

Ergebnisse der klinischen Studie



Auftraggeber der Studie: Eisai Inc.

Untersuchtes Arzneimittel: Lenvatinib, auch als E7080 bezeichnet

Kurztitel der Studie: Eine Studie, um zu erfahren wie Lenvatinib und Pembrolizumab zusammen wirken und deren Sicherheit bei Teilnehmern mit Leberkrebs, der als hepatozelluläres Karzinom bezeichnet wird

Vielen Dank!

Sie haben an dieser klinischen Studie für das Prüfpräparat E7080, auch Lenvatinib genannt, teilgenommen, das zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens Pembrolizumab verabreicht wird. Sie und alle Teilnehmer haben Forschern geholfen, mehr über Lenvatinib zu erfahren, das zusammen mit Pembrolizumab verabreicht wird, und darüber, wie es Menschen mit einer Leberkrebsart namens hepatozelluläres Karzinom helfen kann. Krebs ist ein Begriff für Krankheiten, bei denen sich die Zellen im Körper unkontrolliert teilen und sich auf andere Körperteile ausbreiten.

Eisai, ein japanisches Pharmaunternehmen und der Sponsor dieser Studie, dankt allen Teilnehmern für ihren Beitrag. Eisai engagiert sich für die Verbesserung der Gesundheit durch kontinuierliche Forschung in Bereichen ungedeckten Bedarfs und die Weitergabe der Ergebnisse der Studie, an der Sie teilgenommen haben.

Eisai hat diese Zusammenfassung mit einer medizinisch und regulatorisch leitenden Organisation namens Certara Synchrogenix erstellt.

Wenn Sie an der Studie teilgenommen haben und Fragen zu den Ergebnissen haben, sprechen Sie bitte mit dem Arzt oder dem Personal in Ihrem Prüfzentrum.

Was hat sich seit Beginn der Studie ereignet?

Die Studie begann im Februar 2017.

Die Studie umfasste 163 Teilnehmer aus 24 Prüfzentren in Frankreich, Italien, Japan, Russland, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten. Von 163 Teilnehmern erhielten 104 mindestens 1 Dosis der Studienbehandlung.

Der Sponsor der Studie überprüfte die bis November 2022 erfassten Daten und erstellte einen Bericht über die Ergebnisse. Dies ist eine Zusammenfassung dieses Berichts.

Wozu war diese Forschung nötig?

Forscher suchten nach einer anderen Methode zur Behandlung von Menschen mit Leberkrebs. Die Standardbehandlungen für Menschen mit Leberkrebs umfassen chirurgische Eingriffe und andere Therapien, die helfen, die Größe der Tumoren zu verringern. Diese Behandlungen helfen jedoch möglicherweise nicht allen Menschen mit Leberkrebs, insbesondere in späteren Stadien ihrer Krebserkrankung. Die Forscher wollten daher neue Behandlungen erforschen, die einigen dieser Personen helfen könnten.

Lenvatinib das weitere Wachstum von Tumoren, indem es Signale blockiert, die Krebszellen zum Wachsen anregen. Es verhindert auch, dass Krebszellen neue Blutgefäße bilden, die sie zum weiteren Wachsen brauchen. Pembrolizumab trägt dazu bei, die Tumorgöße zu verringern, indem es dem Immunsystem hilft, Krebszellen zu erkennen und anzugreifen.

Die Forscher in dieser Studie wollten herausfinden, ob Lenvatinib und Pembrolizumab wirken, wenn sie gemeinsam an Teilnehmer mit Leberkrebs verabreicht werden. Sie wollten auch herausfinden, ob die Teilnehmer während der Studie medizinische Probleme erlitten.

Die wichtigsten Fragen, die die Forscher mit dieser Studie beantworten wollten, waren:

- Wie wirksam verringerte Lenvatinib die Tumorgöße von Teilnehmern mit Leberkrebs, wenn es zusammen mit Pembrolizumab verabreicht wurde?
- Wie lange dauerte das Ansprechen der Teilnehmer mit Leberkrebs, die auf die Studienbehandlung ansprachen?
- Welche unerwünschten Ereignisse traten bei Teilnehmern auf, die Lenvatinib und Pembrolizumab erhielten? Ein unerwünschtes Ereignis ist ein medizinisches Problem, das durch das Prüfpräparat verursacht werden kann oder auch nicht.

Es ist wichtig zu wissen, dass diese Studie so konzipiert wurde, dass sie Aufschluss über die oben aufgeführten Fragen geben würde. Es gab weitere Fragen, die die Forscher beantwortet haben wollten, um mehr darüber zu erfahren, wie Lenvatinib und Pembrolizumab zusammenwirken. Aber das waren nicht die Hauptfragen, die die Studie beantworten sollte.

Welche Art von Studie war das?

Um diese Fragen zu beantworten, baten Forscher um die Hilfe von Männern und Frauen im Alter von mindestens 18 Jahren. Die Teilnehmer der Studie waren 47 bis 86 Jahre alt. Von diesen Teilnehmern waren 81 % männlich und 19 % weiblich.

Die Studie bestand aus 2 Teilen:

- **Teil 1:** Die Forscher wollten mehr über die Sicherheit von 2 verschiedenen Dosen Lenvatinib erfahren, wenn es zusammen mit Pembrolizumab eingenommen wird.
- **Teil 2:** Die Forscher wollten herausfinden, wie Lenvatinib und Pembrolizumab zusammenwirken, um die Tumorgroße bei Teilnehmern mit Leberkrebs zu verringern. Sie wollten auch erfahren, wie lange die Teilnehmer weiterhin auf die Studienbehandlung ansprachen.

Alle Teilnehmer an dieser Studie hatten Leberkrebs, der nicht operativ entfernt werden konnte.

Personen konnten nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie Leberkrebs hatten, der 50 % oder mehr der Leber betraf; Leberkrebs hatten, der den Gallengang (die Galle transportierende Röhre) betraf, und zuvor Lenvatinib erhalten hatten.

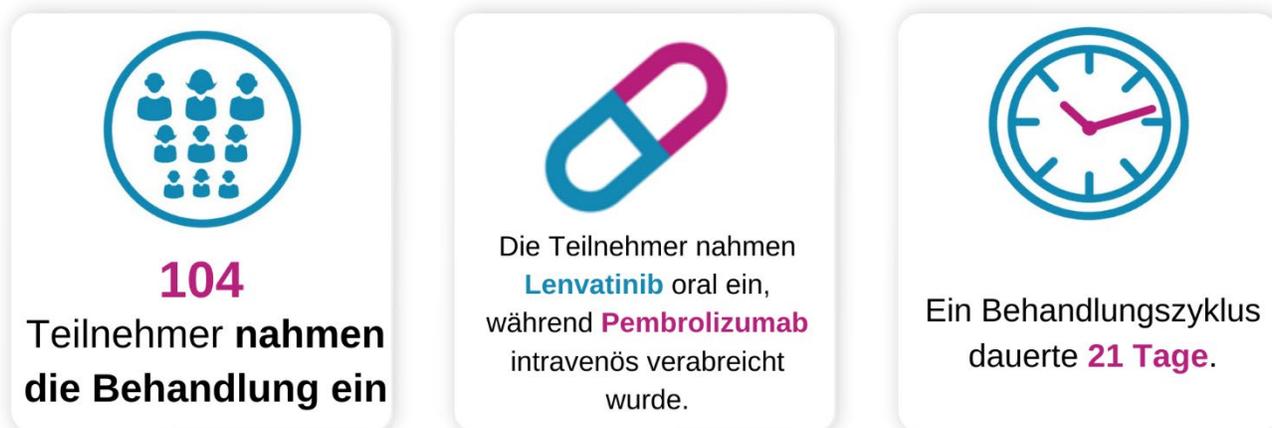
Diese Studie war unverblindet. Das bedeutet, dass Teilnehmer, Prüfärzte und Studienpersonal sowie der Sponsor wussten, welche Studienbehandlung die Teilnehmer erhielten.

Die Studienbehandlung wurde in 21-tägigen Zeiträumen verabreicht, die als Behandlungszyklen bezeichnet wurden. Die Menge an Lenvatinib und Pembrolizumab wurde in Milligramm (mg) und auf der Grundlage des Körpergewichts des Teilnehmers gemessen. Teilnehmer mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg erhielten eine Anfangsdosis von 8 mg Lenvatinib pro Tag. Teilnehmer mit einem Körpergewicht von 60 kg oder mehr erhielten eine Anfangsdosis von 12 mg Lenvatinib pro Tag. Alle Teilnehmer erhielten alle 3 Wochen eine 200-mg-Dosis Pembrolizumab.

Lenvatinib-Kapseln wurden oral eingenommen. Pembrolizumab wurde über eine Nadel in die Vene verabreicht, auch intravenös oder i.v. genannt.

- **Teil 1:** Jeder Teilnehmer erhielt die erste Dosis Lenvatinib und Pembrolizumab für 1 Behandlungszyklus (21 Tage). Teilnehmer, die den ersten Zyklus abgeschlossen hatten, durften zu Teil 2 übergehen.
- **Teil 2:** Die Teilnehmer nahmen weiterhin die gleichen Dosen Lenvatinib und Pembrolizumab ein, bis eines der folgenden Ereignisse eintrat:
 - Ihre Krebserkrankung verschlechterte sich
 - Bei ihnen traten Toxizitäten auf, aufgrund derer sie aus der Studie ausscheiden mussten
Sie entschieden sich, aus der Studie auszuschneiden oder ihre Einwilligung zurückzuziehen
 - Der Sponsor entschied, die Studie zu beenden

Die nachfolgende Abbildung zeigt, wie die Behandlung in Ihrer Studie verabreicht wurde.



Was trat während der Studie ein?

Vor Beginn der Studie führten die Prüfärzte eine vollständige Untersuchung durch, um sicherzustellen, dass jeder Teilnehmer an der Studie teilnehmen konnte.

Die Prüfärzte oder das Studienpersonal taten außerdem Folgendes:

- Durchführung einer körperlichen Untersuchung und Überprüfung, welche Medikamente jeder Teilnehmer eingenommen hatte, bevor er in die Studie aufgenommen wurde
- Überprüfung der Herzgesundheit jedes Teilnehmers
- Entnahme von Blut- und Urinproben für Analysen
- Aufnahme des Gehirns, der Knochen und des Körpers jedes Teilnehmers zur Bewertung seiner Tumore

Während der Behandlung in Teil 1 und 2 taten die Prüfärzte oder das Studienpersonal Folgendes:

- Bei Bedarf wurden Scans des Körpers, des Gehirns, der Knochen jedes Teilnehmers durchgeführt, um die Tumoren zu beurteilen
- Blut- und Urinproben für Analysen wurden entnommen
- Es wurde überprüft, welche anderen Medikamente jeder Teilnehmer eingenommen hatte
- Es wurde überprüft, welche unerwünschten Ereignisse bei jedem Teilnehmer aufgetreten sind

Innerhalb von 30 Tagen nach ihrer letzten Dosis kehrten alle Teilnehmer ins Prüfzentrum zurück.

Folgendes wurde an den Teilnehmern durchgeführt:

- Eine körperliche Untersuchung
- Ihre Herzgesundheit wurde überprüft
- Abgabe von Blut- und Urinproben für Analysen
- Sie wurden zu Nebenwirkungen und Medikamenten befragt, die sie eingenommen haben

Die Prüfärzte oder Personal untersuchten den Gesundheitszustand der Teilnehmer weiterhin alle 12 Wochen bis zu zwei Jahre nach dem Eintritt des letzten Teilnehmers in Teil 2 der Studie oder bis die Teilnehmer ihre Einwilligung zurückzogen.

Die nachfolgende Abbildung zeigt, wie die Studie durchgeführt wurde.

Wie ist diese Studie abgelaufen?

Vor Beginn der Studie

Um sicherzustellen, dass jeder Teilnehmer an der Studie teilnehmen konnte, mussten die Prüfärzte oder das Studienpersonal:

- Bestätigen, dass alle Teilnehmer Leberkrebs hatten
- Die Herzgesundheit jedes Teilnehmers überprüfen
- Blut- und Urinproben entnehmen
- Bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Tumors jedes Teilnehmers durchführen

Während des Behandlungszeitraums

Alle Teilnehmer, die an der Studie teilnehmen konnten, nahmen eine zugewiesene Dosis der Studienbehandlung ein.

Die Prüfärzte oder das Studienpersonal:

- Setzen die Überprüfung des Gesundheitszustands des Teilnehmers fort
- Fragten, ob die Teilnehmer medizinische Probleme hatten und welche Medikamente die Teilnehmer einnahmen

Nach der letzten Dosis

Alle Teilnehmer kehrten innerhalb von **30 Tagen** nach Einnahme ihrer letzten Dosis der Studienbehandlung ins Prüfzentrum zurück.

Die Prüfärzte oder das Studienpersonal führten letzte Kontrolluntersuchungen durch, sammelten Blut- und Urinproben und überprüften weiterhin alle 12 Wochen den Gesundheitszustand der Teilnehmer.

Was waren die Ergebnisse der Studie?

Dies ist eine Zusammenfassung der Hauptergebnisse. Die Ergebnisse jeder einzelnen Person können unterschiedlich sein und sind nicht in dieser Zusammenfassung enthalten. Doch die Ergebnisse jeder Person sind Teil der Zusammenfassung der Ergebnisse. Eine vollständige Liste der Fragen, die die Forscher beantworten wollten, finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind. Wenn ein vollständiger Bericht über die Studienergebnisse verfügbar ist, finden Sie ihn auch auf diesen Websites.

Forscher untersuchen die Ergebnisse vieler Studien, um zu entscheiden, welche Behandlungsoptionen am besten wirken und gut vertragen werden. Andere Studien können neue Informationen oder andere Ergebnisse liefern. Sprechen Sie immer mit einem Arzt, bevor Sie Behandlungsentscheidungen treffen.

Die Ergebnisse in diesem Abschnitt stammen von 100 Teilnehmern, die zum ersten Mal eine Leberkrebsbehandlung erhalten haben.

Wie wirksam war Lenvatinib bei der Verringerung der Tumorgröße von Teilnehmern mit Leberkrebs, wenn es zusammen mit Pembrolizumab verabreicht wurde?

Um diese Frage zu beantworten, zogen die Forscher die Ergebnisse der bildgebenden

Verfahren von Teilnehmern mit Leberkrebs zurate. Die Forscher untersuchten dann den Tumor jedes Teilnehmers, um festzustellen, ob er sich in der Größe verringerte oder nach Erhalt der Studienbehandlung vollständig verschwand.

Die Forscher verwendeten auch folgende Leitlinien, um zu beurteilen, ob der Tumor des Teilnehmers sich in der Größe verringerte oder nicht:

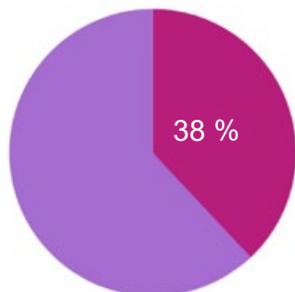
- Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren (auch RECIST 1.1 genannt)
- Modifizierte RECIST für Leberkrebs (auch mRECIST genannt)

Insgesamt stellten die Forscher Folgendes fest:

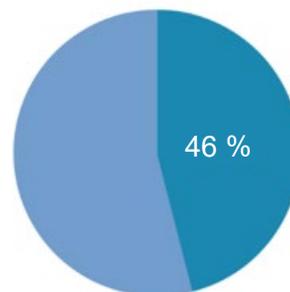
- 38 von 100 Teilnehmern (38 %) mit Leberkrebs zeigten eine Abnahme der Tumorgröße nach RECIST 1.1
- 46 von 100 Teilnehmern (46 %) mit Leberkrebs zeigten eine Abnahme der Tumorgröße nach mRECIST

Die nachstehende Tabelle zeigt den Anteil der Teilnehmer, die eine Abnahme der Tumorgröße aufwiesen.

Teilnehmer, bei denen nach Erhalt der Studienbehandlung die Tumorgröße abgenommen hatte



38 % der Teilnehmer mit Leberkrebs zeigten eine Abnahme der Tumorgröße nach **RECIST 1.1**



46 % der Teilnehmer mit Leberkrebs zeigten eine Abnahme der Tumorgröße nach **von mRECIST**

Wie lange hielt das Ansprechen der Teilnehmer mit Leberkrebs an, die auf die Studienbehandlung ansprachen?

Um diese Frage zu beantworten, betrachteten die Forscher die Ergebnisse von Teilnehmern mit Leberkrebs, die auf die Studienbehandlung angesprochen hatten.

Bei den Teilnehmern, deren Tumore sich verkleinert hatten, lag die mittlere Zeitspanne, in der ihre Tumore weiterhin auf die Studienbehandlung ansprachen, bei 17 Monaten gemäß mRECIST. Das bedeutet, dass die Hälfte der Tumoren, die auf die Behandlung in der Studie ansprachen, mehr als 17 Monate lang ansprachen, während die andere Hälfte weniger als 17 Monate lang ansprach.

Der mittlere Zeitpunkt der Tumoren der Teilnehmer, die weiterhin auf die Studienbehandlung nach RECIST 1.1 ansprachen, konnte aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmern, deren Tumor sich verschlechterte, nicht berechnet werden.

Welche medizinischen Probleme traten bei Teilnehmern auf?

Medizinische Probleme, die in klinischen Studien auftreten, werden als „unerwünschte Ereignisse“ bezeichnet. Ein unerwünschtes Ereignis wird als „schwerwiegend“ bezeichnet, wenn es lebensbedrohlich ist, dauerhafte Probleme verursacht oder der Teilnehmer in ein Krankenhaus eingewiesen werden muss.

Dieser Abschnitt ist eine Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse, die während dieser Studie aufgetreten sind. Diese medizinischen Probleme können durch das Prüfpräparat verursacht werden oder auch nicht. Die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführten Websites können weitere Informationen über die in dieser Studie aufgetretenen medizinischen Probleme enthalten. Umfangreiche Untersuchungen sind erforderlich, um herauszufinden, ob ein Prüfpräparat ein medizinisches Problem verursacht.

Die Ergebnisse in diesem Abschnitt stammen von 100 Teilnehmern, die zum ersten Mal eine Leberkrebsbehandlung erhalten haben.

Wie viele Teilnehmer hatten unerwünschte Ereignisse?

In dieser Studie traten bei 99 Teilnehmern (99 %) unerwünschte Ereignisse auf.

Die nachstehende Tabelle zeigt, bei wie vielen Teilnehmern in dieser Studie unerwünschte Ereignisse auftraten.

Unerwünschte Ereignisse während der Studie

	Von 100 Studienteilnehmern
Wie viele Teilnehmer hatten unerwünschte Ereignisse?	99 (99 %)
Bei wie vielen Teilnehmern traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf?	74 (74 %)
Wie viele Teilnehmer brachen die Behandlung mit Lenvatinib oder Pembrolizumab aufgrund unerwünschter Ereignisse ab?	47 (47 %)

Was waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

In dieser Studie traten bei 74 Teilnehmern (74 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Von diesen 74 Teilnehmern traten bei 43 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, von denen die Prüfarzte dachten, dass sie durch die Studienbehandlung verursacht wurden. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren:

- Erhöhter Bilirubinspiegel (Abbauprodukt der roten Blutkörperchen)
- Hirnschäden durch Leberprobleme
- Fieber

Die nachstehende Tabelle zeigt die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 2 Teilnehmern der Studie auftraten. Es gab andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aber diese traten bei weniger Teilnehmern auf. Diese anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind im vollständigen Bericht aufgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie

	Von 100 Studienteilnehmern
Erhöhter Bilirubinspiegel	9 (9 %)
Hirnschäden durch Leberprobleme	6 (6 %)
Fieber	5 (5 %)
Bauchschmerzen	4 (4 %)
Infektion der Lunge	4 (4 %)
Herzerkrankung, die durch eine blockierte Blutversorgung verursacht wird	3 (3 %)
Herzinfarkt	3 (3 %)
Vernarbung der Leber	3 (3 %)
Infektion der Körperteile, die Urin sammeln und ausscheiden	3 (3 %)
Stürze	3 (3 %)
Erhöhter AST ^a -Spiegel	3 (3 %)

Abkürzungen: AST = Aspartat-Aminotransferase

^a AST ist ein Enzym in der Leber, das Ärzte verwenden, um die Gesundheit der Leber zu überprüfen. Ein Anstieg der AST-Spiegel könnte bedeuten, dass es ein Problem mit der Leberfunktion gibt.

18 Teilnehmer (18 %) starben aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses während der Studie. Von den 18 verstorbenen Teilnehmern traten bei 3 von ihnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienbehandlung auf.

Was waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse?

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in dieser Studie waren:

- Durchfall
- Bluthochdruck
- Verminderter Appetit

Die nachstehende Tabelle zeigt die unerwünschten Ereignisse, die bei 25 % der Studienteilnehmer oder mehr auftraten. Es gab andere unerwünschte Ereignisse; doch diese traten bei weniger Teilnehmern auf.

Häufigste unerwünschte Ereignisse in der Studie

	Von 100 Studienteilnehmern
Durchfall	60 (60 %)
Bluthochdruck	47 (47 %)
Verminderter Appetit	39 (39 %)
Müdigkeit	38 (38 %)
Gewichtsverlust	35 (35 %)
Schilddrüsenunterfunktion	33 (33 %)
Erhöhter AST^a-Spiegel	32 (32 %)
Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen	30 (30 %)
Überschüssiges Protein im Urin	30 (30 %)
Schwäche	27 (27 %)

Abkürzungen: AST = Aspartat-Aminotransferase

^a AST ist ein Enzym in der Leber, das Ärzte verwenden, um die Gesundheit der Leber zu überprüfen. Ein Anstieg der AST-Werte könnte bedeuten, dass es ein Problem mit der Leberfunktion gibt.

Bei wie vielen Teilnehmern traten unerwünschte Ereignisse auf, von denen die Prüfarzte dachten, dass sie durch die Studienbehandlung verursacht wurden?

In dieser Studie traten bei 96 Teilnehmern (96 %) unerwünschte Ereignisse auf, die nach Ansicht der Prüfarzte durch die Studienbehandlung verursacht wurden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, von denen die Prüfarzte dachten, dass sie durch die Studienbehandlung verursacht wurden, waren die folgenden:

- Durchfall
- Bluthochdruck
- Müdigkeit

Wie hat diese Studie Patienten und Forschern geholfen?

In dieser Studie haben Forscher mehr darüber erfahren, wie Lenvatinib bei gleichzeitiger Verabreichung von Pembrolizumab Menschen mit Leberkrebs helfen könnte.

Forscher untersuchen die Ergebnisse vieler Studien, um zu entscheiden, welche Behandlungsoptionen am besten wirken und gut vertragen werden. Diese Zusammenfassung zeigt nur die Hauptergebnisse dieser einen Studie. Andere Studien können neue Informationen oder andere Ergebnisse liefern.

Weitere klinische Studien mit Lenvatinib laufen.

Wo kann ich mehr über die Studie erfahren?

Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auf den unten aufgeführten Websites. Wenn ein vollständiger Bericht über die Studienergebnisse vorliegt, finden Sie diesen auch hier:

- <https://www.clinicaltrials.gov> - Wenn Sie sich auf der Website befinden, geben Sie **NCT03006926** in das Suchfeld ein und klicken Sie auf "**Suchen**".

Vollständiger Studientitel: Eine offene Phase-Ib-Studie zu Lenvatinib plus Pembrolizumab bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Prüfplannummer: E7080-J081-116

Eisai, der Sponsor dieser Studie, hat seinen Hauptsitz in Tokio, Japan, und seinen regionalen Hauptsitz in Nutley, New Jersey, USA sowie in Hatfield, Hertfordshire, Großbritannien. Die Telefonnummer für allgemeine Informationen lautet 44-845-676-1400 (GB) und 1-888-274-2378 (USA).

Vielen Dank

Eisai möchte Ihnen für Ihre Zeit und Ihr Interesse an der Teilnahme an dieser klinischen Studie danken. Ihre Teilnahme hat einen wertvollen Beitrag zur Forschung und Verbesserung der



Gesundheitsversorgung geleistet.

Eisai Co., Ltd. ist ein globales, auf Forschung und Entwicklung basierendes Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Japan. Wir definieren unsere Unternehmensmission als "Unsere ersten Gedanken gelten Patienten und ihren Familien, und wie wir den Nutzen des Gesundheitswesens steigern können", die wir als unsere Philosophie der Gesundheitsfürsorge (HC) bezeichnen. Mit über 10.000 Mitarbeitern, die in unserem globalen Netzwerk von F&E-Einrichtungen, Produktionsstätten und Marketing-Tochtergesellschaften arbeiten, sind wir bestrebt, unsere HCC-Philosophie umzusetzen, indem wir innovative Produkte in mehreren therapeutischen Bereichen mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf anbieten,

einschließlich Onkologie und Neurologie. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.eisai.com>.



Certara Synchronix ist eine weltweit führende medizinische und regulatorische Organisation und nicht an der Rekrutierung von Teilnehmern oder an der Durchführung klinischer Studien beteiligt.

Certara Synchronix Headquarters 100 Overlook Center, Suite 101, Princeton, NJ 08540, USA

<https://www.certara.com> • 1-415-237-8272