

Résumé vulgarisé des résultats de l'étude clinique

Essai évaluant l'association obinutuzumab et vénétoclax comparée à l'association obinutuzumab et chlorambucil chez des patients atteints d'un cancer du sang et de la moelle osseuse à long terme, appelé « leucémie lymphoïde chronique », et présentant des comorbidités (étude CLL14)

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

À propos de ce résumé

Table des matières

- [1. Informations générales sur l'étude](#)
- [2. Qui participe à cette étude ?](#)
- [3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?](#)
- [4. Quels sont actuellement les résultats de cette étude ?](#)
- [5. Quels sont les effets secondaires ?](#)
- [6. Comment cette étude contribue-t-elle à la recherche ?](#)
- [7. D'autres études sont-elles prévues ?](#)
- [8. Où puis-je trouver un complément d'information ?](#)

Le présent résumé porte sur les résultats d'un essai clinique (appelé « étude » dans ce document) et est rédigé à l'attention des personnes suivantes :

- Personnes issues de la population ; et
- Patients ayant participé à l'étude.

Ce résumé est basé sur des informations issues de l'analyse primaire de cette étude (août 2018). Il se peut que de nouvelles informations soient à présent disponibles.

L'étude a débuté en décembre 2014 et prendra fin en septembre 2021. Ce résumé comprend les résultats jusqu'au mois d'août 2018.

L'étude est toujours en cours au moment de la rédaction de ce résumé, lequel présente certains des résultats principaux d'une partie de l'étude.

Aucune étude ne peut à elle seule nous informer de tous les risques et bénéfiques d'un médicament. De nombreux intervenants et différentes études sont nécessaires pour obtenir une vue d'ensemble exhaustive d'un traitement.

Les résultats de cette étude peuvent différer de ceux d'autres études portant sur le même médicament.

- Par conséquent, vous ne devez pas prendre de décision sur base de ce seul résumé. Consultez toujours votre médecin avant de faire un choix concernant votre traitement.

Nous souhaitons remercier toutes les personnes prenant part à cette étude

Les participants à cette étude aident les chercheurs à répondre à des questions importantes sur la leucémie lymphoïde chronique et sur les traitements de l'étude.

Informations clés sur l'étude

- Cette étude a pour but de comparer un médicament récemment développé (le « traitement de l'étude ») à un traitement existant auprès de patients atteints d'un type de cancer du sang et de la moelle osseuse à long terme appelé « leucémie lymphoïde chronique » ou « LLC ».
- Dans le cadre de cette étude, les participants sont amenés à recevoir soit l'association médicamenteuse à l'étude (appelée « obinutuzumab + vénétoclax »), soit un traitement existant (appelé « obinutuzumab + chlorambucil »).
 - Le traitement attribué à chaque patient a été décidé au hasard.
- La phase principale de l'étude comprend 432 patients dans 21 pays différents.
- Jusqu'ici, l'étude a démontré que 88 % des patients du groupe sous obinutuzumab + vénétoclax étaient encore vivants ou ne présentaient aucune aggravation de leur cancer 2 ans au moins après l'instauration du traitement, contre 64 % des patients du groupe sous obinutuzumab + chlorambucil.
- Environ 49 % des patients (104 participants sur 212) du groupe sous obinutuzumab + vénétoclax ont présenté des effets secondaires graves, par comparaison à environ 42 % des patients (90 participants sur 214) du groupe sous obinutuzumab + chlorambucil.
- Les événements indésirables graves sont des effets secondaires qui :
 - entraînent le décès du patient ;
 - engagent le pronostic vital du patient ;
 - nécessitent une hospitalisation ou une prise en charge hospitalière prolongée ;
 - entraînent une invalidité ou une incapacité persistante ou importante ;
 - provoquent des anomalies congénitales chez un enfant né d'une patiente ayant reçu le traitement de l'étude ;
 - sont graves, de l'avis du médecin de l'étude.
- L'étude est toujours en cours au moment de la rédaction de ce résumé. Elle prendra fin en septembre 2021.

1. Informations générales sur l'étude

Pourquoi cette étude est-elle réalisée ?

La plupart des patients atteints d'une LLC présentent parallèlement d'autres problèmes médicaux. Ils reçoivent ainsi souvent deux traitements en association : l'obinutuzumab et le chlorambucil.

Par comparaison avec d'autres médicaments, l'association obinutuzumab + chlorambucil augmente l'espérance de vie générale des patients atteints d'une LLC, permettant ainsi à certains de vivre plus longtemps sans aggravation de leur cancer. Toutefois, ces agents de chimiothérapie détruisent non seulement les cellules cancéreuses, mais aussi souvent des cellules saines, entraînant des effets secondaires.

Il est donc indispensable de développer de nouveaux traitements pouvant être pris pendant une période déterminée, sans les effets secondaires de la chimiothérapie, pour permettre aux patients de vivre plus longtemps sans aggravation de leur cancer.

Quels sont les médicaments de l'étude ?

« **Obinutuzumab** » est un traitement existant prescrit aux patients atteints d'une LLC et présentant parallèlement d'autres problèmes médicaux.

- Il se prononce « o-bi-nu-tu-zu-mab ».
- Ce médicament agit en stimulant le système immunitaire de l'organisme pour mieux lutter contre le cancer, dans le but d'empêcher le développement et la prolifération des cellules cancéreuses.

Quels sont les médicaments de l'étude (suite) ?

L'obinutuzumab est souvent pris en association avec un autre traitement appelé « **chlorambucil** ».

- Prononcez « clo-ren-bu-cil ».
- Le chlorambucil est un agent de chimiothérapie qui détruit directement les cellules cancéreuses.

Dans le cadre de cette étude, l'obinutuzumab est aussi administré en association avec un nouveau médicament, « **vénétoclax** », à la place du chlorambucil.

- Prononcez « vé-né-to-clax ».
- Il s'agit d'un traitement qui détruit les cellules cancéreuses, mais différemment du chlorambucil.

Que souhaitent découvrir les chercheurs ?

- Cette étude a pour objectif d'examiner les effets, bons et mauvais, de deux associations de médicaments dans le traitement de patients atteints d'une LLC. Le premier traitement repose sur l'association médicamenteuse obinutuzumab et vénétoclax (obinutuzumab + vénétoclax, le traitement de l'étude).
- Le second traitement se rapporte à l'association médicamenteuse obinutuzumab et chlorambucil (obinutuzumab + chlorambucil, le traitement existant).
- Les chercheurs souhaitent comparer l'efficacité du traitement de l'étude par rapport à celle du traitement existant (voir la [section 4, « Quels sont actuellement les résultats de cette étude ? »](#)).
- Ils souhaitent également étudier le profil de sécurité du traitement de l'étude, en comptabilisant le nombre de patients déclarant des effets secondaires avec l'une ou l'autre association médicamenteuse au cours de cette étude (voir la [section 5, « Quels sont les effets secondaires ? »](#)).

La question principale à laquelle les scientifiques veulent répondre est la suivante :

Les patients atteints d'une LLC et d'autres problèmes médicaux en parallèle qui prennent le nouveau traitement vivent-ils plus longtemps sans aggravation de leur cancer que les patients à qui est prescrit le traitement existant ?

De quel type d'étude s'agit-il ?

Il s'agit d'une étude dite « de phase III ». Cela signifie que l'association obinutuzumab + vénétoclax a déjà été testée chez un nombre restreint de patients atteints d'une LLC avant la présente étude. Dans le cadre de cette étude, un nombre plus important de patients atteints d'une LLC reçoivent soit l'association obinutuzumab + vénétoclax, soit l'association obinutuzumab + chlorambucil (traitement standard pour la LLC). Cette étude a pour but de déterminer les effets secondaires liés à l'association obinutuzumab + vénétoclax, et si celle-ci contribue à prolonger l'espérance de vie des patients atteints d'une LLC sans aggravation du cancer.

L'étude est « randomisée ». Ce terme signifie que le choix du traitement reçu par les participants à l'étude est effectué de manière aléatoire, comme à pile ou face.

Il s'agit d'une étude « en ouvert ». Ce terme signifie que les participants et les médecins de l'étude ont connaissance du traitement attribué.

Où et quand l'étude a-t-elle lieu ?

L'étude a débuté en décembre 2014 par une « pré-étude » visant à observer les premiers effets secondaires du traitement de l'étude chez un nombre restreint de patients.

L'étude principale a commencé en juillet 2015 et prendra fin en septembre 2021. Ce résumé porte sur les résultats primaires allant jusqu'au mois d'août 2018. L'étude est toujours en cours au moment de la rédaction de ce rapport, lequel présente les résultats complets d'une partie de l'étude.

L'étude se déroule dans 196 centres répartis dans 21 pays d'Europe, d'Amérique du Nord et du Sud, ainsi qu'en Australie. La carte ci-dessous montre en bleu les pays où l'étude a lieu.

- Argentine
- Australie
- Autriche
- Brésil
- Bulgarie
- Canada
- Croatie
- Danemark
- Estonie
- France
- Allemagne
- Italie
- Mexique
- Nouvelle-Zélande
- Pologne
- Roumanie
- Russie
- Espagne
- Suisse
- Royaume-Uni
- États-Unis d'Amérique



2. Qui participe à cette étude ?

Cette étude porte sur 445 patients atteints d'une LLC et d'autres problèmes médicaux en parallèle, répartis comme suit : 13 patients dans la pré-étude, et 432 patients dans l'étude principale.

Les participants de l'étude principale étaient âgés de 41 à 89 ans lors de leur inclusion à l'étude. Sur les 432 participants, 289 (67 %) sont de sexe masculin, et 143 (33 %) sont de sexe féminin.

2. Qui participe à cette étude (suite) ?

Pour participer à l'étude, les patients devaient réunir les critères suivants :

- diagnostic de LLC nécessitant un traitement anticancéreux ;
- absence de traitement antérieur pour ce cancer ;
- autres pathologies.

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

Avant le début de l'étude principale, les effets secondaires précoces de l'association obinutuzumab + vénétoclax ont été examinés dans le cadre d'une petite « pré-étude » incluant 13 patients.

Pendant l'étude principale, les patients ont été assignés à l'un des deux groupes de traitement de manière aléatoire. Le choix du traitement a été effectué au hasard, par ordinateur. Le programme informatique a été établi de telle manière que la probabilité de recevoir le traitement de l'étude était quasiment la même que celle de recevoir le traitement existant.

Les deux traitements sont les suivants :

Traitement de l'étude = obinutuzumab + vénétoclax

Comprimé à avaler

À prendre tous les jours pendant un an après les 3 premières semaines

Injection dans une veine (parfois appelée injection intraveineuse [IV])

3 à 4 fois pendant les 3 premières semaines, puis tous les mois pendant 5 mois

Traitement existant = obinutuzumab + chlorambucil

Comprimé à avaler

Toutes les 2 semaines pendant 1 an

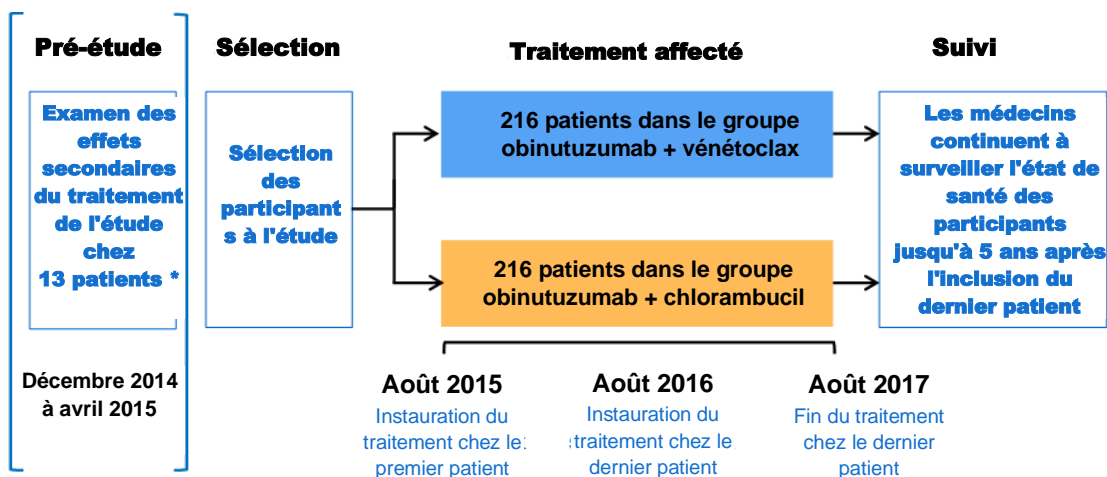
Injection dans une veine

3 à 4 fois pendant les 3 premières semaines, puis tous les mois pendant 5 mois

L'étude est toujours en cours, mais les patients ne reçoivent plus aucun des deux traitements. Ils doivent toutefois se rendre régulièrement au centre de l'étude pour des visites supplémentaires visant à vérifier leur état de santé général.

Le schéma ci-dessous illustre ce qu'il s'est passé jusqu'ici pendant l'étude, et quelles sont les étapes suivantes.

3. Que s'est-il passé pendant l'étude (suite) ?



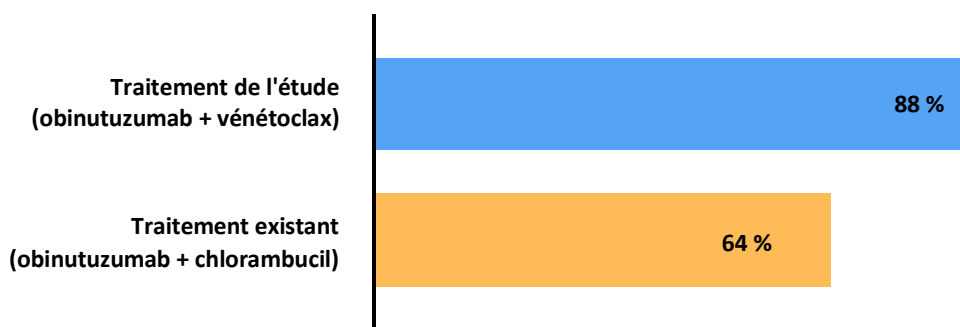
* Une personne a quitté la pré-étude prématurément en raison d'une réaction grave suite à la première dose d'obinutuzumab.

4. Quels sont actuellement les résultats de cette étude ?

Question : Combien de patients étaient encore vivants ou ne présentaient aucune aggravation de leur cancer 2 ans au moins après leur inclusion dans l'étude ?

Au total, 88 % des patients du groupe obinutuzumab + vénétoclax étaient encore vivants ou ne présentaient aucune aggravation de leur cancer 2 ans après leur inclusion dans l'étude. Ce pourcentage est à comparer au résultat de 64 % obtenu chez les patients sous obinutuzumab + chlorambucil lors de la première étude ayant démontré que l'association obinutuzumab + chlorambucil était un traitement efficace pour la LLC.

Combien de patients étaient encore vivants ou ne présentaient aucune aggravation de leur cancer 2 ans au moins après leur inclusion dans l'étude ?



Ces résultats ont répondu à la question principale des chercheurs et ont permis de démontrer que les patients atteints de LLC et d'autres problèmes médicaux en parallèle prenant ce nouveau traitement avaient une meilleure espérance de vie **sans aggravation du cancer** que les patients prenant le traitement existant.

Question : Combien de patients étaient encore vivants ou ne présentaient aucune aggravation de leur cancer 2 ans au moins après leur inclusion dans l'étude (suite) ?

Au cours de la période d'observation des patients de l'étude, 37 décès ont été constatés :

- Dans le groupe de traitement de l'étude (obinutuzumab + vénétoclax), 20 patients sur 216 (9,3 %) sont décédés.
- Dans le groupe de traitement existant (obinutuzumab + chlorambucil), 17 patients sur 216 (7,9 %) sont décédés.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces décès : aggravation de la maladie, effets indésirables graves liés au traitement, ou autre. Toutefois, dans la plupart des cas, les décès ne semblent pas avoir été causés par le traitement pour la LLC, de l'avis des médecins.

Il est trop tôt pour dire si le traitement de l'étude offre aux participants de l'étude une meilleure espérance de vie **en général**, par rapport au traitement existant. Les chercheurs espèrent être en mesure de répondre à cette question à la fin de cette étude.

Cette section présente uniquement certains des résultats principaux de l'étude obtenus à ce stade. Les informations sur les autres résultats sont disponibles sur les sites Web mentionnés à la fin du présent résumé vulgarisé (voir la [section 8](#)).

5. Quels sont les effets secondaires ?

Les effets secondaires, aussi appelés « événements indésirables », sont des problèmes médicaux indésirables (un mal de tête, par exemple) qui surviennent pendant une étude. Ils ne sont pas nécessairement liés à un traitement. Ces événements secondaires n'ont pas été constatés chez tous les patients.

Quels effets secondaires ont été observés pendant cette étude randomisée ?

Les effets secondaires observés pendant l'étude sont similaires à ceux d'études antérieures sur ces traitements, et aucune nouvelle préoccupation à cet égard n'a été soulevée.

Les effets secondaires fréquents et graves sont mentionnés dans les sections qui suivent.

Effets secondaires les plus fréquents

Au cours de cette étude, 97 personnes sur 100 (97 %) ont présenté au moins un effet secondaire. Au total, 94 % des patients affectés au traitement de l'étude ont déclaré un effet secondaire, comparativement à la proportion de plus de 99 % observée chez les patients ayant pris le traitement existant.

Les 10 effets secondaires les plus fréquents sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

| Effets secondaires les plus fréquemment observés dans la partie principale de cette étude | Patients prenant le traitement de l'étude (212 patients au total)* | Patients prenant le traitement existant (214 patients au total)* |
|---|--|--|
| Faible nombre de globules blancs (leucopénie) | 58 % (122 patients sur 212) | 57 % (122 patients sur 214) |
| Réaction liée à la perfusion intraveineuse d'un médicament | 45 % (95 patients sur 212) | 51 % (110 patients sur 214) |
| Diarrhée | 28 % (59 patients sur 212) | 15 % (32 patients sur 214) |
| Faible taux de plaquettes (fragments de cellules sanguines permettant au sang de coaguler) (thrombocytopenie) | 24 % (51 patients sur 212) | 23 % (50 patients sur 214) |
| Fièvre | 23 % (48 patients sur 212) | 15 % (33 patients sur 214) |
| Envie de vomir (nausées) | 19 % (40 patients sur 212) | 21 % (46 patients sur 214) |
| Faible nombre de globules rouges (anémie) | 17 % (35 patients sur 212) | 19 % (40 patients sur 214) |
| Toux | 16 % (34 patients sur 212) | 12 % (25 patients sur 214) |
| Sensation de fatigue | 15 % (32 patients sur 212) | 14 % (30 patients sur 214) |
| Constipation | 13 % (28 patients sur 212) | 9 % (19 patients sur 214) |

* Six patients (quatre qui devaient recevoir le traitement de l'étude et deux qui devaient recevoir le traitement existant) n'ont reçu aucun des deux traitements. Trois participants n'ont pas reçu le traitement en raison d'une aggravation de la maladie ; un participant a retiré son consentement à l'étude ; un participant a été retiré de l'étude par le médecin, et un patient est décédé avant de commencer le traitement. Étant donné que ces personnes n'ont reçu aucun des traitements étudiés, elles ne sont pas reprises dans le tableau des effets secondaires ci-dessus.

Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il entraîne le décès, engage le pronostic vital du patient, nécessite une hospitalisation ou une prise en charge hospitalière prolongée, entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, provoque des anomalies congénitales chez un enfant né d'une patiente ayant reçu le traitement de l'étude, ou s'avère sérieux de l'avis du médecin de l'étude.

Au cours de cette étude, 46 personnes sur 100 (46 %) ont présenté au moins un effet secondaire grave. Au total, 49 % des patients sous obinutuzumab + vénétoclax ont déclaré un effet secondaire grave, contre 42 % chez les patients sous obinutuzumab + chlorambucil.

Les effets secondaires graves survenant chez au moins trois personnes sur 100 (3 %) dans l'un des deux groupes de l'étude sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

| Effets secondaires graves observés dans la partie principale de cette étude | Patients prenant le traitement de l'étude (212 patients au total)* | Patients prenant le traitement existant (214 patients au total)* |
|---|--|--|
| Fièvre et faible nombre de globules blancs | 5 % (11 patients sur 212) | 4 % (8 patients sur 214) |
| Pneumonie (infection des poumons) | 5 % (10 patients sur 212) | 4 % (9 patients sur 214) |
| Fièvre | 4 % (8 patients sur 212) | 3 % (7 patients sur 214) |
| Réaction grave à une infection (appelée parfois « empoisonnement du sang » ou « sepsis ») | 3 % (6 patients sur 212) | 1 % (2 patients sur 214) |

* Six patients (quatre qui devaient recevoir le traitement de l'étude et deux qui devaient recevoir le traitement existant) n'ont reçu aucun des deux traitements. Trois participants n'ont pas reçu le traitement en raison d'une aggravation de la maladie ; un participant a retiré son consentement à l'étude ; un participant a été retiré de l'étude par le médecin, et un patient est décédé avant de commencer le traitement. Étant donné que ces personnes n'ont reçu aucun des traitements étudiés, elles ne sont pas reprises dans le tableau des effets secondaires ci-dessus.

Autres effets secondaires

Un complément d'information sur les autres effets secondaires (non mentionnés dans les sections qui précèdent) est disponible sur les sites Web mentionnés à la fin de ce résumé – voir la [section 8](#).

6. Comment cette étude contribue-t-elle à la recherche ?

Les résultats globaux de l'étude ont abouti à l'homologation du traitement de l'étude en 2019 aux États-Unis. Cela signifie que les médecins peuvent prescrire ce traitement à des patients atteints de LLC en dehors de l'étude. Une homologation similaire devrait être accordée dans d'autres pays.

Les informations présentées dans ce résumé portent sur une seule étude de 432 patients atteints d'une LLC et d'autres problèmes médicaux en parallèle. Ces résultats aident les chercheurs à développer leurs connaissances sur l'association médicamenteuse obinutuzumab + vénétoclax chez les patients atteints de ce type de cancer.

6. Comment cette étude contribue-t-elle à la recherche (suite) ?

Cette étude a mis en évidence qu'un nombre plus important de patients recevant le traitement de l'étude (obinutuzumab + vénétoclax) était encore vivant ou ne présentait aucune aggravation du cancer 2 ans au moins après l'instauration du traitement, par rapport aux patients recevant le traitement existant (obinutuzumab + chlorambucil). Les effets secondaires constatés pendant l'étude sont semblables à ceux observés au cours d'études antérieures sur ces traitements.

Aucune étude ne peut à elle seule nous informer de tous les risques et bénéfices d'un médicament. De nombreux intervenants et différentes études sont nécessaires pour obtenir une vue d'ensemble exhaustive d'un traitement. Les résultats de cette étude peuvent différer de ceux d'autres études portant sur le même médicament.

- Par conséquent, vous ne devez pas prendre de décision sur base de ce seul résumé. Consultez toujours votre médecin avant de faire un choix concernant votre traitement.

7. D'autres études sont-elles prévues ?

D'autres études sur les effets du vénétoclax sont en cours. Une nouvelle étude (NCT04285567) compare actuellement la même association médicamenteuse administrée à des patients atteints de LLC par rapport à différents traitements établis. Contrairement à la présente étude, les participants à l'étude NCT04285567 ne doivent pas nécessairement présenter d'autres pathologies.

8. Où puis-je trouver un complément d'information ?

Un complément d'information sur cette étude est disponible sur les sites Web suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02242942>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001810-24/DE>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-compare-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzu-46860.html>

Pour de plus amples informations sur les résultats de cette étude, le titre complet de l'article scientifique correspondant est le suivant : « Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions ». Les auteurs de ce document sont les suivants : K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon *et al.* Ce rapport est publié en anglais aux pages 2225 à 2236 de la revue « The New England Journal of Medicine », volume 380.

L'article scientifique sur la pré-étude porte le titre suivant : « Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia ». Les auteurs de ce document sont les suivants : K. Fischer, O. Al-Sawaf, A.-M. Fink, M. Dixon, J. Bahlo, *et al.* Ce rapport est publié en anglais aux pages 2702 à 2705 de la revue « Blood », volume 129.

À qui puis-je m'adresser en cas de question concernant l'étude ?

Si vous avez des questions supplémentaires après avoir lu ce résumé, vous pouvez :

- remplir le formulaire de contact de la plateforme à l'attention des patients : <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-compare-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzu-46860.html>
- contacter un délégué de Roche à votre centre régional : https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.html

Si vous participez à cette étude et avez la moindre question sur les résultats :

- contactez le médecin ou un membre du personnel de l'étude à l'hôpital ou à la clinique de l'étude.

Pour toute question sur votre traitement :

- contactez votre médecin traitant.

Qui organise et finance l'étude ?

F. Hoffmann-La Roche Ltd organise et finance cette étude ; son siège social est à Bâle, en Suisse. L'étude CLL14 est menée en collaboration avec le Groupe allemand de recherche sur la LLC dirigé par Michael Hallek, MD, Université de Cologne.

Le vénétoclax est développé par F. Hoffmann–La Roche et AbbVie Inc. ; il est commercialisé conjointement par AbbVie et Genentech aux États-Unis, et par AbbVie dans le reste du monde.

Titre complet de l'étude et autres identifiants

Le titre complet de l'étude est le suivant : « Essai de phase III, prospectif, ouvert, multicentrique, randomisé, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association obinutuzumab et vénétoclax (GDC-0199/ABT 199) comparée à l'association obinutuzumab et chlorambucil chez les patients atteints de LLC, non préalablement traités et présentant des comorbidités ».

L'étude est connue sous l'abréviation « CLL14 ».

- Numéro du protocole de cette étude : BO25323.
- Identifiant de l'étude sur ClinicalTrials.gov : NCT02242942.
- Numéro EudraCT de l'étude : 2014-001810-24.