der Studie nahmen Patienten mit einer genetisch bedingten DCM aufgrund einer Mutation des *LMNA*-Gens teil. Die Teilnehmenden erfüllten außerdem die Einschluss-/Ausschlusskriterien hinsichtlich Alter, Krankheitsform, Schweregrad, früheren Behandlungen usw.

- Insgesamt nahmen 44 Männer an der Studie teil.
- Insgesamt nahmen 33 Frauen an der Studie teil.
- Alle Teilnehmenden waren zwischen 23 und 72 Jahre alt.

Die Behandlung dauerte 24 Wochen. Von den 77 Teilnehmenden, welche die Studie begonnen hatten, schlossen 51 Teilnehmende die 24-wöchige Behandlung mit dem Studienmedikament ab.

Die 77 Teilnehmenden verließen die Studie aus den folgenden Gründen:

- 61 Teilnehmende verließen die Studie, weil diese vom Sponsor beendet wurde (der häufigste Grund).
- 6 Teilnehmende schieden auf eigenen Wunsch aus der Studie aus.
- 5 Teilnehmende schieden aus nicht benannten Gründen aus.
- 3 Teilnehmende starben (wobei kein Todesfall mit dem Studienmedikament in Zusammenhang gebracht wurde).
- Bei 2 Teilnehmenden war keine Nachbeobachtung mehr möglich (d. h. sie konnten nicht mehr kontaktiert werden).



Wie lange dauerte die Studie?

Die Studienteilnehmenden waren unterschiedlich lange in der Studie. Die gesamte Studie dauerte 4 Jahre und 6 Monate, bis der Sponsor die Studie aufgrund von Vergeblichkeit (Futility) beendete, da in der mit ARRY-371797 behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo kein Nutzen durch die Behandlung zu beobachten war. Die Forschenden gingen davon aus, dass sich dieses Ergebnis auch durch eine Aufnahme weiterer Teilnehmender wahrscheinlich nicht verändern würde.

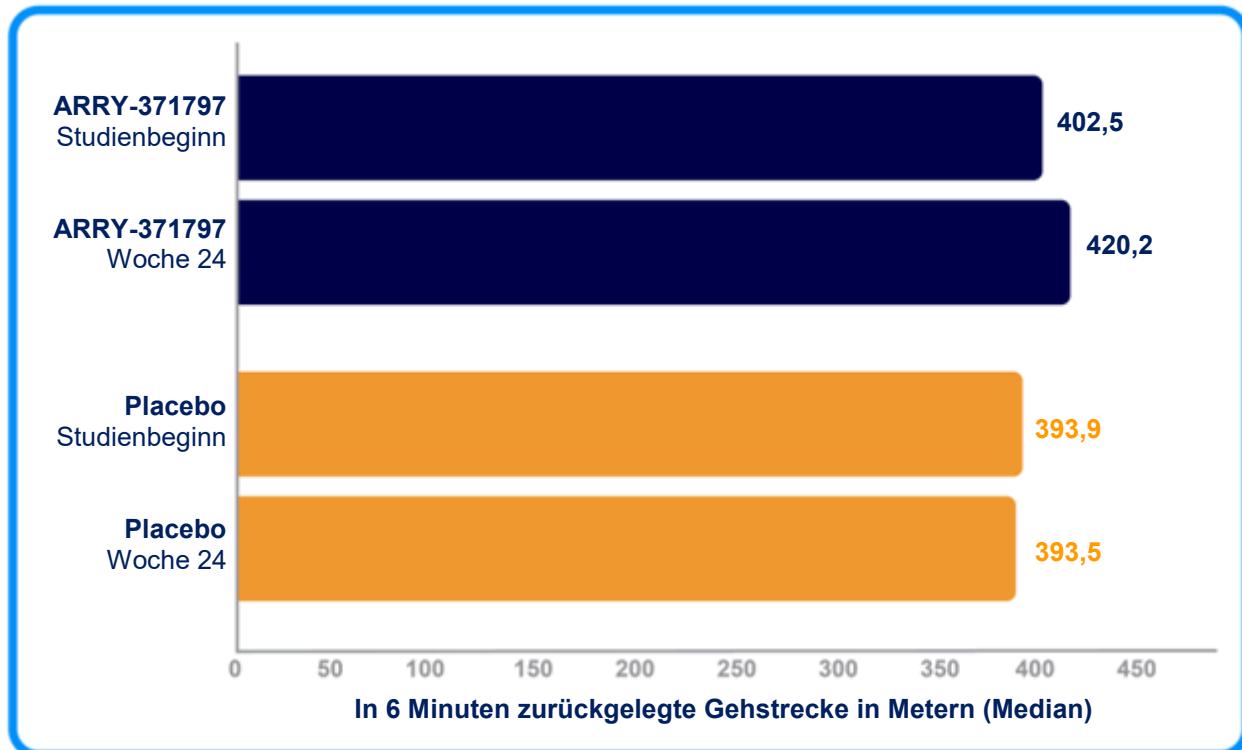
Als die Studie im Oktober 2022 endete, begann der Sponsor mit der Auswertung der gesammelten Informationen. Im Anschluss daran erstellte der Sponsor einen Bericht über die Ergebnisse. Dies ist eine Zusammenfassung des Berichts.

Was waren die Ergebnisse der Studie?

Wie wirkte sich die Einnahme von ARRY-371797 auf die beim 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Strecke aus?

Die Forschenden ermittelten, wie viele Meter die Teilnehmenden in 6 Minuten (6-Minuten-Gehtest) zurücklegen konnten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt. Der Median ist der Wert, der in der Mitte einer Reihe von Werten liegt, wenn diese von klein zu groß sortiert werden.

Abbildung 2: Median der in 6 Minuten zurückgelegten Gehstrecke in Metern



Gab es einen Unterschied in Bezug auf die zurückgelegte Gehstrecke nach einer Behandlung mit ARRY-371797 im Vergleich zu Placebo?

Die Forschenden gingen davon aus, dass die erzielten Ergebnisse eher zufällig zustande kamen und nicht auf einen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen der Einnahme von ARRY-371797 und Placebo hinsichtlich der zurückgelegten Strecke hinwiesen (d. h. für das wirkliche Leben der Teilnehmenden nicht relevant waren).

Das bedeutet nicht, dass alle Studienteilnehmenden diese Ergebnisse hatten. Dies ist lediglich 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. Gesundheitliche Probleme könnten bei Teilnehmenden aus Gründen auftreten sein, die nicht im Zusammenhang mit der Studie standen (z. B. Probleme, die durch eine Grunderkrankung verursacht waren oder zufällig entstanden). Die gesundheitlichen Probleme könnten allerdings auch durch eine Studienbehandlung oder durch ein anderes Medikament, das die Teilnehmenden einnahmen/anwendeten, verursacht worden sein. Manchmal ist die Ursache eines gesundheitlichen Problems unbekannt. Durch den Vergleich gesundheitlicher Probleme in mehreren Behandlungsgruppen in vielen Studien versuchen Ärzte herauszufinden, welche Auswirkungen ein Studienmedikament auf einen Teilnehmenden haben könnte.

Bei insgesamt 69 von 77 Teilnehmenden der Studie (89,6 %) trat mindestens 1 gesundheitliches Problem auf. Kein/e Teilnehmende/r verließ die Studie aufgrund von gesundheitlichen Problemen. Die häufigsten gesundheitlichen Probleme (die von mehr als 10 % der Teilnehmenden angegeben wurden) werden im Folgenden beschrieben.

Im Folgenden finden Sie Erläuterungen zum besseren Verständnis von Tabelle 1 und Tabelle 2.

Erläuterungen zum Verständnis von Tabelle 1 und Tabelle 2.

- In der **1.** Spalte von Tabelle 1 und Tabelle 2 sind die gesundheitlichen Probleme aufgelistet, die während der Studie häufig gemeldet wurden. Alle gesundheitlichen Probleme, die von mehr als 10 % der Teilnehmenden gemeldet wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme, die von mehr als 1 Teilnehmenden gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.
- Die **2.** Spalte zeigt, wie viele der 40 Teilnehmenden, die ARRY-371797 erhielten, das jeweilige gesundheitliche Problem meldeten. Neben dieser Angabe ist der Prozentsatz der 40 Teilnehmenden aufgeführt, die ARRY-371797 einnahmen und das gesundheitliche Problem meldeten.
- Die **3.** Spalte zeigt, wie viele der 37 Teilnehmenden, die Placebo erhielten, das jeweilige gesundheitliche Problem meldeten. Neben dieser Angabe ist der Prozentsatz der 37 Teilnehmenden aufgeführt, die Placebo einnahmen und das gesundheitliche Problem meldeten.
- Aus diesen Erläuterungen ist ersichtlich, dass in Tabelle 1 8 von 40 Teilnehmenden (20,0 %), die das Studienmedikament einnahmen, über eine ventrikuläre Tachykardie (einen sehr schnellen Herzschlag) berichteten. Insgesamt 11 der 37 Teilnehmenden (29,7 %), die Placebo einnahmen, berichteten über eine ventrikuläre Tachykardie.

Tabelle 1. Häufig gemeldete gesundheitliche Probleme bei Studienteilnehmenden

Gesundheitliches Problem	ARRY-371797 (40 Teilnehmende)	Placebo (37 Teilnehmende)
Ventrikuläre Tachykardie (sehr schneller Herzschlag)	8 von 40 Teilnehmenden (20,0 %)	11 von 37 Teilnehmenden (29,7 %)
Vorhofflimmern (unregelmäßiger Herzschlag, unkoordinierte Kontraktionen in den oberen Herzkammern)	7 von 40 Teilnehmenden (17,5 %)	6 von 37 Teilnehmenden (16,2 %)
Durchfall (weicher Stuhlgang)	12 von 40 Teilnehmenden (30,0 %)	4 von 37 Teilnehmenden (10,8 %)
Übelkeit (Gefühl, sich übergeben zu müssen)	7 von 40 Teilnehmenden (17,5 %)	5 von 37 Teilnehmenden (13,5 %)
Positiver COVID (Coronavirus)-Test	11 von 40 Teilnehmenden (27,5 %)	7 von 37 Teilnehmenden (18,9 %)

Tabelle 1. Häufig gemeldete gesundheitliche Probleme bei Studienteilnehmenden

Gesundheitliches Problem	ARRY-371797 (40 Teilnehmende)	Placebo (37 Teilnehmende)
Schwindelgefühl	9 von 40 Teilnehmenden (22,5 %)	4 von 37 Teilnehmenden (10,8 %)
Kopfschmerzen	4 von 40 Teilnehmenden (10,0 %)	6 von 37 Teilnehmenden (16,2 %)
Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	1 von 40 Teilnehmenden (2,5 %)	7 von 37 Teilnehmenden (18,9 %)
Hypotonie (niedriger Blutdruck)	4 von 40 Teilnehmenden (10,0 %)	4 von 37 Teilnehmenden (10,8 %)

Traten bei den Studienteilnehmenden schwerwiegende gesundheitliche Probleme auf?

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

Bei 31 von 77 Teilnehmenden (40,3 %) traten schwerwiegende gesundheitliche Probleme auf. Schwerwiegende gesundheitliche Probleme, die bei mehr als 1 der insgesamt 77 Teilnehmenden gemeldet wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Häufig gemeldete schwerwiegende gesundheitliche Probleme bei Studienteilnehmenden

Gesundheitliches Problem	ARRY-371797 (40 Teilnehmende)	Placebo (37 Teilnehmende)
Ventrikuläre Tachykardie (sehr schneller Herzschlag)	5 von 40 Teilnehmenden (12,5 %)	5 von 37 Teilnehmenden (13,5 %)
Kammerflimmern (unregelmäßiger Herzschlag, unkoordinierte Kontraktionen in den unteren Herzkammern)	2 von 40 Teilnehmenden (5,0 %)	3 von 37 Teilnehmenden (8,1 %)
Vorhofflimmern (unregelmäßiger Herzschlag, unkoordinierte Kontraktionen in den oberen Herzkammern)	1 von 40 Teilnehmenden (2,5 %)	2 von 37 Teilnehmenden (5,4 %)
Vorhofflimmern (schnelle Kontraktion der oberen Herzkammern)	1 von 40 Teilnehmenden (2,5 %)	1 von 37 Teilnehmenden (2,7 %)

Tabelle 2. Häufig gemeldete schwerwiegende gesundheitliche Probleme bei Studienteilnehmenden

Gesundheitliches Problem	ARRY-371797 (40 Teilnehmende)	Placebo (37 Teilnehmende)
Akute Herzinsuffizienz (plötzlicher Abfall der Pumpleistung des Herzens; keine ausreichende Blutversorgung des Körpers)	1 von 40 Teilnehmenden (2,5 %)	2 von 37 Teilnehmenden (5,4 %)
Herzinsuffizienz (das Herz pumpt nicht richtig, versorgt den Körper aber noch mit Blut)	0	3 von 37 Teilnehmenden (8,1 %)
Akute Nierenschädigung (plötzlicher Abfall der Nierenfunktion)	1 von 40 Teilnehmenden (2,5 %)	1 von 37 Teilnehmenden (2,7 %)

Insgesamt trat bei 4 Teilnehmenden in der ARRY-371797-Gruppe ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem auf, das nach Beurteilung der Forschenden mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stand. Diese schwerwiegenden gesundheitlichen Probleme waren Durchfall (weicher Stuhlgang), blutiger Durchfall (Durchfall mit Blut im Stuhl), verminderte Ejektionsfraktion (Verringerung der mit jedem Schlag aus dem Herzen gepumpten Blutmenge) und Urtikaria (juckender Hautausschlag).



Insgesamt starben 6 Teilnehmende während der Studie (3 in der ARRY-371797-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe). Die Forschenden glauben nicht, dass einer der bei den Teilnehmenden gemeldeten Todesfälle mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stand.



Wo erhalte ich weitere Informationen über diese Studie?

Wenn Sie Fragen zu den Ergebnissen der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt oder das Personal an Ihrem Prüfzentrum.

Weitere Einzelheiten zum Prüfplan finden Sie im Internet unter:

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

Verwenden Sie die
Prüfplannummer C4411002.

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

www.clinicaltrials.gov

Verwenden Sie die Studien-
Identifikationsnummer
NCT03439514.

www.clinicaltrialsregister.eu

Verwenden Sie die Studien-
Identifikationsnummer
2017-004310-25.

Bitte beachten Sie, dass Forschende die Ergebnisse vieler Studien untersuchen, um herauszufinden, welche Medikamente wirken und für 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, Patienten und Patientinnen zu
helfen – und Sie haben uns dabei
unterstützt!