

## Résultats de l'essai clinique – Résumé pour non-

### Une étude visant à examiner le degré de sécurité d'emploi de différentes doses de l'atézolizumab pour les patients et la façon dont ce médicament a été traité par le corps

Consultez la fin du résumé pour le titre complet de l'étude.

#### À propos de ce résumé

Ceci est un résumé des résultats d'un essai clinique ; dans ce document, nous désignerons l'essai clinique sous le nom « étude ».

Ce résumé est rédigé pour :

- le grand public ;
- les patients qui ont pris part à l'étude.

Ce résumé est basé sur les informations connues au moment de la rédaction.

Cette étude a commencé en juin 2011 et s'est terminée en septembre 2018. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

Aucune étude ne peut à elle seule nous informer sur tous les risques et les avantages d'un médicament. De nombreux patients se portent volontaires dans plusieurs études pour nous aider à trouver tout ce que nous avons besoin de connaître. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux des autres études portant sur le même médicament.

- Vous ne devez pas prendre des décisions fondées sur un simple résumé : parlez toujours à votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.

#### Contenu du résumé

1. Informations générales à propos de cette étude
2. Qui a participé à cette étude ?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?
4. Quels ont été les résultats de l'étude ?
5. Quels ont été les effets secondaires ?
6. Quelle a été la contribution de cette étude à la recherche ?
7. Y a-t-il des plans pour d'autres études ?
8. Où trouver plus d'informations ?

#### Merci aux personnes qui ont pris part à cette étude

Les personnes qui ont pris part à l'étude ont aidé les chercheurs à recueillir des informations sur le médicament à l'étude et à répondre à des questions importantes au sujet de cancers dans différentes parties du corps.

## Informations clés à propos de cette étude

Cette étude a été réalisée afin de déterminer la dose sans danger pour un nouveau médicament contre le cancer.

- Dans cette étude, les patients ont pris un nouveau médicament appelé l'atézolizumab et différents patients ont reçu différentes doses du médicament.
- Les chercheurs voulaient savoir quelle dose de médicament sans danger peut être administrée aux patients par intraveineuse.
- Les chercheurs voulaient également savoir ce qui arrive au médicament dans l'organisme et s'il a un effet quelconque sur le cancer.
- Cette étude a inclus 660 patients dans 4 pays.
- La principale découverte a été que ce médicament (atézolizumab) était sans danger pour les patients à toutes les doses testées.
- Environ 46 % de patients (46 personnes sur 100) prenant l'atézolizumab ont présenté des effets secondaires graves.
- Les chercheurs ont examiné toutes les doses et sélectionné une dose unique qu'il serait utile d'examiner dans le cadre de futures études.

## 1. Informations générales à propos de cette étude

Il existe plusieurs types différents de cellules sanguines qui forment ensemble le système immunitaire. Le but du système immunitaire dans le corps humain consiste à lutter contre les maladies. Certaines cellules sanguines servent à déclencher une alarme lorsqu'elles sentent la présence d'une anomalie. D'autres cellules sanguines répondent à l'alarme et commencent à défendre le corps.

Différentes protéines peuvent être libérées par certaines cellules sanguines pour communiquer avec d'autres cellules sanguines. Les cellules qui libèrent les protéines peuvent être appelées « cellules de signalisation ». Les protéines libérées sont ensuite détectées par un autre type de cellules sanguines que nous pouvons appeler « cellules répondeuses ».

Les cellules de signalisation peuvent communiquer avec les cellules répondeuses en utilisant des types de protéines spécifiques. Le type de protéine libérée par les cellules de signalisation détermine ce que sera la réponse dans les cellules répondeuses. De cette manière, les cellules de signalisation peuvent affecter la façon dont les cellules répondeuses se comportent dans le système immunitaire.

Parlons maintenant d'un groupe de cellules en particulier, appelées « **cellules T** ». Les cellules T sont un type de cellules sanguines qui peuvent libérer des molécules de signalisation pour communiquer avec d'autres cellules. Elles peuvent également répondre à des signaux. Voici l'une des façons dont les cellules T répondent :

- **PD-L1** est une protéine de signalisation qui peut être détectée par les cellules T.
- **PD-1** est une structure présente sur les cellules T, utilisée pour la détection de PD-L1.

Lorsque la protéine de signalisation PD-L1 est liée à la structure d'assemblage PD-1 sur les cellules T, voici ce qui se passe-t-il :

- Les cellules T ne peuvent pas se multiplier pour fabriquer davantage de cellules T.
- Les cellules T ne peuvent pas fabriquer d'autres protéines de signalisation pour communiquer avec les cellules du système immunitaire.
- Les cellules T ne peuvent pas tuer les cellules déclenchant la maladie, comme les cellules cancéreuses.

PD-L1 demande simplement aux cellules T de ne rien faire. Cela est important, car votre système immunitaire doit se mettre lui-même au repos après avoir combattu les infections et les autres maladies.

Malheureusement, les cellules cancéreuses peuvent produire le PD-L1 et tromper le système immunitaire. Le PD-L1 produit par les cellules cancéreuses se lie à la structure d'assemblage PD-1 sur les cellules T. De cette façon, les cellules cancéreuses peuvent empêcher les cellules T de se multiplier, de communiquer avec d'autres cellules immunitaires et de tuer les cellules cancéreuses. En utilisant les mêmes protéines de signalisation que celles du système immunitaire, les cellules cancéreuses peuvent demander aux cellules sanguines anticancéreuses de ne pas s'attaquer aux cellules cancéreuses.

Étant donné que les scientifiques ont découvert le PD-L1 dans de nombreux types de cancers, le PD-L1 peut être une bonne cible pour mettre au point un médicament contre

---

différents types de cancer. Si un médicament pouvait bloquer les protéines PD-L1 fabriquées par les cellules cancéreuses se liant à la structure d'assemblage PD-1 sur les cellules T, celles-ci pourraient toujours tuer les cellules cancéreuses.

Cette étude a été menée pour tester si un médicament qui bloque l'interaction entre PD-L1 et PD-1 peut être un médicament anticancéreux efficace.

---

## Quel a été le médicament à l'étude ?

L'atézolizumab est un nouveau médicament conçu pour agir sur le système immunitaire, et ce type de traitement est connu sous le nom d'**immunothérapie**. Il existe différents types d'immunothérapies et l'atézolizumab relève d'une **immunothérapie à base d'anticorps**.

- Les anticorps sont des protéines qui se lient uniquement à une cible. L'atézolizumab a été conçu pour se lier uniquement au PD-L1.
- En se liant au PD-L1 produit par les cellules cancéreuses dans le corps humain, l'atézolizumab pourrait empêcher l'interaction entre le PD-L1 présent dans les cellules cancéreuses et le PD-1 présent sur les cellules T.
- Si le PD-1 présent sur les cellules T restait vacant, les cellules T combattraient activement les cellules cancéreuses sans être trompées pour devenir inactives.

---

## Qu'est-ce que les chercheurs voulaient savoir ?

- Les chercheurs ont mené cette étude pour comparer différentes doses du nouveau médicament qui a été administré aux patients une fois toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse dans les veines.
- Les chercheurs voulaient savoir combien de personnes ont eu des effets secondaires à chaque dose après avoir reçu le médicament pendant cette étude.

### **Les principales questions pour lesquelles les chercheurs voulaient obtenir des réponses étaient :**

1. Quelles doses de l'atézolizumab pourraient être considérées comme sûres pour les patients ?
2. Quelle a été la plus grande dose d'atézolizumab qui pouvait être tolérée ?
3. Y avait-il des effets secondaires qui limitaient la quantité de médicament qu'un patient devait recevoir ?
4. D'après les résultats de cette étude, quelle dose d'atézolizumab les chercheurs recommandent-ils d'administrer aux patients dans les études à venir ?

### **Les autres questions pour lesquelles les chercheurs voulaient obtenir des réponses étaient :**

5. Que s'est-il passé à l'atézolizumab dans le corps lorsque les patients ont pris ce médicament ?
6. L'atézolizumab cause-t-il des réactions dans le système immunitaire ?
7. L'atézolizumab a-t-il un effet sur le cancer ?

## De quel genre d'étude s'agissait-il ?

---

Il s'agissait d'une étude de « **Phase 1** », ce qui signifie que cette étude a été l'une des premières portant sur l'atézolizumab. En fait, c'est la première fois que ce médicament est administré à des patients.

Cette étude a été considérée comme étant « **en ouvert** », car les médecins et les patients savaient quel médicament était pris et quelle dose était administrée.

La conception de l'étude a été appelée « **à dose progressive** », ce qui signifie que les nouveaux patients ont continué à recevoir des doses plus élevées du médicament. Le premier groupe de patients a reçu la dose la plus faible et a été observé par les investigateurs. Suite à cela, de nouveaux groupes de patients ont reçu une dose légèrement plus élevée du médicament mais uniquement si les groupes de patients précédents ne sont pas tombés malades à cause du médicament. Cela signifie que si les patients ont connu certains effets secondaires après avoir pris le médicament, les investigateurs ne donnaient pas aux nouveaux patients une dose plus élevée.

Pendant la progression de dose, les patients ont reçu des doses différentes de l'atézolizumab. Les chercheurs ont étudié les résultats pour les différentes doses, puis ont décidé d'une dose unique dont ils pensaient qu'elle serait utile. Ensuite, les patients ont été inclus dans le groupe « **expansion de dose** » pour étudier une dose unique de l'atézolizumab. Cela a permis aux chercheurs d'étudier une dose spécifique de ce médicament chez un plus grand nombre de patients.

## Quand et où l'étude a-t-elle eu lieu ?

---

Cette étude a commencé en juin 2011 et s'est terminée en septembre 2018. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

L'étude a eu lieu dans 16 centres aux États-Unis, 3 centres en France, 1 centre en Grande-Bretagne et 1 centre en Espagne.

## 2. Qui a participé à cette étude ?

**660 patients** ont pris part à cette étude. Parmi eux, 658 patients ont fourni des résultats sur la sécurité d'emploi du médicament, et 652 patients ont fourni des résultats sur son efficacité pour les patients cancéreux.

- Le patient le plus jeune avait 20 ans, tandis que le patient le plus âgé avait 89 ans. La plupart des patients (53 %) étaient âgés de 40 à 64 ans.
- La majorité des patients (77 %) étaient de race blanche. Un peu plus de la moitié des patients (53 %) étaient des hommes et moins de la moitié des patients (47 %) étaient des femmes.
- Des patients atteints de différents types de cancers pouvaient participer à cette étude, mais uniquement si les médecins pensaient qu'il n'y avait aucun autre médicament utile.
- Les patients avaient un cancer métastatique, ce qui signifie que leur cancer s'était propagé à d'autres parties du corps. Des patients atteints de cancers du sang à un stade avancé ont également participé à cette étude.

Les patients pouvaient prendre part à cette étude s'ils répondaient aux critères suivants :

- Avoir plus de 18 ans.
- Avoir un tissu cancéreux (échantillons de biopsie) disponible.
- Être suffisamment en bonne santé pour l'étude, avec un foie, des reins et un système sanguin en bon état.

Les patients qui ont rejoint l'étude plus tard et étaient dans les groupes d'expansion de dose devaient accepter de fournir des échantillons de biopsie à différents moments pendant l'étude.

Un patient ne pouvait pas participer à l'étude s'il répondait à l'un des critères suivants :

- Avoir reçu un autre type de traitement contre le cancer au cours des 3 dernières semaines avant le début de cette étude.
- Avoir certaines maladies du sang, des maladies cérébrales ou des maladies auto-immunes.
- Les mères qui allaitaient ou qui étaient enceintes n'étaient pas autorisées à prendre part à l'étude.

### 3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?

Les patients ont rejoint l'étude à différents moments à partir de 2011.

- Pendant l'étude, les patients ont reçu de l'atézolizumab par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.
- Une dose à la fois a été étudiée chez un groupe de patients avant que le groupe de patients suivant ayant rejoint l'étude ait reçu la dose supérieure suivante.
- Les patients qui ont rejoint l'étude plus tôt ont reçu des doses du médicament plus petites, tandis que les patients qui ont rejoint l'étude plus tard ont reçu des doses plus élevées.
- Les patients étaient autorisés à quitter l'étude à tout moment s'ils choisissaient de le faire ou si leurs médecins pensaient que c'était la bonne décision.
- Les patients ont été retirés de l'étude si leur maladie s'aggravait.

#### Dose de médicament de l'étude

Sur les 660 patients inclus dans cette étude, 658 patients ont reçu le traitement à l'atézolizumab. La plupart des patients ont reçu plus d'un traitement, et jusqu'à 99 traitements par patient ont été administrés.

Les patients ont rejoint l'un des six groupes, chaque groupe recevant une dose différente du médicament de l'étude :

Atézolizumab – dose de médicament	Nombre de patients ayant reçu cette dose
1 mg/kg	9
3 mg/kg	3
10 mg/kg	36
15 mg/kg	236
20 mg/kg	146

1 200 mg au total indépendamment du poids corporel	228
--	-----

### **Durée de participation à l'étude**

La plupart des patients sont restés dans l'étude un peu moins de 3 mois, tandis que d'autres l'ont quittée prématurément ou sont restés plus longtemps. La durée de participation la plus longue à l'étude a été d'un peu plus de 6 ans.

### **Qu'est-ce qui a été réalisé pendant l'étude ?**

Les patients ont été vus par leurs médecins de façon régulière. Les médecins ont prélevé des échantillons sur les patients pour les analyses de laboratoire et ont également effectué des tests et ont parlé avec les patients pour savoir comment ceux-ci réagissaient au médicament. Les médecins ont pris note des effets secondaires dus à l'atézolizumab. En cas d'effets secondaires mineurs, les médecins donnaient des traitements contre les effets secondaires. En cas d'effets secondaires graves, le traitement des patients avec le médicament était interrompu.

## **4. Quels ont été les résultats de l'étude ?**

### **Question 1 : Quelles doses de l'atézolizumab pourraient être considérées comme sûres pour les patients ?**

Les chercheurs ont étudié six doses différentes de l'atézolizumab. Cette étude a montré que toutes les doses étaient sûres pour les patients et que les effets secondaires pouvaient être gérés par les médecins.

### **Question 2 : Quelle a été la plus grande dose d'atézolizumab qui pouvait être tolérée ?**

Pendant la progression de dose, la dose la plus importante était de 20 mg/kg. Les chercheurs n'ont pas dépassé cette dose, ils n'ont donc pas trouvé la dose la plus élevée que les patients ne doivent pas dépasser.

### **Question 3 : Y avait-il des effets secondaires qui limitaient la quantité de médicament qu'un patient devait recevoir ?**

Les chercheurs n'ont pas trouvé des effets secondaires qui limiteraient l'administration de l'atézolizumab aux patients selon les doses testées.

### **Question 4 : D'après les résultats de cette étude, quelle dose d'atézolizumab les chercheurs recommandent-ils d'administrer aux patients dans les études à venir ?**

Selon les résultats de la dose 1 à 20 mg/kg testée pendant la progression de dose, les chercheurs ont décidé d'une dose fixe de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines, pour les études à venir. Par conséquent, les patients ayant rejoint l'étude plus tard ont été affectés à la partie d'expansion de dose de l'étude, et ils ont reçu d'atézolizumab à la dose recommandée de 1 200 mg administrée par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.

### Question 5 : Que s'est-il passé à l'atézolizumab dans le corps lorsque les patients ont pris ce médicament ?

---

Les patients ont reçu leur traitement une fois toutes les 3 semaines. Les chercheurs ont constaté que l'atézolizumab était resté dans le corps pendant toute la période de 3 semaines.

### Question 6 : L'atézolizumab cause-t-il des réactions dans le système immunitaire ?

---

Au début de l'étude, les chercheurs ont constaté que chez 3 % des patients (3 patients sur 100), le système immunitaire a réagi à l'atézolizumab. Ces patients avaient des anticorps anti-médicament (AAM) dans leur système immunitaire. Les AAM peuvent supprimer l'atézolizumab dans le corps, réduisant ainsi l'efficacité de ce médicament.

Après avoir pris le médicament, 28 % des patients (28 patients sur 100) étaient positifs aux AAM.

Cependant, les chercheurs ont constaté que la quantité de l'atézolizumab éliminée par les AAM dans le système immunitaire était très faible. En fait, lorsque les patients ont reçu 10 mg/kg et des doses plus élevées, la quantité éliminée n'était pas perceptible.

### Question 7 : L'atézolizumab a-t-il un effet sur le cancer ?

---

Les chercheurs ont essayé de savoir s'il y avait un effet de ce médicament sur le cancer chez les patients participant à l'étude. Ils ont constaté que certains types de cancers présentaient des améliorations en réponse à l'atézolizumab tandis que d'autres cancers ne répondaient pas.

Type de cancer	Nombre de patients évalués	Nombre de patients ayant eu des améliorations	Nombre de mois pendant lesquels les améliorations ont duré
Cancer du sein (HR+)	20	0	0
Cancer de la vessie	95	25	22
Cancer de la tête et du cou	32	7	7
Cancer de la peau	43	13	62
Cancer du poumon	89	20	16
Cancer de la prostate	25	1	1
Cancer du rein	72	10	13
Cancer du sein (triple négatif)	115	11	21
Types de cancer dans lesquels moins de 20 patients sont inclus	140	6	8



## 5. Quels ont été les effets secondaires ?

Les effets secondaires (également connus sous le nom « réactions indésirables ») sont des problèmes médicaux (comme un mal de tête) qui ont lieu au cours de l'étude.

- Tous les effets secondaires qui sont survenus pendant l'étude ont été signalés.
- Tous les effets secondaires n'étaient pas dus au médicament à l'étude.
- Personne dans cette étude n'a connu tous les effets secondaires.
- Certains patients ont eu certains des effets secondaires.

Les effets secondaires graves et fréquents sont indiqués dans les sections suivantes.

## Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met en jeu le pronostic vital, nécessite des soins hospitaliers ou provoque des problèmes durables. Pendant cette étude, 46 % de patients (46 patients sur 100) ont indiqué avoir eu un effet secondaire grave. Alors qu'il y a eu plusieurs effets graves, les plus fréquents (ou ceux qui sont survenus le plus) sont énumérés ci-dessous.

Effet secondaire grave	Combien de patients sur 100 ont eu cet effet secondaire ?
Essoufflement	4
Fièvre	3
Une infection qui affecte les reins, la vessie ou les tubes dans lesquels le corps évacue l'eau (IVU)	2
Douleur dans la région de l'estomac	2
Pneumonie	2
Liquide autour des poumons	2
Infection juste sous la peau (cellulite)	2
Pas assez d'eau dans l'organisme (déshydratation)	2
Sensation de fatigue	2
Concentration d'oxygène dans le sang inférieure à la normale	2
Faibles niveaux de globules rouges	1
Réaction sévère à une infection parfois appelée « empoisonnement du sang » ou « septicémie »	1
Douleur dorsale	1
Préjudice au niveau du rein	1
Changements généraux dans la fonction cérébrale	1
Caillot sanguin dans les poumons	1

### Décès

Au total, 13 patients sur 660 sont décédés pendant l'étude à cause des effets secondaires.

- Deux patients sont décédés suite à des infections (septicémie) et deux autres patients sont décédés à cause de crises cardiaques.
- Au total, 9 patients sont décédés pour les causes suivantes (une cause pour chaque patient) :
  - 1) Décès sans aucune cause indiquée
  - 2) Insuffisance hépatique
  - 3) Caillot de sang dans le foie
  - 4) Accumulation de pus dans le corps (empyème)
  - 5) Pneumonie
  - 6) Traumatisme crânien
  - 7) Surdose
  - 8) Tension artérielle élevée touchant les poumons (hypertension pulmonaire)
  - 9) Apport insuffisant en oxygène dans le corps (insuffisance respiratoire)

Sur les 13 décès, un décès dû à une insuffisance hépatique et un décès dû à une tension artérielle élevée touchant les poumons ont été considérés par les investigateurs comme étant liés au traitement à l'atézolizumab.

### **Changements au traitement en raison des effets secondaires**

Au cours de l'étude, certaines personnes ont décidé d'arrêter de prendre leur médicament à cause des effets secondaires :

- Parmi les 100 patients, 5 patients ont arrêté le traitement à cause des effets secondaires.
- Parmi les 100 patients, 28 patients ont arrêté leur traitement pendant un certain temps en raison d'effets secondaires, puis ont repris leur traitement.

### **Les effets secondaires les plus fréquents**

Pendant cette étude, environ 99 patients sur 100 (99 %) ont eu un effet secondaire qui n'a pas été considéré comme étant grave.

Plusieurs effets secondaires ont été signalés, mais ce résumé n'en cite que les plus fréquents qui ont touché plus de 20 patients sur chaque groupe de 100.

<b>Effets secondaires fréquents</b>	<b>Combien de patients sur 100 ont eu cet effet secondaire ?</b>
Sensation de fatigue	42
Envie de vomir (nausées)	30
Manque d'appétit	27
Diarrhée	23
Constipation	23
Essoufflement	23
Fièvre	22
Toux	22
Faible taux de globules rouges (anémie)	21
Envie de vomir (vomissements)	21

### **Autres effets secondaires**

Vous pouvez trouver des informations sur d'autres effets secondaires (non évoqués dans les sections ci-dessus) sur les sites Web mentionnés à la fin de ce résumé. Voir la section 8.

## **6. Quelle a été la contribution de cette étude à la recherche ?**

Les résultats présentés ici sont tirés d'une étude unique sur 660 patients atteints de plusieurs types différents de cancer. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en savoir plus sur l'atézolizumab :

- La dose de ce médicament qui peut être utilisée en toute sécurité dans de futures études
- Les types de cancers les plus susceptibles de répondre à ce traitement

Aucune étude ne peut à elle seule nous informer sur tous les risques et les avantages d'un médicament. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux des autres études portant sur le même médicament.

- Cela signifie que vous ne devez pas prendre des décisions fondées sur un simple résumé : parlez toujours à votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.

## 7. Y a-t-il des plans pour d'autres études ?

Plusieurs études sur des patients atteints de différents types de cancers et ayant reçu l'atézolizumab sont en cours. Certaines études portent sur l'association de l'atézolizumab avec d'autres médicaments anticancéreux.

Les études cliniques de l'atézolizumab peuvent être consultées à l'adresse :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=atezolizumab&cntry=&state=&city=&dist=>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=atezolizumab>

## 8. Où trouver plus d'informations ?

Vous pouvez trouver plus d'informations sur cette étude sur les sites Web répertoriés ci-dessous :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375842>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001422-23/GB>
- <https://forpatients.roche.com/en/search.html?query=atezolizumab>

### Qui puis-je contacter si j'ai des questions concernant cette étude ?

Si vous avez d'autres questions après avoir lu ce résumé :

- Contactez un représentant dans votre bureau local Roche.

Si vous avez pris part à cette étude et que vous avez des questions sur les résultats :

- Parlez avec le médecin de l'étude ou le personnel de l'étude à l'hôpital ou la clinique.

Si vous avez des questions concernant votre propre traitement :

- Consultez le médecin responsable de votre traitement.

### Qui a organisé et financé cette étude ?

Cette étude a été organisée et financée par Genentech, Inc., South San Francisco, CA, ÉTATS-UNIS. Genentech fait partie de F. Hoffmann-La Roche Ltd., dont le siège social est situé à Bâle, en Suisse.

### Titre complet de l'étude et autres informations d'identification

Le titre complet de cette étude est : « Étude d'escalade de dose de phase 1, en ouvert portant sur la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de l'atézolizumab (MPDL3280A) administré par voie intraveineuse en tant qu'agent unique à des patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques, ou d'hémopathies malignes ».

- Le numéro de protocole de cette étude est : PCD4989g.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude est : NCT01375842.

- Le numéro EudraCT de cette étude est : 2011-001422-23.