NOVARTIS

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Sicherheit von LHC165 allein oder in Kombination mit PDR001 bei Patient*innen mit bestimmten Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium

Nummer des Prüfplans zur klinischen Studie: CLHC165X2101

Vielen Dank!

Wir möchten allen Studienteilnehmenden herzlich dafür danken, dass sie an der klinischen Studie zu den Medikamenten **LHC165** und **PDR001** teilgenommen haben.

Alle Studienteilnehmenden haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse über LHC165 allein bzw. in Kombination mit PDR001 bei Patient*innen mit bestimmten Krebserkrankungen im **fortgeschrittenen Stadium** gewonnen werden konnten. Diese klinische Studie wurde von Novartis als Sponsor in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen.

Studienteilnehmende gehören zu einer großen Gemeinschaft von Patient*innen weltweit. Sie leisten einen wertvollen Beitrag zur medizinischen Forschung und Gesundheitsversorgung.

? **Wenn Sie oder eine Ihnen nahestehende Person an der Studie teilgenommen haben/hat und Sie Fragen zu den Ergebnissen haben, wenden Sie sich bitte an den*die Studienärzt*in oder das Studienpersonal des Studienzentrums.**

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich nur auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu anderen Ergebnissen kommen.

Warum war diese Studie notwendig?

Wissenschaftler*innen sind auf der Suche nach besseren Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene und metastasierte Krebserkrankungen, die rezidiviert oder refraktär sind:

- **Fortgeschritten** bedeutet, dass die Krebserkrankung wahrscheinlich nicht mehr mit einer Behandlung geheilt oder kontrolliert werden kann
- **Metastasiert** bedeutet, dass der Krebs in andere Körperregionen gestreut hat
- **Rezidiviert** bedeutet, dass der Krebs nach einer Behandlung erneut aufgetreten ist
- **Refraktär** bedeutet, dass zugelassene Behandlungen nicht gewirkt haben und den Tumor nicht zum Schrumpfen bringen oder das Tumorwachstum stoppen konnten

LHC165 ist ein Studienmedikament, das bestimmte Zellen im Immunsystem, die Krebszellen angreifen, aktivieren (anschalten) soll. Es wird direkt in den Tumor injiziert.

PDR001 (auch als Spartalizumab bezeichnet) ist ein Studienmedikament, welches das Immunsystem bei der Krebsbekämpfung unterstützen soll, indem es ein bestimmtes Protein blockiert, das zum Tumorwachstum beiträgt.

Ziel der Studie

Das wichtigste Ziel der Studie bestand darin, mehr über die Sicherheit von unterschiedlichen Dosen LHC165 allein bzw. in Kombination mit PDR001 bei Patient*innen mit bestimmten Krebserkrankungen im fortgeschrittenen Stadium zu erfahren.

Die wichtigsten Fragen, die in dieser Studie beantwortet werden sollten, waren:

- Welche war die höchste Dosis LHC165, die den Teilnehmenden allein bzw. in Kombination mit PDR001 sicher verabreicht werden konnte?
- Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Teilnehmenden während der Studie auf?

Wie lange dauerte diese Studie?

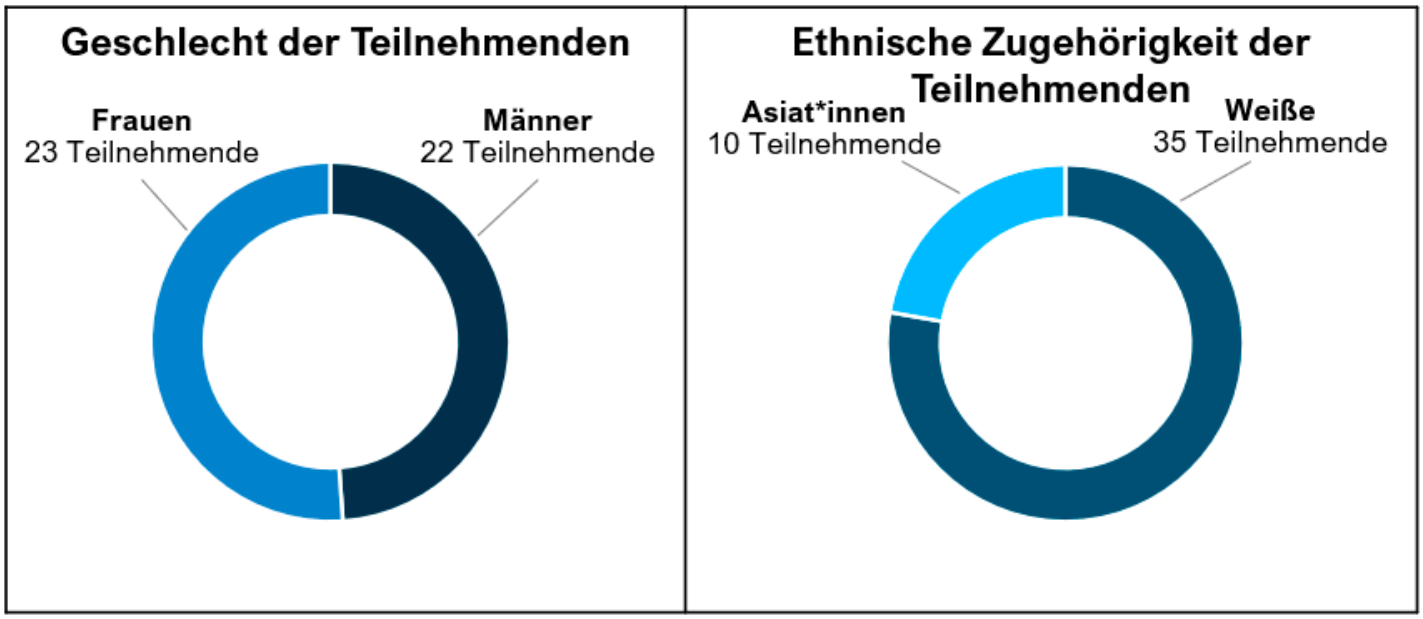
Die Studie war so gestaltet, dass jede*r Teilnehmende bis zu etwa 4 Jahre lang teilnehmen konnte. Die Studie begann im Januar 2018 und endete im Juni 2022.

Der Sponsor beschloss, die Aufnahme vorzeitig zu beenden, da es schwierig war, Teilnehmende für die Studie zu finden. Die Entscheidung zur vorzeitigen Beendigung wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken getroffen. Teilnehmende, die während dieser Studie PDR001 erhielten, hatten die Möglichkeit, an einer anderen Studie (CPDR001X2X01B) teilzunehmen, um die Behandlung mit PDR001 fortzusetzen. Teilnehmende, die LHC165 allein erhielten, hatten nicht die Möglichkeit, an einer anderen Studie teilzunehmen, um die Behandlung fortzusetzen.

Nach Studienende wurden die Informationen zu den Studienbehandlungen gesammelt und ein Bericht der Studienergebnisse erstellt. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf diesem Bericht.

Wer nahm an dieser Studie teil?

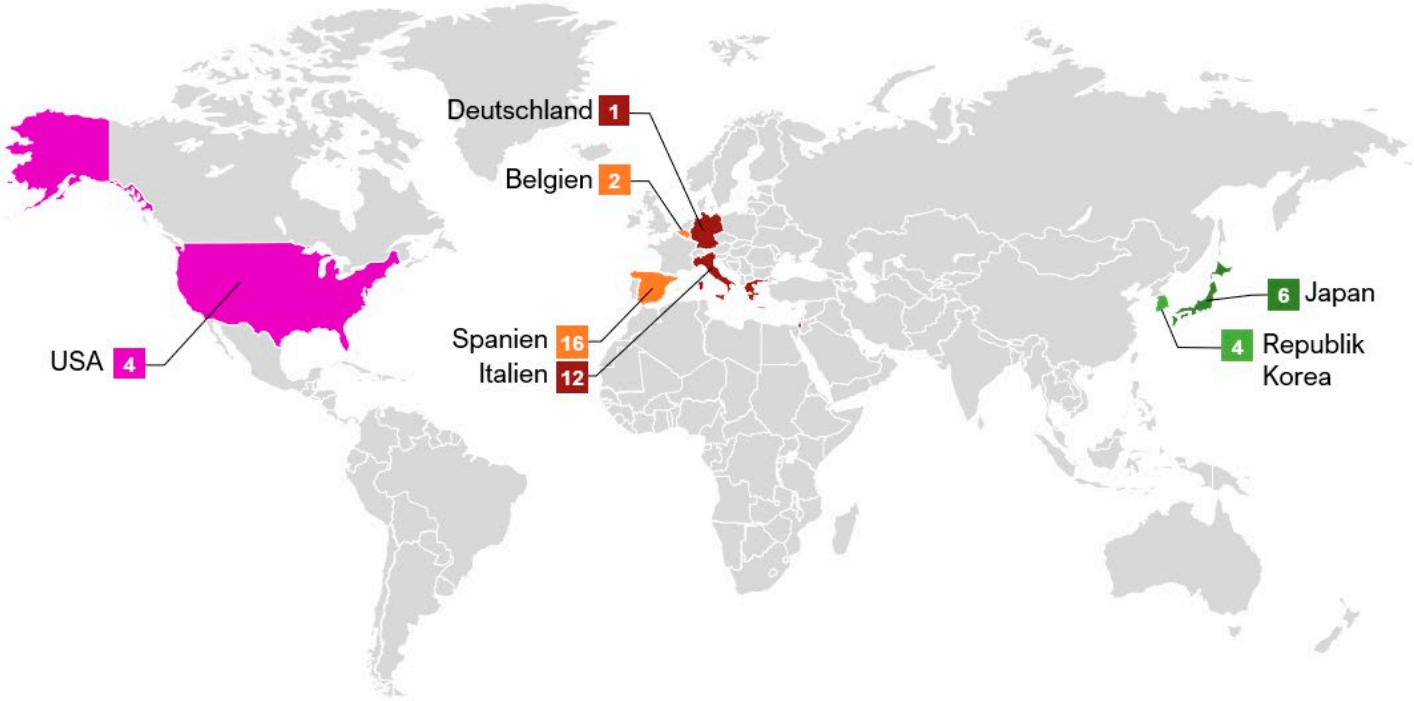
In dieser Studie erhielten 45 Teilnehmende eine Behandlung. Die Teilnehmenden waren zwischen 26 und 82 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren.



Die Teilnehmenden konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Sie hatten bestimmte Krebserkrankungen im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium mit **einem soliden Tumor** (eine Gruppe von Zellen, die nicht in einer Flüssigkeit, wie z. B. Blut, vorliegen), darunter:
  - Hautkrebs (kutanes Melanom)
  - Kopf-Hals-Krebs (Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich)
- Vorangehende rezidivierte oder refraktäre Krebserkrankungen
- Bestimmte andere Krebsbehandlungen waren nicht vorangegangen

Die Studie wurde an 9 Studienzentren in 7 Ländern durchgeführt. Die folgende Landkarte zeigt, wie viele Personen in jedem Land teilnahmen.



Welche Behandlungen erhielten die Teilnehmenden?

In dieser Studie wurden folgende Behandlungen angewendet:

LHC165 als Injektion direkt in den Tumor (intratumorale Injektion). Die Teilnehmenden erhielten LHC165 alle 2 Wochen bis zu 8 Mal. Nach Verabreichung der ersten 4 Dosen gab es eine 8-wöchige Pause. Danach wurden die übrigen Dosen verabreicht.

PDR001 400 Milligramm (mg) als intravenöse (i. v.) Infusion mit einer Nadel alle 4 Wochen. Einige Teilnehmende erhielten PDR001, bis sie aus der Studie ausschieden oder die Studie endete.

In dieser Studie war den Teilnehmenden und dem Studienteam jeweils bekannt, welche Behandlung die Teilnehmenden erhielten. Im Rahmen dieser Studie erhielten alle Teilnehmenden LHC165, entweder allein oder in Kombination mit PDR001.

Was geschah während der Studie?

Diese Studie sollte 2 Teile umfassen:

- In **Teil 1** wurde die Sicherheit ansteigender Dosen von LHC165 allein oder in Kombination mit PDR001 an einer kleinen Gruppe von Teilnehmenden untersucht, um die Dosen für Teil 2 auszuwählen.
- **Teil 2** wurde nicht abgeschlossen, aber es war geplant, die Sicherheit und die Wirkungen der ausgewählten Dosen von LHC165 allein oder in Kombination mit PDR001 an einer größeren Gruppe von Teilnehmenden zu untersuchen.

Vor der Behandlung

Vor der Behandlung

Der Gesundheitszustand der Teilnehmenden und bestimmte Kennzeichen ihrer Krebserkrankung wurden untersucht, um sicherzustellen, dass sie an der klinischen Studie teilnehmen konnten.

45 Teilnehmende nahmen an der Studie teil. Danach beendete der Sponsor die Aufnahme vorzeitig.

Bis zu 4 Jahre

Während der Behandlung

Die Teilnehmenden wurden abhängig vom Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studie einer von 8 Behandlungsgruppen zugeteilt.

In Teil 1 begannen die Teilnehmenden in Gruppe 1 als Erste mit der Behandlung und erhielten die niedrigste Dosis von **LHC165 allein**. Wenn es nach Abschluss der 4 Behandlungswochen bei den Teilnehmenden keine Sicherheitsbedenken gab, begann die nächste Gruppe die Behandlung mit einer höheren Dosis. Diese Vorgehensweise wurde fortgesetzt, und jede Gruppe erhielt höhere Dosen von LHC165 allein oder in Kombination mit PDR001, bis die höchste Dosis ermittelt war, die den Teilnehmenden sicher verabreicht werden konnte.

In Teil 2 wurden weitere Teilnehmende in Gruppe 8 aufgenommen, mit der die Sicherheit der höchsten Dosis von LHC165 bestätigt werden sollte.

		Dosis von LHC165	Dosis von PDR001
Gruppe 1	4 Teilnehmende	**100 µg LHC165**	Keine
Gruppe 2	4 Teilnehmende	**200 µg LHC165**	Keine
Gruppe 3	9 Teilnehmende	**400 µg LHC165**	Keine
Gruppe 4	4 Teilnehmende	**600 µg LHC165**	Keine
Gruppe 5	3 Teilnehmende	**100 µg LHC165**	**400 mg PDR001**
Gruppe 6	4 Teilnehmende	**200 µg LHC165**	**400 mg PDR001**
Gruppe 7	8 Teilnehmende	**400 µg LHC165**	**400 mg PDR001**
Gruppe 8	9 Teilnehmende	**600 µg LHC165**	**400 mg PDR001**

Während der Studie wurden die Krebserkrankung und der allgemeine Gesundheitszustand der Teilnehmenden regelmäßig überprüft.

Bis zu 5 Monate

Nach der Behandlung

Die Teilnehmenden, die **LHC165 allein** erhielten, besuchten das Studienzentrum 1 Monat nach ihrer letzten Dosis für einen Nachbeobachtungstermin.

Die Teilnehmenden, die **LHC165** in Kombination mit **PDR001** erhielten, besuchten das Studienzentrum 1, 3 und 5 Monate nach ihrer letzten Dosis der Studienbehandlung für einen Nachbeobachtungstermin.

Einige Teilnehmende kamen außerdem alle 2 bis 3 Monate für Tumoruntersuchungen in das Studienzentrum.

Zu welchem wesentlichen Ergebnis kam die Studie?

Welches war die höchste Dosis LHC165, die den Teilnehmenden allein oder in Kombination mit PDR001 sicher verabreicht werden konnte?

Man kam zu dem Schluss, dass **600 µg LHC165** die höchste Dosis war, die Teilnehmende allein oder in Kombination mit 400 mg PDR001 sicher erhalten konnten.

Um diese Frage zu beantworten, überprüfte man die Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen, bildgebenden Untersuchungen und Blutuntersuchungen der Teilnehmenden und überwachten diejenigen Teilnehmenden, bei denen bis zu 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit LHC165 allein oder in Kombination mit PDR001 **dosislimitierende Toxizitäten (DLT)** auftraten.

Vor Beginn der Studie wurde definiert, welche medizinischen Probleme je nach Art, Schweregrad und Zeitpunkt des Auftretens als DLT gelten. Die Teilnehmenden, die höheren Dosisstufen von LHC165 zugeteilt wurden, erhielten insgesamt eine höhere Gesamtmenge (Dosisintensität) der Behandlung.

Eine **dosislimitierende Toxizität (DLT)** ist ein gesundheitliches Problem, das bei einer weiteren Dosiserhöhung mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen verbunden ist. DLT werden nicht mit der Krebserkrankung in Verbindung gebracht, sondern als möglicherweise mit der Studienbehandlung zusammenhängend.

In **Gruppe 7**, **400 µg LHC165** in Kombination mit **400 mg PDR001**, trat bei 1 der 8 Teilnehmenden eine DLT auf. Die DLT war eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine Dosis von **600 µg LHC165** allein bzw. in Kombination mit **400 mg PDR001** zur Anwendung für Teil 2 ausgewählt.

Anzahl der Teilnehmenden, bei denen bis zu 4 Wochen nach Behandlungsbeginn eine DLT auftrat

	Gruppe 1 4 Teilnehmende	Gruppe 2 4 Teilnehmende	Gruppe 3 9 Teilnehmende	Gruppe 4 4 Teilnehmende	Gruppe 5 3 Teilnehmende	Gruppe 6 4 Teilnehmende	Gruppe 7 8 Teilnehmende	Gruppe 8 9 Teilnehmende
Dosis von LHC165	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg
Dosis von PDR001	Keine	Keine	Keine	Keine	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Teilnehmende mit DLTs	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	0 0 %	1 13 %	0 0 %

Welche gesundheitlichen Probleme traten bei den Teilnehmenden während der Studie auf?

Gesundheitliche Probleme, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, werden als „**unerwünschte Ereignisse**“ bezeichnet.

Es bedarf vieler Untersuchungen, um herauszufinden, ob ein unerwünschtes Ereignis tatsächlich durch ein Medikament verursacht wurde. Wenn neue Medikamente erforscht werden, werden daher alle unerwünschten Ereignisse bei den Teilnehmenden erfasst, unabhängig davon, ob man davon ausgeht, dass sie von der Studienbehandlung verursacht wurden, oder nicht.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die bis zu den folgenden Zeitpunkten auftraten:

- 1 Monat nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bei Teilnehmenden, die **LHC165 allein** erhielten
- 5 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung bei Teilnehmenden, die **LHC165** in Kombination mit **PDR001** erhielten

Ein **unerwünschtes Ereignis** ist ein Anzeichen oder Symptom, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt. Als „**schwerwiegend**“ bezeichnet man unerwünschte Ereignisse, wenn sie lebensbedrohlich sind, anhaltende Probleme verursachen oder eine Versorgung des*der Teilnehmenden im Krankenhaus erforderlich machen. Diese Probleme können durch das Studienmedikament verursacht sein oder auch nicht.

Weitere Informationen zu den unerwünschten Ereignissen, die in dieser Studie auftraten, finden Sie auf den Websites, die am Ende dieser Zusammenfassung aufgeführt sind.

Bei wie vielen Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf?

	Gruppe 1 4 Teilnehmende	Gruppe 2 4 Teilnehmende	Gruppe 3 9 Teilnehmende	Gruppe 4 4 Teilnehmende	Gruppe 5 3 Teilnehmende	Gruppe 6 4 Teilnehmende	Gruppe 7 8 Teilnehmende	Gruppe 8 9 Teilnehmende
Dosis von LHC165	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg
Dosis von PDR001	Keine	Keine	Keine	Keine	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Teilnehmende mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis	**3** 75 %	**3** 75 %	**7** 78 %	**4** 100 %	**3** 100 %	**4** 100 %	**7** 88 %	**9** 100 %
Teilnehmende mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	**1** 25 %	**1** 25 %	**1** 11 %	**2** 50 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**3** 38 %	**1** 11 %
Teilnehmende, die die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses vorzeitig abbrachen	**1** 25 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 13 %	**0** 0 %
Teilnehmende, die die Behandlung mit LHC165 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterbrachen	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 11 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**2** 25 %	**1** 11 %
Teilnehmende, die die Behandlung mit PDR001 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unterbrachen					**0** 0 %	**1** 25 %	**1** 13 %	**1** 11 %
Tod jeglicher Ursache	**0** 0 %	**0** 0 %	**2** 22 %	**1** 25 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**0** 0 %	**0** 0 %

Was waren die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse?

Während dieser Studie wurden 4 Todesfälle gemeldet. Die häufigste Todesursache war eine Verschlechterung der Krebserkrankung.

Bei 10 von 45 Teilnehmenden (22 %) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Die nachstehende Tabelle zeigt die **häufigsten Kategorien schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**, die bei mindestens 2 Teilnehmenden auftraten:

	Gruppe 1 4 Teilnehmende	Gruppe 2 4 Teilnehmende	Gruppe 3 9 Teilnehmende	Gruppe 4 4 Teilnehmende	Gruppe 5 3 Teilnehmende	Gruppe 6 4 Teilnehmende	Gruppe 7 8 Teilnehmende	Gruppe 8 9 Teilnehmende
Dosis von LHC165	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg
Dosis von PDR001	Keine	Keine	Keine	Keine	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt Gastrointestinale Erkrankungen 3 Teilnehmende								
Schmerzen im Unterbauch Abdominalschmerzen	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 11 %
Verstopfung Intestinale Obstruktion	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**0** 0 %	**0** 0 %
Entzündung der Bauchspeicheldrüse Pankreatitis	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 13 %	**0** 0 %
Erkrankungen des Blutes oder der Lymphknoten Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems 2 Teilnehmende								
Geringe Anzahl roter Blutkörperchen Anämie	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 13 %	**0** 0 %
Hohe Anzahl weißer Blutkörperchen Leukozytose	**0** 0 %	**1** 25 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %

Was waren die häufigsten anderen unerwünschten Ereignisse?

Bei 40 von 45 Teilnehmenden (89 %) traten andere unerwünschte Ereignisse auf, die nicht schwerwiegend waren.

Die nachstehende Tabelle zeigt die **anderen unerwünschten Ereignisse**, die bei mindestens 6 Teilnehmenden auftraten:

	Gruppe 1 4 Teilnehmende	Gruppe 2 4 Teilnehmende	Gruppe 3 9 Teilnehmende	Gruppe 4 4 Teilnehmende	Gruppe 5 3 Teilnehmende	Gruppe 6 4 Teilnehmende	Gruppe 7 8 Teilnehmende	Gruppe 8 9 Teilnehmende
Dosis von LHC165	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg	100 µg	200 µg	400 µg	600 µg
Dosis von PDR001	Keine	Keine	Keine	Keine	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Fieber Pyrexie	**0** 0 %	**1** 25 %	**5** 56 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**2** 50 %	**5** 63 %	**4** 44 %
Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen Anämie	**0** 0 %	**1** 25 %	**1** 11 %	**3** 75 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**1** 13 %	**4** 44 %
Körperliche Schwäche oder Energielosigkeit Asthenie	**0** 0 %	**1** 25 %	**1** 11 %	**3** 75 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**2** 25 %	**0** 0 %
Juckreiz Pruritus	**0** 0 %	**1** 25 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**2** 50 %	**1** 13 %	**3** 33 %
Übelkeit Nausea	**0** 0 %	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**1** 33 %	**1** 25 %	**1** 13 %	**2** 22 %
Erbrechen Emesis (Vomitus)	**0** 0 %	**0** 0 %	**1** 11 %	**1** 25 %	**0** 0 %	**1** 25 %	**1** 13 %	**2** 22 %

Inwiefern war diese Studie hilfreich?

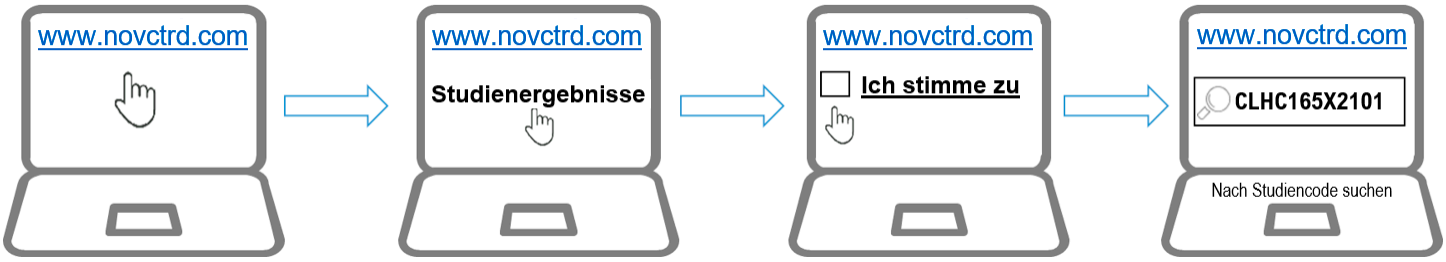
Diese Studie hat dazu beigetragen, mehr über die Sicherheit von unterschiedlichen Dosen von LHC165 allein bzw. in Kombination mit PDR001 bei Teilnehmenden mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu erfahren. Man kam zu dem Schluss, dass **600 µg LHC165** die höchste Dosis war, die Teilnehmende allein oder in Kombination mit 400 mg PDR001 sicher erhalten konnten.

Da die Aufnahme vorzeitig beendet wurde und es zu wenige Teilnehmende gab, konnten keine Schlüsse zu der Wirkung von LHC165 allein bzw. in Kombination mit PDR001 in Bezug darauf, den Tumor schrumpfen zu lassen, gezogen werden. Der Sponsor hat keine weiteren Studien zu LHC165 bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen geplant.

Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Webseite „Novartis Clinical Trial Results Database“ (www.novctrd.com).

Gehen Sie wie folgt vor, um die wissenschaftliche Zusammenfassung aufzurufen:



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf der folgenden englischsprachigen Website:

- www.clinicaltrials.gov. Geben Sie die NCT-Nummer **NCT03301896** in das Suchfeld ein.

Vollständiger Studientitel: Eine offene, multizentrische Dosiseskalations- und Dosisexpansionsstudie der Phase I/Ib zur Sicherheit und Verträglichkeit von intratumoral verabreichtem LHC165 als Einzelwirkstoff und in Kombination mit PDR001 bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Malignomen

Vielen Dank!

Wir danken allen Studienteilnehmenden. Als Teilnehmende*r an einer klinischen Studie gehören Sie zu einer großen Gemeinschaft von Menschen, die weltweit an klinischen Forschungsprojekten teilnehmen. Sie helfen dabei, wichtige medizinische Fragestellungen zu beantworten und neue Behandlungen zu erproben.

NOVARTIS

Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patient*innen auf der ganzen Welt anbietet.

+1-888-669-6682 (USA); +41-61-324-1111 (EU);
www.novartisclinicaltrials.com