

# Risultati dello studio clinico



<b>Sponsor della ricerca:</b>	Eisai, Inc.
<b>Farmaco studiato:</b>	Lenvatinib, chiamato anche E7080
<b>Titolo breve dello studio:</b>	Uno studio per scoprire in che modo lenvatinib e pembrolizumab agiscono insieme e la loro sicurezza in partecipanti con un tumore al fegato chiamato carcinoma epatocellulare

## Grazie!

Lei ha partecipato a questo studio clinico per il farmaco in studio chiamato E7080, chiamato anche lenvatinib, somministrato insieme a un altro farmaco chiamato pembrolizumab. Lei e tutti i partecipanti avete aiutato i ricercatori a saperne di più su lenvatinib, somministrato insieme a pembrolizumab, e su come potrebbe aiutare le persone con un tipo di tumore al fegato chiamato carcinoma epatocellulare. Tumore è un termine per indicare malattie in cui le cellule dell'organismo si dividono in modo incontrollato e si diffondono ad altre parti del corpo.

Eisai, un'azienda farmaceutica giapponese nonché sponsor di questo studio, ringrazia tutti i partecipanti per il loro contributo. Eisai si impegna a migliorare la salute attraverso la ricerca continua in aree in cui si riscontrano esigenze insoddisfatte e a condividere con Lei i risultati dello studio a cui ha partecipato.

Eisai ha preparato questo riepilogo con un'organizzazione di scrittura medica e normativa chiamata Certara Synchrogenix.

Se ha partecipato allo studio e ha domande sui risultati, si rivolga al medico o al personale presso il centro dello studio.

## Che cosa è accaduto da quando è iniziato lo studio?

Lo studio è iniziato a febbraio 2017.

Lo studio ha arruolato 163 partecipanti provenienti da 24 centri di studio dislocati in Francia, Italia, Giappone, Federazione Russa, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti. Su 163 partecipanti, 104 hanno ricevuto almeno 1 dose di trattamento dello studio.

Lo sponsor dello studio ha esaminato i dati raccolti fino a novembre 2022 e ha stilato una relazione dei risultati. Questo è un riepilogo di quella relazione.

## Perché è stato necessario condurre la ricerca?

Gli studiosi cercavano un modo diverso per trattare i soggetti con tumore al fegato. I trattamenti standard per questa categoria di persone prevedono l'intervento chirurgico e altri trattamenti che aiutano a ridurre le dimensioni dei tumori. Tuttavia, questi trattamenti potrebbero non aiutare tutti i soggetti con tumore al fegato, specialmente negli stadi più avanzati del tumore. I ricercatori desideravano quindi scoprire nuovi trattamenti che potessero aiutare alcune di queste persone.

Lenvatinib impedisce la crescita dei tumori bloccando i segnali che indicano alle cellule tumorali di proliferare. Impedisce inoltre alle cellule tumorali di formare nuovi vasi sanguigni di cui hanno bisogno per continuare a crescere. Pembrolizumab contribuisce a ridurre le dimensioni dei tumori aiutando il sistema immunitario a individuare e colpire le cellule tumorali.

I ricercatori di questo studio desideravano scoprire se lenvatinib e pembrolizumab funzionassero quando somministrati insieme, nei partecipanti con tumore al fegato. Volevano anche verificare se i partecipanti avessero sperimentato problemi di salute durante lo studio.

I quesiti principali a cui i ricercatori volevano trovare risposta in questo studio erano:

- Quanto è stato efficace lenvatinib, quando somministrato insieme a pembrolizumab, nel ridurre le dimensioni dei tumori dei partecipanti con tumore al fegato?
- Nei partecipanti con tumore al fegato che hanno risposto al trattamento dello studio quanto è durata la risposta?
- Quali eventi avversi hanno manifestato i partecipanti trattati con lenvatinib e pembrolizumab? Un evento avverso è un problema di salute che può o meno essere causato dal farmaco in studio.

È importante sapere che questo studio è stato concepito per ottenere risposte accurate ai quesiti sopra elencati. Vi erano anche altri quesiti a cui i ricercatori volevano rispondere per saperne di più sull'azione sinergica di lenvatinib e pembrolizumab, ma non erano i quesiti principali per cui lo studio è stato concepito.

## Che tipo di studio è stato?

Per rispondere a queste domande, i ricercatori hanno chiesto l'aiuto di uomini e donne di almeno 18 anni di età. I partecipanti allo studio avevano un'età compresa tra 47 e 86 anni. Di questi partecipanti, l'81% era di sesso maschile e il 19% era di sesso femminile.

Lo studio si articolava in 2 parti:

- **Parte 1:** I ricercatori volevano approfondire la sicurezza di 2 diverse dosi di lenvatinib quando assunto con pembrolizumab.
- **Parte 2:** I ricercatori desideravano scoprire l'azione sinergica di lenvatinib e pembrolizumab nel ridurre le dimensioni dei tumori di partecipanti con tumore al fegato e per quanto tempo i partecipanti continuavano a rispondere al trattamento dello studio.

Tutti i partecipanti a questo studio presentavano un tumore al fegato che non poteva essere rimosso chirurgicamente.

Non era possibile partecipare allo studio se si era affetti da un tumore al fegato con interessamento del fegato pari o superiore al 50% o un tumore al fegato con interessamento del dotto biliare (il condotto che trasporta la bile) e se in precedenza si era già stati sottoposti a un trattamento con lenvatinib.

**Lo studio era in modalità "in aperto".** Ciò significa che i partecipanti, i medici e il personale dello studio e lo sponsor sapevano quale trattamento dello studio ricevevano i partecipanti.

Il trattamento dello studio è stato somministrato in periodi di 21 giorni chiamati cicli di trattamento. La quantità di lenvatinib e pembrolizumab somministrata è stata misurata in milligrammi (mg) e in base al peso corporeo del partecipante. I partecipanti con un peso corporeo inferiore a 60 kg hanno ricevuto una dose iniziale di lenvatinib pari a 8 mg al giorno. I partecipanti con un peso corporeo pari o superiore a 60 kg hanno ricevuto una dose iniziale di lenvatinib pari a 12 mg al giorno. Tutti i partecipanti hanno ricevuto una dose da 200 mg di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Le capsule di lenvatinib sono state assunte per bocca. Pembrolizumab è stato somministrato attraverso un ago in vena, ovvero per via endovenosa o EV.

- **Parte 1:** Ogni partecipante ha ricevuto la prima dose di lenvatinib e pembrolizumab per 1 ciclo di trattamento (21 giorni). Ai partecipanti che hanno completato il primo ciclo è stato consentito di passare alla Parte 2.
- **Parte 2:** I partecipanti hanno continuato ad assumere la stessa dose di lenvatinib e pembrolizumab fino al verificarsi di uno qualsiasi dei seguenti eventi:
  - Il loro tumore è peggiorato
  - Hanno avuto tossicità che li hanno costretti ad abbandonare lo studio
  - Hanno scelto di abbandonare lo studio o hanno ritirato il proprio consenso
  - Lo sponsor ha scelto di terminare lo studio

La figura seguente mostra come è stato somministrato il trattamento nel Suo studio.



## Cosa è successo durante lo studio?

**Prima dell'inizio dello studio**, i medici dello studio hanno eseguito un controllo completo per assicurarsi che ogni partecipante fosse idoneo a partecipare allo studio.

I medici o il personale dello studio hanno poi fatto quanto segue:

- hanno eseguito un esame obiettivo e hanno controllato quali farmaci stava assumendo ogni partecipante prima di aderire allo studio
- hanno esaminato lo stato di salute cardiaca di ogni partecipante
- hanno prelevato dei campioni di sangue e urine da analizzare
- hanno effettuato scansioni del cervello, delle ossa e del corpo su ogni partecipante per la valutazione dei loro tumori

**Durante il trattamento nelle Parti 1 e 2**, i medici o il personale dello studio hanno fatto quanto segue:

- hanno effettuato scansioni del corpo, del cervello, delle ossa e del corpo su ogni partecipante per la valutazione dei loro tumori
- hanno prelevato dei campioni di sangue e urine da analizzare
- hanno verificato quali altri farmaci assumeva ogni partecipante
- hanno esaminato quali eventi avversi manifestava ogni partecipante

**Entro 30 giorni dall'ultima dose**, tutti i partecipanti sono tornati al centro dello studio.

I partecipanti erano già stati sottoposti a:

- Esame obiettivo
- Controllo della salute cardiaca
- Prelievo di campioni di sangue e urine da analizzare
- Domande sulle reazioni avverse e sui farmaci da loro assunti in quel momento

I medici o il personale dello studio hanno continuato a controllare lo stato di salute dei partecipanti ogni 12 settimane fino a 2 anni dopo che l'ultimo partecipante ha aderito alla Parte 2 dello studio o fino a quando i partecipanti non hanno ritirato il proprio consenso. La figura seguente mostra come è stato condotto lo studio.

## Come è stato condotto questo studio?

### Prima dell'inizio dello studio

Per assicurarsi che ogni partecipante fosse idoneo a partecipare allo studio, i medici o il personale dello studio:

- hanno confermato che tutti i partecipanti avevano un tumore al fegato
- hanno esaminato lo stato di salute cardiaca di ogni partecipante
- hanno prelevato dei campioni di sangue e urine
- hanno eseguito delle scansioni di diagnostica per immagini per valutare il tumore di ogni partecipante

### Durante il periodo di trattamento

Tutti i partecipanti idonei a partecipare allo studio hanno assunto una dose assegnata del trattamento dello studio.

I medici o il personale dello studio:

- hanno continuato a esaminare lo stato di salute di ogni partecipante
- hanno chiesto ai partecipanti se avessero problemi di salute e quali farmaci stessero assumendo

### Dopo la loro ultima dose

Tutti i partecipanti sono tornati al centro dello studio entro i **30 giorni** successivi alla loro ultima dose di trattamento dello studio.

I medici o il personale dello studio hanno eseguito dei controlli finali e raccolto dei campioni di sangue e urine, per poi continuare a esaminare lo stato di salute di ogni partecipante ogni 12 settimane.

## Quali sono stati i risultati dello studio?

Questo è un riepilogo dei risultati principali. I risultati di ogni soggetto potrebbero essere diversi e non sono riportati in questo riepilogo, ma sono comunque parte del riepilogo dei risultati. Un elenco completo dei quesiti a cui i ricercatori desideravano rispondere è disponibile sui siti Web elencati in calce a questo riepilogo. Se è disponibile una relazione completa dei risultati dello studio, è possibile consultarla anche su questi siti Web.

I ricercatori esaminano i risultati di molti studi per decidere quali opzioni di trattamento possono funzionare meglio ed essere ben tollerate. Altri studi possono fornire nuove informazioni o risultati diversi. È bene sempre consultare un medico prima di prendere qualsiasi decisione sul trattamento.

I risultati in questa sezione sono stati ottenuti da 100 partecipanti sottoposti per la prima volta a trattamento per il tumore al fegato.

## Quanto è stato efficace lenvatinib, quando somministrato insieme a pembrolizumab, nel ridurre le dimensioni dei tumori dei partecipanti con tumore al fegato?

Per rispondere a questa domanda, i ricercatori hanno esaminato i risultati delle scansioni di diagnostica per immagini dei partecipanti con tumore al fegato. I ricercatori hanno quindi esaminato il tumore di ogni partecipante per verificare se fosse diminuito di dimensioni oppure completamente scomparso dopo il trattamento dello studio.

I ricercatori hanno inoltre utilizzato le seguenti linee guida per valutare se il tumore del partecipante fosse diminuito o meno di dimensioni:

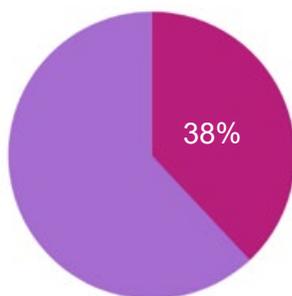
- Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (chiamati anche RECIST 1.1)
- Criteri RECIST modificati per il tumore al fegato (chiamati anche mRECIST)

Nel complesso, i ricercatori hanno riscontrato quanto segue:

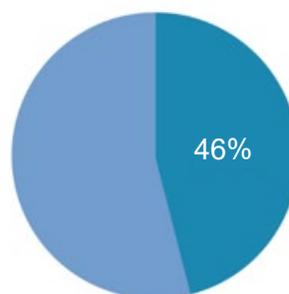
- 38 partecipanti su 100 (38%) con tumore al fegato hanno manifestato una riduzione delle dimensioni del tumore valutata mediante i criteri RECIST 1.1
- 46 partecipanti su 100 (46%) con tumore al fegato hanno manifestato una riduzione delle dimensioni del tumore valutata mediante i criteri mRECIST

La tabella seguente mostra la percentuale di partecipanti che ha manifestato una riduzione delle dimensioni del tumore.

### Partecipanti che hanno manifestato una riduzione delle dimensioni del tumore dopo essersi sottoposti al trattamento dello studio



**Il 38%** dei partecipanti con tumore al fegato ha manifestato una riduzione delle dimensioni del tumore valutata mediante i criteri **RECIST 1.1**



**Il 46%** dei partecipanti con tumore al fegato ha manifestato una riduzione delle dimensioni del tumore valutata mediante i criteri **mRECIST**

## Nei partecipanti con tumore al fegato che hanno risposto al trattamento dello studio quanto è durata la risposta?

Per rispondere a questa domanda, i ricercatori hanno esaminato i risultati dei partecipanti con tumore al fegato che hanno risposto al trattamento dello studio.

Dei partecipanti i cui tumori erano diminuiti di dimensioni, il punto temporale medio in cui i loro tumori continuavano a rispondere al trattamento dello studio si collocava a 17 mesi secondo i criteri mRECIST. Ciò significa che la metà dei tumori che hanno risposto al trattamento dello studio ha risposto per più di 17 mesi, mentre l'altra metà ha risposto per meno di 17 mesi.

Non è stato possibile calcolare il punto temporale medio dei tumori dei partecipanti che hanno continuato a rispondere al trattamento dello studio utilizzando i criteri RECIST 1.1 a causa del numero ridotto di partecipanti il cui tumore è peggiorato.

## Quali problemi di salute hanno avuto i partecipanti?

I problemi di salute che si verificano negli studi clinici sono chiamati "eventi avversi". Un evento avverso è chiamato "serio" quando è potenzialmente letale, causa problemi duraturi o il partecipante deve essere ricoverato in ospedale.

Questa sezione è una sintesi degli eventi avversi che si sono verificati durante questo studio. Questi problemi di salute possono o meno essere causati dal farmaco in studio. I siti Web elencati in calce a questo riepilogo potrebbero riportare maggiori informazioni sui problemi di salute verificatisi in questo studio. Sono necessarie molte ricerche per sapere se un farmaco in studio causa un problema di salute.

I risultati in questa sezione sono stati ottenuti da 100 partecipanti sottoposti per la prima volta a trattamento per il tumore al fegato.

### Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi?

In questo studio, 99 partecipanti (99%) hanno manifestato eventi avversi.

La tabella seguente mostra quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi in questo studio.

#### Eventi avversi nello studio

	Su 100 partecipanti allo studio
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi?	99 (99%)
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi seri?	74 (74%)
Quanti partecipanti hanno interrotto l'assunzione di lenvatinib o pembrolizumab a causa di eventi avversi?	47 (47%)

## Quali sono stati gli eventi avversi seri più comuni?

In questo studio, 74 partecipanti (74%) hanno manifestato eventi avversi seri. Di questi 74 partecipanti, 43 hanno manifestato eventi avversi seri che i medici dello studio ritenevano fossero causati dal trattamento dello studio. Gli eventi avversi seri più comuni sono stati i seguenti:

- Aumento del livello di bilirubina (prodotto di degradazione dei globuli rossi)
- Danno cerebrale causato da problemi epatici
- Febbre

La tabella seguente mostra gli eventi avversi seri che si sono verificati in più di 2 partecipanti allo studio. Si sono verificati altri eventi avversi seri ma in un numero inferiore di partecipanti. Questi altri eventi avversi seri sono elencati nella relazione completa.

### Eventi avversi seri verificatisi nello studio

	Su 100 partecipanti allo studio
<b>Aumento del livello di bilirubina</b>	9 (9%)
<b>Danno cerebrale causato da problemi epatici</b>	6 (6%)
<b>Febbre</b>	5 (5%)
<b>Dolore addominale</b>	4 (4%)
<b>Infezione dei polmoni</b>	4 (4%)
<b>Condizione cardiaca causata da un blocco dell'afflusso di sangue</b>	3 (3%)
<b>Attacco cardiaco</b>	3 (3%)
<b>Cicatrizzazione del fegato</b>	3 (3%)
<b>Infezione delle parti del corpo preposte alla raccolta ed eliminazione dell'urina</b>	3 (3%)
<b>Cadute</b>	3 (3%)
<b>Aumento del livello di AST<sup>a</sup></b>	3 (3%)

Abbreviazioni: AST = aspartato aminotransferasi

<sup>a</sup>L'AST è un enzima presente nel fegato con cui i medici misurano lo stato di salute di tale organo. Un aumento dei livelli di AST potrebbe indicare un problema della funzionalità epatica.

Diciotto partecipanti (18%) sono deceduti a causa di un evento avverso serio verificatosi nello studio. Dei 18 partecipanti deceduti, 3 avevano manifestato eventi avversi seri correlati al trattamento dello studio.

### Quali sono stati gli eventi avversi più comuni?

Gli eventi avversi più comuni in questo studio sono stati i seguenti:

- Diarrea
- Pressione sanguigna elevata
- Calo dell'appetito

La tabella seguente mostra gli eventi avversi seri verificatisi nel 25% dei partecipanti allo studio. Si sono verificati altri eventi avversi ma in un numero inferiore di partecipanti.

#### Eventi avversi più comuni nello studio

	Su 100 partecipanti allo studio
<b>Diarrea</b>	60 (60%)
<b>Pressione sanguigna elevata</b>	47 (47%)
<b>Calo dell'appetito</b>	39 (39%)
<b>Stanchezza</b>	38 (38%)
<b>Calo ponderale</b>	35 (35%)
<b>Tiroide ipoattiva</b>	33 (33%)
<b>Aumento del livello di AST<sup>a</sup></b>	32 (32%)
<b>Bassi livelli di globuli rossi</b>	30 (30%)
<b>Eccesso di proteine nelle urine</b>	30 (30%)
<b>Debolezza</b>	27 (27%)

Abbreviazioni: AST = aspartato aminotransferasi

<sup>a</sup> L'AST è un enzima presente nel fegato con cui i medici misurano lo stato di salute di tale organo. Un aumento dei livelli di ALT potrebbe indicare un problema della funzionalità epatica.

## **Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi che i medici dello studio ritenevano fossero causati dal trattamento dello studio?**

In questo studio, 96 partecipanti (96%) hanno manifestato eventi avversi che i medici dello studio ritenevano fossero causati dal trattamento dello studio. Gli eventi avversi più comuni che i medici dello studio ritenevano fossero causati dal trattamento dello studio sono stati i seguenti:

- Diarrea
- Pressione sanguigna elevata
- Stanchezza

## **In che modo questo studio ha aiutato pazienti e ricercatori?**

In questo studio, i ricercatori hanno portato alla luce maggiori informazioni su come lenvatinib, somministrato insieme a pembrolizumab, potrebbe aver aiutato le persone con tumore al fegato.

I ricercatori esaminano i risultati di molti studi per decidere quali opzioni di trattamento possono funzionare meglio e sono ben tollerate. Questo riepilogo mostra solo i risultati principali di questo studio. Altri studi possono fornire nuove informazioni o risultati diversi.

Sono in corso ulteriori studi clinici con lenvatinib.

## Dove posso ottenere maggiori informazioni sullo studio?

Può trovare maggiori informazioni su questo studio sui siti Web elencati di seguito. Se è disponibile una relazione completa dei risultati dello studio, è possibile consultarla anche qui:

- <https://www.clinicaltrials.gov> - Una volta sul sito web, digitare **NCT03006926** nella casella di ricerca e fare clic su “**Cerca**”.

**Titolo completo dello studio:** Sperimentazione di fase 1b in aperto di lenvatinib più pembrolizumab in soggetti con carcinoma epatocellulare

**Numero di protocollo:** E7080-J081-116

Eisai, lo sponsor di questo studio, ha sede a Tokyo, Giappone, e sede regionale a Nutley, New Jersey, Stati Uniti, e Hatfield, Hertfordshire, Regno Unito. Il numero di telefono per informazioni generali è 44-845-676-1400 (Regno Unito) e 1-888-274-2378 (Stati Uniti).

## Grazie

Eisai desidera ringraziarLa per il tempo e l'interesse da Lei dedicato a partecipare a questo studio clinico. La Sua partecipazione rappresenta un prezioso contributo alla ricerca e al miglioramento delle cure mediche.



Eisai Co., Ltd. è un'azienda farmaceutica internazionale che si occupa di ricerca e sviluppo e ha sede centrale in Giappone. La nostra missione aziendale consiste nel “dare priorità ai pazienti e alle loro famiglie e aumentare i benefici offerti dalle cure mediche”; la chiamiamo la nostra filosofia di “cure mediche per l'uomo” (human health care, hhc). Con oltre 10.000 dipendenti operanti nella nostra rete internazionale di strutture R&S, siti di produzione e filiali di marketing, ci adoperiamo per realizzare la nostra filosofia hhc fornendo prodotti innovativi in diverse aree terapeutiche con elevate esigenze mediche insoddisfatte, tra cui oncologia e neurologia. Per ulteriori informazioni, visitare il sito <https://www.eisai.com>.



Certara Synchronix è un'organizzazione di scrittura medica e normativa a livello mondiale e non è coinvolta nel reclutamento di partecipanti o nella conduzione di studi clinici.

Sede centrale di Certara Synchronix: 100 Overlook Center, Suite 101, Princeton, NJ 08540 Stati Uniti  
<https://www.certara.com> • 1-415-237-8272