NOVARTIS

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Untersuchung der Sicherheit von TNO155 in Kombination mit PDR001 oder LEE011 bei Menschen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und zur Ermittlung der besten Dosis beider Kombinationen für weitere Studien

Vielen Dank!

Wir möchten allen Studienteilnehmenden herzlich dafür danken, dass sie an der klinischen Studie zu **fortgeschrittenen soliden Tumoren** teilgenommen haben. Alle Studienteilnehmenden haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse über das Studienmedikament **TNO155** gewonnen werden konnten.

Diese Studie wurde von Novartis in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, allen Studienteilnehmenden und anderen Interessierten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen. Wir möchten den Teilnehmenden damit zeigen, welch wichtigen Beitrag sie für die medizinische Forschung leisten.

Informationen zur Studie

Studiencode: CTNO155B12101

Novartis-Studienmedikament: **TNO155**

Sponsor: Novartis

Wenn Sie an der Studie teilgenommen haben und Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den*die Studienärzt*in oder die Mitarbeiter*innen am Studienzentrum.

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

Was war der Hauptzweck dieser Studie?

Im Rahmen dieser Studie sollte die Sicherheit von **TNO155** in Kombination entweder mit **PDR001** oder mit **LEE011** bei Menschen mit **fortgeschrittenen soliden Tumoren** untersucht und die beste Dosis beider Kombinationen für weitere Studien ermittelt werden. Die beste Dosis wurde auf der Grundlage der Sicherheit und Wirksamkeit des Studienmedikaments ermittelt.

Ein **solider Tumor** ist eine Krebsart, die in einem Organ, Muskel oder Knochen entsteht.

Fortgeschrittene solide Tumoren sind Tumoren, die sich in andere Bereiche des Körpers ausgebreitet haben und mit verfügbaren Behandlungen nur schwer unter Kontrolle gebracht werden können.

TNO155 ist ein Studienmedikament, das entwickelt wurde, um das Protein SHP2 zu hemmen, welches am Tumorwachstum beteiligt ist. Durch die Hemmung von SHP2 kann **TNO155** möglicherweise Tumoren schrumpfen lassen oder das Tumorwachstum verlangsamen.

PDR001, auch **Spartalizumab** genannt, ist ein Studienmedikament, das ein Protein namens PD-1 hemmen soll. Dieses Protein verhindert, dass das Immunsystem, Krebszellen abtötet. Das Immunsystem ist das körpereigene Abwehrsystem. Durch die Hemmung von PD-1 wird das Wachstum von Krebszellen verhindert.

LEE011, auch **Ribociclib** genannt, hemmt die Proteine CDK4 und CDK6, welche am Zellwachstum beteiligt sind. Die Hemmung dieser Proteine kann helfen, das Wachstum bestimmter Tumoren zu kontrollieren.

LEE011 ist in mehreren Ländern für die Behandlung einer Art von Brustkrebs zugelassen.

Studienmedikament PDR001, auch **Spartalizumab** genannt
Ausgesprochen
Spar-ta-li-zu-mab

Studienmedikament LEE011, auch **Ribociclib** genannt
Ausgesprochen
Ri-bo-zi-klib

In dieser Studie wurde **TNO155** erstmals in Kombination entweder mit **PDR001** oder mit **LEE011** am Menschen untersucht. Daher mussten steigende Dosen von **TNO155** entweder mit **PDR001** oder mit **LEE011** bei unterschiedlichen Gruppen von Teilnehmenden untersucht werden, um die besten Dosen für weitere Studien zu ermitteln.

Darüber hinaus mussten alle medizinischen Probleme, die während der Studie auftraten, genau überprüft und diejenigen identifiziert werden, die Änderungen der Dosierung erforderlich machen könnten. Dies wird als Dosiseskalationsstudie bezeichnet und ist der erste Schritt der Prüfung eines Studienmedikaments.

Zuvor wurde bereits festgestellt, dass die höchste sichere Dosis von **LEE011** in Kombination mit einem anderen Medikament bei japanischen Teilnehmenden niedriger war als bei Teilnehmenden aus anderen Ländern. Daher wurde in dieser Studie die Kombination aus **TNO155** und **LEE011** bei Menschen aus Japan separat untersucht, um die beste Dosis zu finden.

Im Rahmen dieser Studie sollten die folgenden wesentlichen Fragen beantwortet werden:

- Welche Dosen von **TNO155** in Kombination mit **PDR001** und mit **LEE011** waren für die Teilnehmenden am besten geeignet?
- Welche medizinischen Probleme, auch unerwünschte Ereignisse genannt, traten während der Studie auf?
  - Ein **unerwünschtes Ereignis** ist jedes Anzeichen oder Symptom, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt. Unerwünschte Ereignisse **können** durch das Studienmedikament verursacht sein **oder auch nicht**.

Wie lange dauerte diese Studie?

Die Studie begann im Juli 2019. Im März 2023 beschloss der Auftraggeber der Studie, diese Studie aus geschäftlichen Gründen früher als vorgesehen zu beenden. Die Entscheidung wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken in Bezug auf eine der Kombinationsbehandlungen getroffen. Der letzte Besuchstermin der Teilnehmenden fand im Januar 2024 statt.

Die Teilnehmenden nahmen für eine Dauer von etwa 2 Jahren an der Studie teil.

Diese Studie sollte 2 Teile umfassen:

- In **Teil 1** wurde die Sicherheit von steigenden Dosen von **TNO155** in Kombination mit **PDR001** und **TNO155** in Kombination mit **LEE011** untersucht, um die beste Dosis der beiden Kombinationen zu ermitteln, die den Teilnehmenden in Teil 2 verabreicht werden sollte.

- In **Teil 2** sollten die Wirkungen der besten Dosis von **TNO155** in Kombination entweder mit **PDR001** oder mit **LEE011** in der gleichen Dosis oder einer niedrigeren Dosis als in Teil 1 bei größeren Gruppen von Teilnehmenden untersucht werden. Da die Studie vom Auftraggeber früher als geplant beendet wurde, wurde mit Teil 2 nicht begonnen.

Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie lagen nicht genügend Daten von japanischen Teilnehmenden vor, um eine Aussage über die beste Dosis für die Kombination aus **TNO155** und **LEE011** zu treffen.

Nach Studienende wurde ein Bericht über die Studienergebnisse verfasst. Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf
diesem Bericht.

Wer nahm an dieser Studie teil?

In dieser Studie wurden 122 Teilnehmende mit **fortgeschrittenen soliden Tumoren** behandelt. Es nahmen 69 Männer und 53 Frauen im Alter zwischen 19 und 81 Jahren teil. Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren.

Die Anzahl der Teilnehmenden nach ethnischer Zugehörigkeit ist nachstehend aufgeführt.

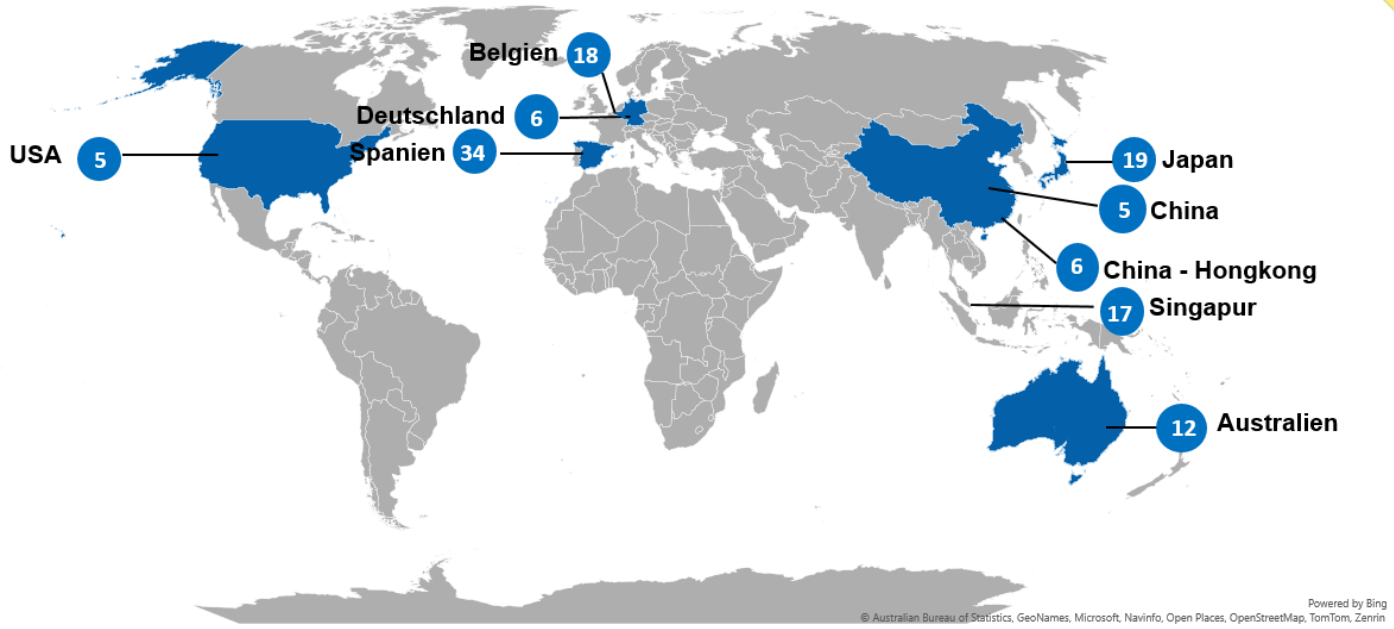
Ethnische Zugehörigkeit

49 Asiat*innen	**72** Weiße	**1** Unbekannt

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

- Alter: mindestens 18 Jahre
- Für die Behandlung mit **TNO155** in Kombination mit **PDR001**: eine bestimmte Art von Lungenkrebs, Kopf-Hals-Krebs, Speiseröhrenkrebs oder Darmkrebs, die mit anderen Behandlungen nicht kontrolliert werden konnte
- Für die Behandlung mit **TNO155** in Kombination mit **LEE011**: fortgeschrittene solide Tumoren, ausgenommen Darmkrebs, die mit anderen Behandlungen nicht kontrolliert werden konnten

In dieser Studie wurden 122 Teilnehmende aus 9 Ländern behandelt. Die folgende Landkarte zeigt, wie viele Personen im jeweiligen Land teilnahmen.



Welche Behandlung erhielten die Teilnehmenden?

In dieser Studie wurden folgende Behandlungen angewendet:

TNO155: Die Teilnehmenden nahmen unterschiedliche Dosen von **TNO155** von 5 Milligramm (mg) bis 60 mg in Kapsel- oder Tablettenform einmal oder zweimal täglich über den Mund ein. Es wurden verschiedene Dosierungspläne untersucht:

- Ein 3-wöchiger **Zyklus**, der 2 Wochen mit Behandlung und 1 Woche ohne Behandlung umfasste
- Ein 4-wöchiger Zyklus, der 3 Wochen mit Behandlung und 1 Woche ohne Behandlung umfasste

Was ist ein Zyklus?

Ein **Zyklus** ist ein Behandlungszeitraum, der sich wiederholt.

Der Dosierungsplan zeigt die Wochen mit Behandlung und die Wochen ohne Behandlung in einem 3- oder 4-wöchigen Zyklus.

PDR001: Die Teilnehmenden erhielten 300 mg **PDR001** einmal alle 3 Wochen als Infusion in eine Vene.

LEE011: Die Teilnehmenden nahmen 150 mg oder 200 mg **LEE011** in Kapsel- oder Tablettenform einmal täglich über den Mund ein. Es wurden verschiedene Dosierungspläne untersucht:

- Ein kontinuierlicher 3-wöchiger Zyklus
- Ein 3-wöchiger Zyklus, der 2 Wochen mit Behandlung und 1 Woche ohne Behandlung umfasste
- Ein 4-wöchiger Zyklus, der 3 Wochen mit Behandlung und 1 Woche ohne Behandlung umfasste

In dieser Studie erhielten alle Teilnehmenden **TNO155** in Kombination entweder mit **PDR001** oder mit **LEE011**.
Die Teilnehmenden, das Forschungs- und das Studienpersonal wussten, welche Behandlungen die Teilnehmenden erhielten.

Die Teilnehmenden konnten die ihnen zugewiesene Behandlung fortsetzen, solange sie einen Nutzen davon hatten.

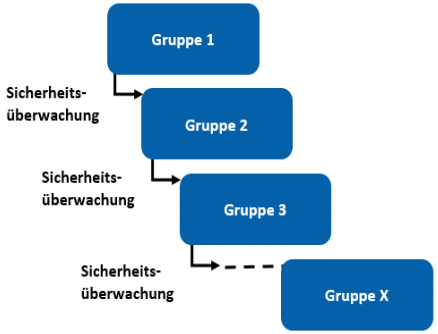
Wie war der Ablauf der Studie?

Vor der Behandlung — Bis zu 3 Wochen

Die Patient*innen wurden genau untersucht, um sicherzustellen, dass sie an der Studie teilnehmen konnten.

Während der Behandlung — Bis zu 1 Jahr und 8 Monate

Die Teilnehmenden begannen mit der niedrigsten Dosis von **TNO155** in Kombination entweder mit **PDR001** oder mit **LEE011**. Nachdem während des ersten Behandlungszyklus festgestellt wurde, dass diese Dosis sicher war, wurde die nächste Gruppe mit neuen Teilnehmenden geöffnet, die dann eine höhere Dosis **TNO155** erhielt. Diese Vorgehensweise wurde fortgesetzt, und jede Gruppe erhielt höhere Dosen von **TNO155**, bis die höchste Dosis ermittelt war, die den Teilnehmenden sicher verabreicht werden konnte.



TNO155 mit PDR001

Diese Kombination wurde 57 Teilnehmenden in einem 3-wöchigen Zyklus verabreicht, der 2 Wochen mit und 1 Woche ohne **TNO155** umfasste. Die Teilnehmenden erhielten **PDR001** einmal alle 3 Wochen.

Gruppen	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gesamtzahl der Teilnehmenden	**5**	**19**	**6**	**5**	**5**	**6**	**7**	**3**	**1**
TNO155	**20 mg** einmal täglich	**60 mg** einmal täglich	**5 mg** zweimal täglich	**10 mg** zweimal täglich	**20 mg** zweimal täglich	**30 mg** zweimal täglich	**40 mg** zweimal täglich	**50 mg** zweimal täglich	**60 mg** zweimal täglich
PDR001	**300 mg** einmal alle 3 Wochen								

TNO155 mit LEE011

Diese Kombination wurde 46 Teilnehmenden **aus Ländern weltweit außer Japan** und 19 Teilnehmenden aus **Japan** verabreicht. Alle erhielten **TNO155** und **LEE011** in:

- einem 3-wöchigen Zyklus entweder mit kontinuierlicher Behandlung oder mit 2 Wochen mit und 1 Woche ohne Behandlung, was in der nachstehenden Tabelle mit „2/1“ dargestellt ist, oder
- einem 4-wöchigen Zyklus mit 3 Wochen mit und 1 Woche ohne Behandlung, was in der nachstehenden Tabelle mit „3/1“ dargestellt ist

Gesamt

Gruppen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gesamtzahl der Teilnehmenden	**5**	**8**	**5**	**4**	**8**	**1**	**5**	**4**	**9**	**1**	**6**	**9**
TNO155	**20 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 2/1	**60 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 3/1		**10 mg** zweimal täglich 3/1	**20 mg** zweimal täglich 3/1		**30 mg** zweimal täglich 3/1	**40 mg** zweimal täglich 3/1	**20 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 2/1
LEE011	**200 mg** einmal täglich			**150 mg** einmal täglich 3/1	**200 mg** einmal täglich 3/1		**150 mg** einmal täglich 3/1	**200 mg** einmal täglich 3/1			**200 mg** einmal täglich 2/1	

Zuvor wurde bereits festgestellt, dass die höchste sichere Dosis von **LEE011** in Kombination mit einem anderen Medikament bei japanischen Teilnehmenden niedriger war. Aus diesem Grund wurden die Daten von Teilnehmenden **aus Ländern weltweit außer Japan** und von Teilnehmenden aus **Japan** in den folgenden Gruppen getrennt ausgewertet:

Länder weltweit außer Japan

Gruppen	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gesamtzahl der Teilnehmenden	**3**	**5**	**5**	**4**	**5**	**5**	**9**	**1**	**9**
TNO155	**20 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 2/1	**60 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 3/1		**20 mg** zweimal täglich 3/1	**30 mg** zweimal täglich 3/1	**40 mg** zweimal täglich 3/1	**40 mg** einmal täglich 2/1
LEE011	**200 mg** einmal täglich			**150 mg** einmal täglich 3/1	**200 mg** einmal täglich 3/1	**150 mg** einmal täglich 3/1	**200 mg** einmal täglich 3/1		**200 mg** einmal täglich 2/1

Japan

Gruppen	1	2	3	4	5	6
Gesamtzahl der Teilnehmenden	**2**	**3**	**3**	**1**	**4**	**6**
TNO155	**20 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 2/1	**40 mg** einmal täglich 3/1	**10 mg** zweimal täglich 3/1	**20 mg** zweimal täglich 3/1	**20 mg** einmal täglich 2/1
LEE011	**200 mg** einmal täglich		**200 mg** einmal täglich 3/1			**200 mg** einmal täglich 2/1

Nach der Behandlung **Bis zu 5 Monate**

Das Studienpersonal kontrollierte den allgemeinen Gesundheitszustand der Teilnehmenden sowie etwaige medizinische Probleme für maximal 5 Monate nach der letzten Dosis von **TNO155** in Kombination mit **PDR001** und für maximal 1 Monat nach der letzten Dosis **TNO155** in Kombination mit **LEE011**.

Während der gesamten Studie wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Teilnehmenden regelmäßig überprüft.

Zu welchen wesentlichen Ergebnissen kam die Studie?

Welche Dosen von TNO155 in Kombination mit PDR001 und mit LEE011 waren für die Teilnehmenden am besten geeignet?

Die folgenden besten Dosen für Teilnehmende wurden ermittelt:

- **TNO155 60 mg** einmal täglich (für 2 Wochen mit und 1 Woche ohne Behandlung) und **PDR001 300 mg** alle 3 Wochen
- **TNO155 40 mg** einmal täglich und **LEE011 200 mg** einmal täglich (beide für 2 Wochen mit und 1 Woche ohne Behandlung) **in Ländern weltweit außer Japan**

Es lagen nicht genügend Daten von japanischen Teilnehmenden vor, um eine Aussage über die beste Dosis für die Kombination aus **TNO155** und **LEE011** zu treffen.

Um diese Dosen zu ermitteln, überwachten die Forschenden engmaschig den Gesundheitszustand der Teilnehmenden und erfassten die Anzahl der Teilnehmenden:

- bei denen während des ersten Behandlungszyklus **dosislimitierende Toxizitäten (DLT)** auftraten
- die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses während der Behandlung eine niedrigere Dosis erhalten oder die Anwendung eines Studienmedikaments unterbrechen mussten

Was sind dosislimitierende Toxizitäten (DLT)?
DLT sind medizinische Probleme, die:

- nach Ansicht der Studienärzt*innen mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen könnten
- zu einer Unterbrechung oder Senkung der Behandlungsdosis führen

Einige der Teilnehmenden schlossen den ersten Behandlungszyklus nicht ab und wurden in die DLT-Ergebnisse nicht einbezogen. Daher könnte sich die Gesamtzahl der Teilnehmenden mit DLT-Ergebnissen und der Teilnehmenden, die eine niedrigere Dosis erhalten oder die Behandlung mit einem Studienmedikament unterbrechen musste, von der Anzahl der Teilnehmenden, die mit der Studie begonnen haben, unterscheiden.

Die DLT-Ergebnisse für **TNO155** in Kombination mit **LEE011** wurden für Teilnehmende **aus Ländern weltweit außer Japan** und für Teilnehmende aus **Japan** getrennt ausgewertet. Die Ergebnisse in Bezug auf die Teilnehmenden, die eine niedrigere Dosis erhalten oder die Behandlung mit einem Studienmedikament unterbrechen mussten, wurden dagegen für alle Teilnehmenden ausgewertet, die diese Kombination erhalten haben.

In den nachstehenden Tabellen ist dargestellt, bei wie vielen Teilnehmenden während der Behandlung DLT auftraten und wie viele Teilnehmende eine niedrigere Dosis erhalten oder die Behandlung mit dem Studienmedikament unterbrechen mussten.

TNO155 mit PDR001

Gruppen	1	2	3	4	5	6	7	8	9
DLT	2 von 4 50 %	1 von 15 7 %	0 von 6	0 von 3	1 von 5 20 %	0 von 4	1 von 4 25 %	2 von 2 100 %	0 von 0
Senkung der Dosis von **TNO155**	1 von 5 20 %	3 von 19 16 %	1 von 6 17 %	0 von 5	2 von 5 40 %	0 von 6	2 von 7 29 %	1 von 3 33 %	0 von 1
Unterbrechung der Behandlung mit TNO155	5 von 5 100 %	9 von 19 47 %	4 von 6 67 %	4 von 5 80 %	3 von 5 60 %	6 von 6 100 %	5 von 7 71 %	1 von 3 33 %	1 von 1 100 %
Senkung der Dosis von **PDR001**	0 von 5	0 von 19	0 von 6	0 von 5	0 von 5	0 von 6	0 von 7	0 von 3	0 von 1
Unterbrechung der Behandlung mit PDR001	3 von 5 60 %	5 von 19 26 %	3 von 6 50 %	1 von 5 20 %	1 von 5 20 %	3 von 6 50 %	1 von 7 14 %	0 von 3	0 von 1

Hinweis: Die Anzahl der Teilnehmenden, die in die DLT-Ergebnisse einbezogen wurden, unterscheidet sich von der Anzahl der Teilnehmenden, die in die Ergebnisse bezüglich der Dosissenkung oder Unterbrechung der Behandlung mit **TNO155** mit **PDR001** einbezogen wurden, da einige Teilnehmende den ersten Behandlungszyklus nicht abschlossen.

Von den 57 Teilnehmenden, die **TNO155** mit **PDR001** erhielten, wurden 43 in die DLT-Ergebnisse einbezogen. Für diese Kombination wurden die folgenden DLT beobachtet:

Verringerte Herzfunktion (verminderte Ejektionsfraktion), **durch das Immunsystem verursachte Hirnentzündung** (Autoimmunenzephalitis), **Fieber mit einer niedrigen Anzahl weißer Blutkörperchen, den Neutrophilen** (febrile Neutropenie), **Schwellung**, **Schwellung in einem bestimmten Teil des Körpers durch Flüssigkeitsansammlung** (lokalisiertes Ödem) oder **Zerfall von Muskelfasern** (Rhabdomyolyse)

TNO155 mit LEE011

	Länder weltweit außer Japan									Japan					
Gruppen	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
DLT	0 von 3	1 von 3 33 %	2 von 5 40 %	1 von 3 33 %	0 von 2	0 von 4	3 von 7 43 %	1 von 1 100 %	1 von 7 14 %	0 von 2	2 von 2 100 %	2 von 3 67 %	0 von 1	1 von 3 33 %	0 von 4

Hinweis: Die Anzahl der Teilnehmenden, die in die DLT-Ergebnisse einbezogen wurden, unterscheidet sich von der Gesamtzahl der Teilnehmenden in der **TNO155** mit **PDR001**-Gruppe, da einige Teilnehmende den ersten Behandlungszyklus nicht abschlossen.

Von den 65 Teilnehmenden, die **TNO155** mit **LEE011** erhielten, wurden 35 in die DLT-Ergebnisse der Gruppe aus **Ländern weltweit außer Japan** einbezogen. In dieser Gruppe wurden die folgenden DLT beobachtet:

eine Abnahme der Anzahl an Blutplättchen, die an der Kontrolle von Blutungen beteiligt sind (Thrombozytenzahl vermindert), **Lungenentzündung** (Pneumonitis), **eine Abnahme der Neutrophilenzahl** (Neutrophilenzahl vermindert), **ein Anstieg der Spiegel eines Muskelenzyms namens Kreatinin im Blut** (Kreatinin im Blut erhöht), **Durchfall**, **Flüssigkeitsansammlung in der Lunge** (Lungenödem), **hohe Spiegel bestimmter Leberenzyme** (Hypertransaminasämie), **hoher Harnsäurespiegel im Blut** (Harnsäure im Blut erhöht), **niedrige Blutplättchenzahl** (Thrombozytopenie), **verringerte Herzfunktion** (Ejektionsfraktion vermindert) oder **Kurzatmigkeit** (Dyspnoe)

Von den 65 Teilnehmenden, die **TNO155** mit **LEE011** erhielten, wurden 15 in die DLT-Ergebnisse der Gruppe aus **Japan** einbezogen. In dieser Gruppe wurden die folgenden DLT beobachtet:

eine Abnahme der Blutplättchenzahl (Thrombozytenzahl vermindert) oder **eine Abnahme der Neutrophilenzahl** (Neutrophilenzahl vermindert)

TNO155 mit LEE011: Gesamt

Gruppen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Senkung der Dosis von **TNO155**	0 von 5	0 von 8	0 von 5	0 von 4	0 von 8	0 von 1	0 von 5	0 von 4	1 von 9 11 %	0 von 1	0 von 6	2 von 9 22 %
Unterbrechung der Behandlung mit TNO155	3 von 5 60 %	6 von 8 75 %	3 von 5 60 %	2 von 4 50 %	5 von 8 63 %	1 von 1 100 %	1 von 5 20 %	3 von 4 75 %	7 von 9 78 %	1 von 1 100 %	4 von 6 67 %	8 von 9 89 %
Senkung der Dosis von **LEE011**	0 von 5	0 von 8	0 von 5	1 von 4 25 %	2 von 8 25 %	0 von 1	0 von 5	1 von 4 25 %	2 von 9 22 %	0 von 1	0 von 6	1 von 9 11 %
Unterbrechung der Behandlung mit LEE011	3 von 5 60 %	6 von 8 75 %	3 von 5 60 %	2 von 4 50 %	5 von 8 63 %	1 von 1 100 %	1 von 5 20 %	3 von 4 75 %	5 von 9 56 %	0 von 1	4 von 6 67 %	8 von 9 89 %

Welche medizinischen Probleme, auch unerwünschte Ereignisse genannt, traten während der Studie auf?

Die Prüfärzt*innen dokumentieren alle medizinischen Probleme, auch als **unerwünschte Ereignisse** bezeichnet, die in Studien auftreten. Sie dokumentieren unerwünschte Ereignisse unabhängig davon, ob sie glauben, dass diese durch das untersuchte Medikament hervorgerufen wurden oder nicht.

Es bedarf vieler Studien, um herauszufinden, ob ein Medikament oder eine Behandlung ein unerwünschtes Ereignis verursacht.

Ein **unerwünschtes Ereignis** ist:

- jedes **Anzeichen oder Symptom**, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt
- gilt als **schwerwiegend**, wenn es lebensbedrohlich ist, anhaltende Probleme verursacht, eine Versorgung des Teilnehmenden im Krankenhaus erforderlich macht oder zum Tod führt.

Unerwünschte Ereignisse **können** durch das Studienmedikament verursacht worden sein oder **auch nicht**.

In diesem Abschnitt sind alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die in dem Zeitraum auftraten vom Behandlungsbeginn bis:

- 5 Monate nach Erhalt der letzten Dosis **TNO155** mit **PDR001**
- 1 Monat nach Erhalt der letzten Dosis **TNO155** mit **LEE011**

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse für die gesamte **TNO155** mit **LEE011**-Gruppe und nicht getrennt für die Gruppen aus **Ländern weltweit außer Japan** und aus **Japan** aufgeführt.

- Bei allen Teilnehmenden (122 von 122) traten unerwünschte Ereignisse auf.
- Bei 65 Teilnehmenden traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.
- Elf (11) Teilnehmende brachen die Studienteilnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.
- 31 Teilnehmende verstarben, teilweise an ihrer Krebserkrankung.
- In dieser Studie ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Kombination aus **TNO155** und **PDR001** oder **LEE011** im Vergleich zur früheren Verabreichungen jedes einzelnen Medikaments bei Menschen mit **fortgeschrittenen soliden Tumoren**.

Bei wie vielen Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf?

TNO155 mit PDR001

	TNO155 mit PDR001 (57 Teilnehmende)
Hatten mindestens 1 unerwünschtes Ereignis	57
Hatten mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	37
Brachen die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab	5
Verstarben	26

TNO155 mit LEE011

	TNO155 mit LEE011 (65 Teilnehmende)
Hatten mindestens 1 unerwünschtes Ereignis	65
Hatten mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	28
Brachen die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab	6
Verstarben	5

Welche unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

TNO155 mit PDR001

Bei allen Teilnehmenden traten **unerwünschte Ereignisse** auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei **mindestens 30 %** der Teilnehmenden auftraten, waren:

- **Hohe Werte des Leberenzyms Aspartat-Aminotransferase (AST)** [Aspartat-Aminotransferase erhöht]: 26 von 57 Teilnehmenden

- **Hohe Werte des Leberenzyms Alanin-Aminotransferase (ALT)** [Alanin-Aminotransferase erhöht]: 23 von 57 Teilnehmenden
- **Hohe Werte des Muskelenzyms Kreatinphosphokinase im Blut** (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht): 20 von 57 Teilnehmenden
- **Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen** (Anämie): 19 von 57 Teilnehmenden

TNO155 mit LEE011

Bei allen Teilnehmenden traten **unerwünschte Ereignisse** auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei **mindestens 30 %** der Teilnehmenden auftraten, waren:

- **Hohe Werte des Leberenzyms Aspartat-Aminotransferase (AST)** [Aspartat-Aminotransferase erhöht]: 35 von 65 Teilnehmenden
- **Eine Abnahme der Blutplättchenzahl** (Thrombozytenzahl vermindert): 33 von 65 Teilnehmenden
- **Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen** (Anämie): 28 von 65 Teilnehmenden
- **Hohe Werte des Muskelenzyms Kreatinphosphokinase im Blut** (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht): 28 von 65 Teilnehmenden
- **Hohe Werte des Leberenzyms Alanin-Aminotransferase (ALT)** [Alanin-Aminotransferase erhöht]: 27 von 65 Teilnehmenden

Welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

TNO155 mit PDR001

Bei 37 von 57 Teilnehmenden traten **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** auf. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei **mindestens 4 %** der Teilnehmenden auftraten, waren:

- **Lungeninfektion** (Pneumonie): 6 von 57 Teilnehmenden
- **Fieber** (Pyrexie): 4 von 57 Teilnehmenden
- **Schwerwiegende Komplikation einer Infektion** (Sepsis): 3 von 57 Teilnehmenden
- **Kurzatmigkeit** (Dyspnoe): 3 von 57 Teilnehmenden
- **Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen** (Anämie): 3 von 57 Teilnehmenden

TNO155 mit LEE011

Bei 28 von 65 Teilnehmenden traten **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** auf. Das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei **4 %** der Teilnehmenden, d. h. bei 3 von 65 Teilnehmenden, auftrat, war **Fieber** (Pyrexie).

Was wurde aus dieser Studie gelernt?

- In dieser Studie wurden die besten Dosen von **TNO155** in Kombination mit **PDR001** ermittelt. Darüber hinaus wurden die besten Dosen von **TNO155** in Kombination mit **LEE011** bei Menschen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren aus **Ländern weltweit außer Japan** ermittelt.
- Da die Studie aus geschäftlichen Gründen vorzeitig beendet wurde, lagen nicht genügend Daten vor, um eine Aussage über die **Japan**-Gruppe zu treffen.
- Die unerwünschten Ereignisse, die bei den Teilnehmenden auftraten, konnten mit anderen Medikamenten und/oder durch die Änderung oder Unterbrechung ihrer Behandlung behandelt werden.
- Es ergaben sich keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Kombinationen im Vergleich zur früheren Verabreichung der einzelnen Studienmedikamente allein.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Zusammenfassung hatte der Auftraggeber keine zukünftigen Studien zu **TNO155** in Kombination mit **PDR001** und **TNO155** in Kombination mit **LEE011** bei Menschen mit **fortgeschrittenen soliden Tumoren** 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

Gehen Sie wie folgt vor, um die wissenschaftliche

Webseite **www.novctrd.com** → Klicken **Clinical Trial Results** → Akzeptieren Sie die **Ich stimme zu** → Nach Studiencode suchen **CTNO155B12101**

„Novartis Clinical Trial Results“ **www.novctrd.com**.

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

- **clinicaltrials.gov** – suchen Sie nach der Nummer **NCT04000529**

Weitere Studien zu **TNO155** in Kombination mit **PDR001** und zu **TNO155** in Kombination mit **LEE011** können ebenfalls auf den oben genannten öffentlichen Internetseiten aufgeführt werden. Geben Sie dort die Suchbegriffe **TNO155**, **PDR001** oder **Spartalizumab** und **LEE011** oder **Ribociclib** ein

Vollständiger Studientitel: Eine unverblindete, multizentrische Studie der Phase Ib zur Charakterisierung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Wirksamkeit von TNO155 in Kombination mit Spartalizumab oder Ribociclib bei ausgewählten Malignomen

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.novartis.com/clinicaltrials