

## Résumé des résultats de l'essai clinique

### Étude comparant le vénétoclax et la bendamustine (tous deux associés au rituximab) chez des personnes atteintes d'un cancer du sang et de la moelle épinière à croissance lente appelé « leucémie lymphoïde chronique » ou « LLC » qui a récidivé ou cessé de répondre à des médicaments ou à un traitement antérieur

Se référer à la fin du résumé pour le titre entier de l'étude.

#### À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (désigné par « étude » dans ce document) - rédigé à l'attention :

- des membres du public et
- des personnes qui ont participé à l'étude.

Ce résumé a été élaboré à partir des informations connues au moment de la rédaction..

L'étude a débuté en mars 2014 et s'est terminée en août 2022. Ce résumé a été rédigé une fois l'étude terminée.

Il est impossible qu'une seule étude puisse fournir toutes les informations sur les risques et effets bénéfiques d'un médicament. Pour découvrir toutes les informations dont nous avons besoin, il est nécessaire de mener de nombreuses études incluant de nombreux participants. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études évaluant le même médicament.

Par conséquent, vous ne devez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé - veuillez toujours consulter votre médecin avant de prendre toute décision concernant votre traitement.

#### Contenu du résumé

1. Informations générales sur cette étude
2. Qui a participé à cette étude ?
3. Que s'est-il passé pendant l'étude ?
4. Quels étaient les résultats de cette étude ?
5. Quels étaient les effets indésirables ?
6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?
7. Est-il prévu de mener d'autres études ?
8. Où puis-je trouver de plus amples informations ?

#### Glossaire

- LLC = leucémie lymphoïde chronique
- Réfractaire = lorsque le cancer cesse de répondre au médicament
- Rechute = lorsque le cancer revient même après un traitement
- Moelle osseuse = tissu spongieux que l'on trouve à l'intérieur de la plupart des os

## **Merci à toutes les personnes qui ont participé à cette étude**

Les participants ont aidé les chercheurs à répondre à d'importantes questions sur la leucémie lymphoïde chronique et les médicaments étudiés, à savoir le vénétoclax associé au rituximab et la bendamustine associée au rituximab.

### **Informations clés sur cette étude**

#### **Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?**

- Cette étude a été menée afin d'évaluer deux associations de médicaments chez des personnes atteintes d'un type de cancer du sang et de la moelle épinière appelé « leucémie lymphoïde chronique » et de déterminer la sécurité d'emploi de ces médicaments.

#### **Quels médicaments ont été étudiés et qui a participé ?**

- Dans le cadre de cette étude, les personnes ont été administrées un médicament appelé « vénétoclax » en association avec un médicament appelé « rituximab » ou un médicament appelé « bendamustine » en association avec du « rituximab ». L'association médicamenteuse administrée à chaque personne a été décidée de manière aléatoire.
- Cette étude a inclus 389 personnes réparties dans 20 pays.

#### **Quels étaient les résultats ?**

- Le principal résultat était qu'il fallait plus de temps pour que le cancer s'aggrave chez les personnes prenant l'association vénétoclax-rituximab que chez ceux sous bendamustine-rituximab.
- Chez 52 % des personnes (101 personnes sur 194) sous vénétoclax-rituximab, au moins un effet indésirable grave a été observé, par rapport à environ 45 % des personnes (84 personnes sur 188) sous bendamustine-rituximab.

# 1. Informations générales sur cette étude

## Pourquoi cette étude a-t-elle été menée ?

Il existe un type de cancer affectant le sang et la moelle épinière, appelé « leucémie lymphoïde chronique » ou « LLC », qui reste incurable même avec les meilleurs médicaments disponibles au fil des années. L'association rituximab-bendamustine est un traitement standard pour la LLC. La LLC réapparaît souvent après un traitement médicamenteux (ce qu'on appelle aussi une rechute) et le cancer peut cesser de répondre au médicament (on dit aussi qu'il est réfractaire). Cela signifie que nous avons besoin de médicaments qui agissent différemment afin d'aider les personnes dont la LLC a récidivé ou est réfractaire.

## Quels étaient les médicaments de l'étude ?

Cette étude a évalué 2 médicaments :

- Vénétoclax en association avec du rituximab (la nouvelle association thérapeutique)
- Bendamustine en association avec du rituximab

### Vénétoclax

- Prononcer « vé - né - to - klaks ».
- Une protéine (appelée « lymphome 2 à cellules B » ou « BCL-2 » en anglais) contribue à empêcher le corps de tuer les cellules cancéreuses.
- Le vénétoclax agit en s'alliant avec la BCL-2, ce qui permet au corps de la personne de tuer les cellules cancéreuses.

### Rituximab

- Prononcer « ri - tu - ksi - mab ».
- Ce type de médicament aide le système immunitaire à reconnaître les protéines sur les cellules cancéreuses.
- Il se peut que le rituximab contribue à améliorer l'efficacité d'autres médicaments qui tuent les cellules cancéreuses.

### Bendamustine

- Prononcer « Ben - da - muss - tine ».
- Ce médicament tue les cellules cancéreuses ; c'est une « chimiothérapie » ou « chimio ».
- Cela signifie que les cellules cancéreuses ne peuvent pas se diviser pour produire de nouvelles cellules et donc que le cancer ne peut pas progresser.

## Que voulaient découvrir les chercheurs ?

- Les chercheurs ont mené cette étude afin de comparer les associations vénétoclax-rituximab et bendamustine-rituximab dans le but de déterminer l'efficacité du vénétoclax administré en association avec du rituximab (voir rubrique 4 : « Quels étaient les résultats de cette étude ? »)
- Par ailleurs, ils voulaient également évaluer la sécurité d'emploi des médicaments en vérifiant le nombre de personnes qui présenteraient des effets indésirables, ainsi que leur gravité, lorsque chacune des associations de médicaments serait administrée pendant cette étude (voir rubrique 5 «Quels étaient les effets indésirables ?”).

### Les chercheurs souhaitent trouver la réponse à une question principale :

1. Chez combien de personnes le cancer s'est-il aggravé, et quel était le délai entre le début de l'étude et le moment où le cancer des personnes commençait à s'aggraver ?

### Les chercheurs souhaitent trouver la réponse à d'autres questions, comme par exemple :

2. Combien de personnes ont commencé à prendre un nouveau médicament contre la LLC ?
3. Combien de personnes sont décédées ?

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

---

Cette étude était une étude de phase 3. Cela veut dire que le vénétoclax avait déjà été évalué chez un plus faible nombre de personnes atteintes de LLC avant cette étude. Dans cette étude, un grand nombre de personnes atteintes de LLC ont pris soit l'association vénétoclax-rituximab ou l'association bendamustine-rituximab dans le but de découvrir les effets indésirables du vénétoclax associé au rituximab et pour savoir si le vénétoclax associé au rituximab modifiait la quantité de cellules cancéreuses dans le corps ou aidait les personnes atteintes d'une LLC à guérir de leur cancer pendant l'étude. Ensuite, on pourra décider s'il est possible d'approuver cette association de médicaments pour permettre aux médecins de la prescrire à leurs patients.

L'étude était « randomisée ». Cela signifie que l'attribution des médicaments aux participants à l'étude a été décidée de manière aléatoire, comme à pile ou face. Le fait d'attribuer au hasard les médicaments aux participants augmente la possibilité que les deux groupes incluent des personnes avec des caractéristiques similaires (par exemple, l'âge, l'appartenance ethnique). Les mêmes médicaments ont été testés au sein de chaque groupe, et les participants des deux groupes bénéficiaient de la même prise en charge.

Cette étude a été menée « en ouvert ». Cela veut dire que les participants à l'étude et les médecins de l'étude savaient quels médicaments de l'étude les participants prenaient.

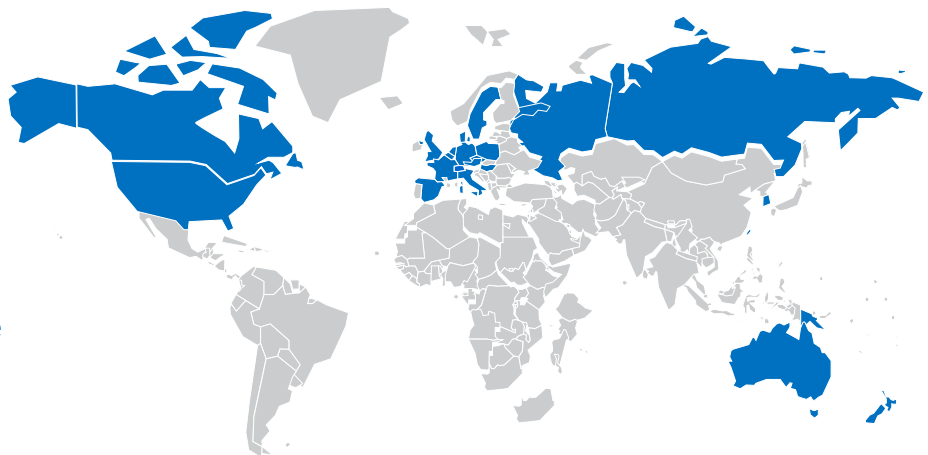
### Quand et où l'étude a-t-elle eu lieu ?

---

L'étude a débuté en mars 2014 et s'est terminée en août 2022. Ce résumé a été rédigé une fois l'étude terminée.

L'étude a été menée dans 111 centres répartis dans 20 pays d'Amérique du Nord, d'Océanie, d'Europe et d'Asie. La carte ci-dessous présente les pays dans lesquels cette étude a été menée.

- Australie
- Autriche
- Belgique
- Canada
- République tchèque
- Danemark
- France
- Allemagne
- Hongrie
- Italie
- Nouvelle Zélande
- Pologne
- République de Corée
- Fédération russe
- Espagne
- Suède
- Taïwan
- Pays-Bas
- Royaume-Uni
- États-Unis



## 2. Qui a participé à cette étude ?

389 personnes atteintes de LLC ont participé à cette étude.

Les participants étaient âgés de 18 ans et plus. 287 personnes sur 389 (74 %) étaient des hommes et 102 personnes sur 389 (26 %) étaient des femmes.

Les personnes pouvaient participer à l'étude si :

- elles étaient atteintes d'une LLC qui avait récidivé ou cessé de répondre aux médicaments ;
- elles avaient reçu entre 1 et 3 traitements antérieurs pour leur LLC, y compris au moins une chimiothérapie ;
- elles présentaient un score de performance sur l'échelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 1 ou de 0, ce qui signifie qu'elles pouvaient réaliser des activités aussi bien ou presque aussi bien qu'avant leur maladie ;
- leur reins et leur foie fonctionnaient bien.

Les personnes ne pouvaient pas participer à l'étude si :

- elles avaient reçu précédemment des cellules saines qui fabriquent le sang de la part d'un donateur ; c'est ce qu'on appelle une « greffe allogénique de cellules souches » ;
- leur LLC s'était transformée en cancer des ganglions lymphatiques, à savoir en un « lymphome non hodgkinien agressif » ;
- elles présentaient un autre type de cancer en plus de leur LLC ;
- elles avaient déjà pris du vénétoclax ou un autre médicament anticancéreux au cours des 28 jours précédant la participation à l'étude.

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

Pendant l'étude, les personnes ont été sélectionnées afin qu'elles reçoivent l'une de 2 associations de médicaments. Les médicaments ont été sélectionnés de manière aléatoire par un ordinateur.

Les médicaments de l'étude ont été administrés en « cycles de traitement ». Pour cette étude, chaque cycle de traitement durait 28 jours et il y avait 6 cycles de traitement au total.

Les groupes de médicaments étaient les suivants :

- **Groupe A : vénétoclax en association avec du rituximab** – vénétoclax à prendre une fois par jour sous la forme de comprimés par voie orale et une perfusion de rituximab dans une veine le jour 1 de chaque cycle de traitement.
- **Groupe B : bendamustine en association avec du rituximab** – une perfusion de bendamustine dans une veine les jours 1 et 2 de chaque cycle de traitement et une perfusion de rituximab dans une veine le jour 1 de chaque cycle de traitement.

Les personnes ont continué de recevoir les médicaments jusqu'à ce qu'elles présentent trop d'effets indésirables, que leur maladie s'aggrave ou qu'elles arrêtent l'étude pour d'autres raisons définies. À la fin de l'étude, les patients des deux groupes qui avaient besoin de médicaments ont été autorisés à être traités de nouveau et à recevoir l'association vénétoclax-rituximab.

L'organigramme de l'étude ci-dessous explique le déroulement de l'étude plus en détail.

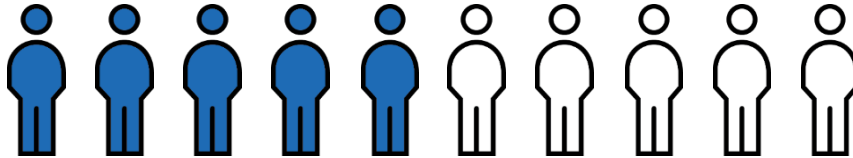


## Question 2 : Combien de personnes ont commencé à prendre un nouveau médicament contre la LLC ?

---

Une autre information que les chercheurs ont mis en évidence était le nombre de personnes qui ont commencé à prendre un nouveau médicament contre leur LLC et qui ont arrêté de recevoir une des associations de médicaments dans cette étude.

- Dans le groupe sous vénétoclax-rituximab, près de 49 % des personnes ont commencé un nouveau médicament avant la fin de l'étude.
- Dans le groupe sous bendamustine-rituximab, près de 67 % des personnes ont commencé un nouveau médicament avant la fin de l'étude.



**Environ 5 personnes sur 10 (49 %) ont commencé un nouveau médicament contre la LLC dans le groupe sous vénétoclax-rituximab**



**Environ 7 personnes sur 10 (67 %) ont commencé un nouveau médicament contre la LLC dans le groupe sous bendamustine-rituximab**

## Question 3 : Combien de personnes sont décédées ?

---

Les chercheurs ont également vérifié le nombre de personnes décédées pendant l'étude.

- Dans le groupe sous vénétoclax-rituximab, 26 personnes sur 194 (13 %) sont décédées.
- Dans le groupe sous bendamustine-rituximab, 28 personnes sur 195 (14 %) sont décédées.

Cette rubrique présente uniquement les principaux résultats de cette étude. Vous pouvez trouver des informations sur les autres résultats en consultant les sites Internet mentionnés à la fin de ce résumé (voir rubrique 8).

## 5. Quels étaient les effets indésirables ?

Les effets indésirables sont des problèmes médicaux (par ex, vertiges) qui surviennent pendant l'étude.

- Ce résumé décrit ces effets indésirables car les médecins de l'étude estiment qu'ils étaient liés aux médicaments administrés pendant l'étude.
- Cela ne veut pas dire que tous les participants à l'étude ont présenté tous les effets indésirables.
- Les effets indésirables peuvent être légers à très graves et peuvent varier d'une personne à une autre.

Il est important de savoir que les effets indésirables signalés dans ce document ont été observés dans cette seule étude. Par conséquent, les effets indésirables énumérés ici peuvent être différents de ceux qui ont été observés dans d'autres études ou de ceux qui sont mentionnés dans la notice des médicaments.

Les effets indésirables graves et fréquents sont énumérés dans les rubriques suivantes.

### Effets indésirables graves

Un effet indésirable est considéré « grave » lorsqu'il est potentiellement mortel, entraîne une hospitalisation ou des problèmes à long-terme.

Dans le groupe sous bendamustine-rituximab, 7 personnes ont été exclues des signalements d'effets indésirables car elles n'avaient pas reçu une dose validée de médicament. Pendant cette étude, presque 5 personnes sur 10 (48 %) ont présenté au moins un effet indésirable grave. Environ 52 % des personnes sous vénétoclax-rituximab, ont présenté un effet indésirable grave, par rapport à environ 45 % des personnes sous bendamustine-rituximab.

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il s'agit des effets indésirables graves les plus fréquemment observés dans les deux groupes de traitement chez 10 % des personnes appartenant à l'un ou l'autre groupe de traitement. Certaines personnes ont présenté plusieurs effets indésirables ; elles sont par conséquent incluses dans plusieurs lignes du tableau.

Effets indésirables les plus graves signalés au cours de cette étude	Personnes sous vénétoclax-rituximab (194 personnes au total)	Personnes sous bendamustine-rituximab (188 personnes au total)
Infections et infestations	21 % (41 personnes sur 194)	24 % (45 personnes sur 188)
Problèmes avec le sang et d'autres liquides corporels comme la lymphe	10 % (19 personnes sur 194)	15 % (28 personnes sur 188)
Croissance incontrôlée de cellules ou de tissus - non-cancéreux, cancéreux et non précisé	11 % (22 personnes sur 194)	9 % (16 personnes sur 188)



Des participants à l'étude sont décédés en raison d'effets indésirables qui étaient peut-être liés à l'un des médicaments de l'étude. Ces participants étaient :

- Dans le groupe sous vénétoclax-rituximab, 18 personnes sur 194 (9 %).
- Dans le groupe sous bendamustine-rituximab, 17 personnes sur 188 (9 %).

Au cours de l'étude, des personnes ont choisi d'arrêter de prendre leur médicament à cause des effets indésirables :

- Dans le groupe sous vénétoclax-rituximab, 37 personnes sur 194 (19 %) ont arrêté de prendre leur médicament.
- Dans le groupe sous bendamustine-rituximab, 18 personnes sur 188 (10 %) ont arrêté de prendre leur médicament.

### Effets indésirables les plus fréquents

Au cours de cette étude, près de 9 personnes sur 10 (89 %) ont présenté un effet indésirable qui a été considéré comme étant lié aux médicaments de l'étude. Environ 88 % des personnes sous vénétoclax-rituximab, ont présenté un effet indésirable qui a été considéré comme étant lié aux médicaments de l'étude, par rapport à environ 90 % des personnes sous bendamustine-rituximab.

Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il s'agit des effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes de traitement chez 10 % des personnes appartenant à l'un ou l'autre groupe de traitement. Certaines personnes ont présenté plusieurs effets indésirables ; elles sont par conséquent incluses dans plusieurs lignes du tableau.

Dans le groupe sous bendamustine-rituximab, 7 personnes ont été exclues des signalements d'effets indésirables car elles n'avaient pas reçu une dose validée de médicament.

Effets indésirables les plus fréquents signalés au cours de cette étude	Personnes sous vénétoclax-rituximab (194 personnes au total)	Personnes sous bendamustine-rituximab (188 personnes au total)
Faible taux de globules blancs	23 % (44 personnes sur 194)	24 % (45 personnes sur 188)
Réaction liée à la perfusion	9 % (17 personnes sur 194)	23 % (43 personnes sur 188)
Fièvre	2 % (4 personnes sur 194)	12 % (22 personnes sur 188)
Faible taux de fragments de cellules sanguines qui contribuent à la coagulation du sang - appelée « plaquettes »	1 % (2 personnes sur 194)	13 % (24 personnes sur 188)

### Autres effets indésirables

Vous pouvez trouver des informations sur les autres effets indésirables (non mentionnés dans les rubriques ci-dessus) en consultant les sites Internet répertoriés à la fin de ce résumé (voir rubrique 8).

## 6. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche ?

Les informations présentées dans ce document sont basées sur une seule étude évaluant 389 personnes atteintes de LLC. Ces résultats ont aidé les chercheurs à enrichir leurs connaissances sur la LLC récidivante ou qui a cessé de répondre aux médicaments. Ils comprennent aussi mieux la manière dont l'association du vénétoclax et du rituximab pourrait être utilisée dans la prise en charge de la LLC.

Dans cette étude, le cancer a mis plus de temps pour s'aggraver chez les personnes sous vénétoclax-rituximab que chez celles qui prenaient l'association bendamustine-rituximab. Un nombre plus faible de personnes sous vénétoclax-rituximab a dû commencer un nouveau médicament contre la LLC que celles sous bendamustine-rituximab. Les effets indésirables de l'association vénétoclax-rituximab étaient semblables à ceux que les personnes prenant les médicaments séparément ont présenté dans d'autres études.

Il est impossible qu'une seule étude puisse fournir toutes les informations sur les risques et effets bénéfiques d'un médicament. Pour découvrir toutes les informations dont nous avons besoin, il est nécessaire de mener de nombreuses études incluant de nombreux participants. Les résultats de cette étude peuvent être différents de ceux d'autres études évaluant le même médicament.

- **Par conséquent, vous ne devez pas prendre de décisions sur la base de ce seul résumé - veuillez toujours consulter votre médecin avant de prendre toute décision concernant votre médicament.**

## 7. Est-il prévu de mener d'autres études ?

Au moment de la rédaction de ce résumé, il n'y a aucune autre étude de prévue pour évaluer le vénétoclax associé au rituximab.

## 8. Où puis-je trouver de plus amples informations ?

Vous trouverez de plus amples informations sur cette étude en consultant les sites Internet suivants :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02005471>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002110-12/results>

Si vous souhaitez en savoir plus sur les résultats de cette étude, le titre entier de l'article scientifique [pertinent le plus récent est « Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab » \(« Endurer une MRM indétectable et résultats actualisés dans la LLC après l'administration de vénétoclax-rituximab pendant une durée fixe »\)](#). Les auteurs de cet article scientifique sont John F. Seymour, Thomas J. Kipps, Barbara F. Eichhorst, James D'Rozario, Carolyn J. Owen et d'autres. L'article a été publié en 2022, dans la revue intitulée « Blood » (« Sang »), volume numéro 140, pages 839 à 850.

D'autres articles scientifiques portant sur cette étude incluent [Kater et al., \(2020\)](#), [Kater et al., \(2019\)](#) et [Seymour et al., \(2018\)](#).

## **Qui dois-je contacter si je me pose des questions à propos de cette étude ?**

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

- Consultez la plateforme « ForPatients » et remplissez le formulaire de prise de contact – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-evaluate-the-benefit-of-venetoclax-plus-ritu-04186.html>
- Prenez contact avec un représentant de Roche dans votre région.

Si vous avez participé à cette étude et que vous avez des questions à propos des résultats :

- Parlez-en au médecin ou au personnel de l'étude à l'hôpital ou à la clinique où l'étude a été menée.

Si vous avez des questions concernant le médicament que vous prenez :

- Parlez-en au médecin qui vous prescrit votre médicament.

## **Cette étude a été organisée et financée par qui ?**

Cette étude a été organisée et financée par F. Hoffmann-La Roche Ltd, dont le siège social est à Bâle en Suisse. Le vénétoclax est développé par Genentech, Inc., un membre du groupe Roche, conjointement avec AbbVie. Ce médicament est commercialisé conjointement par Genentech, Inc. et AbbVie aux États-Unis, et il est commercialisé par AbbVie hors États-Unis.

## **Titre entier de l'étude et autres informations identifiables**

Le titre entier de cette étude est : « [A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia \(CLL\) \(MURANO\)](#) (« Étude visant à évaluer les bienfaits de l'association vénétoclax-rituximab par rapport à l'association bendamustine-rituximab chez des participants atteints de leucémie lymphoïde chronique (CLL) récidivante ou réfractaire (MURANO) ») ».

L'étude est connu sous le nom de « MURANO ».

- Le numéro de protocole de cette étude est : GO28667.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov de cette étude sur est : NCT02005471.
- Le numéro EudraCT de cette étude est : 2013-002110-12.