

Résumé des résultats de l'essai clinique

Étude visant à évaluer un nouveau médicament appelé GDC-0134 destiné aux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)

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

À propos de ce résumé

Il s'agit d'un résumé des résultats d'un essai clinique (appelé « étude » dans ce document).

Ce résumé est rédigé pour :

- le grand public;
- les personnes qui ont participé à l'étude, appelées « participants ».

Ce résumé est basé sur l'information connue au moment de la rédaction.

L'étude a commencé en mai 2016 et s'est terminée en mars 2020. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

Aucune étude unique ne peut nous faire connaître tout sur les risques et les avantages d'un médicament. Il faut de nombreuses études avec beaucoup de personnes pour découvrir tout ce que nous devons savoir. Les résultats de cette étude pourraient différer des résultats d'autres études sur le même médicament.

- **Cela signifie que vous ne devriez pas prendre de décisions en fonction de ce seul résumé.**
- **Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.**

Contenu du résumé

1. Renseignements généraux concernant 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. Comment cette étude a-t-elle aidé la recherche?
7. Y a-t-il d'autres études prévues?
8. Où puis-je trouver plus de renseignements?

Merci aux personnes qui ont participé à cette étude

Les personnes qui ont participé ont aidé les chercheurs à répondre à certaines questions importantes sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et un médicament à l'étude appelé GDC-0134.

Principaux renseignements concernant cette étude

- Cette étude a été réalisée pour déterminer à quel point il était sécuritaire pour les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) de recevoir un nouveau médicament à l'étude.
- Certains patients ont reçu un médicament appelé GDC-0134, alors que d'autres ont reçu un placebo qui ne contenait aucun médicament. Le traitement administré à chaque patient a été déterminé au hasard.
- Cette étude a inclus 49 patients atteints de SLA provenant de 3 pays.
- La principale observation a été l'existence d'un risque associé à la prise de ce médicament. On ne sait pas si ce médicament procure des bienfaits.
- Cette étude comportait 3 parties. Les 49 patients pouvaient participer à plus d'une partie de l'étude :
 - Dix-sept patients ont été traités dans la partie 1 et ont reçu une dose du médicament jusqu'à quatre fois séparées. Aucun n'a présenté d'effets secondaires graves causés par le médicament à l'étude
 - Trente patients ont été traités dans la partie 2 pendant une période maximale de 4 semaines. Aucun n'a présenté d'effets secondaires graves causés par le médicament à l'étude
 - Trente-deux patients ont été traités à long terme dans la partie 3 et ont reçu le médicament pendant un maximum de 48 semaines. Trois patients ont présenté des effets secondaires graves causés par le médicament à l'étude
- Le promoteur a décidé d'arrêter d'étudier ce médicament.

1. Renseignements généraux concernant cette étude

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée?

La sclérose latérale amyotrophique (**SLA**) est une maladie incurable. Elle touche environ 3 adultes sur 100 000 aux États-Unis. Les personnes sont souvent âgées de 40 à 70 ans lorsqu'elles reçoivent leur diagnostic.

La SLA est une maladie caractérisée par une défaillance (**dégénérescence**) des nerfs qui contrôlent les mouvements du corps. Elle touche les membres, la parole, la déglutition (action d'avaler) et la respiration.

Les patients atteints de SLA peuvent se détériorer au point de nécessiter des machines pour les aider à respirer. La majorité des patients atteints de SLA meurent dans les 3 à 5 ans suivant leur diagnostic.

Il n'y avait que deux médicaments disponibles pour les patients atteints de SLA au moment où cette étude a commencé. Dans certains pays, il n'y avait qu'un seul médicament disponible. Par conséquent, il était nécessaire de mettre au point d'autres nouveaux médicaments susceptibles d'être plus efficaces ou plus sécuritaires.

Le GDC-0134 a été évalué chez des modèles animaux. Selon les résultats de ces études, les chercheurs ont décidé que le GDC-0134 pourrait être utile comme nouveau médicament potentiel chez les patients atteints de SLA.

Cette étude a été menée pour déterminer s'il était sécuritaire pour les patients atteints de SLA de prendre le GDC-0134. C'était la première fois que le GDC-0134 était administré à des humains.

Quel était le médicament à l'étude?

Les chercheurs ont identifié une protéine dans le corps qui favoriserait la dégénérescence des nerfs; cette protéine s'appelle **DLK**.

- La DLK peut dégénérer les nerfs dans plusieurs maladies, y compris la SLA.
- Le GDC-0134 bloque la DLK. Il est ce que l'on appelle un **inhibiteur de la DLK**.
- Le GDC-0134 pourrait être utile pour les patients atteints de SLA.
- Les chercheurs voulaient en apprendre davantage sur les effets du GDC-0134 chez les patients atteints de SLA. Pour ce faire, **on a donc réalisé cette étude évaluant le GDC-0134**. L'étude a été conçue pour déterminer s'il est sécuritaire d'administrer le GDC-0134 aux humains.

Certains patients ont reçu le traitement par le GDC-0134, alors que d'autres ont reçu un traitement par **placebo**.

- Le placebo ressemblait au GDC-0134, mais ne contenait aucun médicament actif. Cela signifie qu'il n'entraînait aucun effet sur le corps causé par une substance pharmacologique.
- En comparant les effets des deux traitements (GDC-0134 et placebo), les chercheurs voulaient découvrir l'effet réel (dans le présent cas, les problèmes potentiels d'innocuité) du médicament à l'étude.

Qu'est-ce que les chercheurs voulaient savoir?

La question principale à laquelle les chercheurs voulaient répondre était la suivante :

1. Dans quelle mesure était-il sécuritaire pour les patients atteints de SLA de recevoir le GDC-0134?

Une autre question à laquelle les chercheurs voulaient répondre était la suivante :

2. Qu'advient-il du GDC-0134 dans le corps?

De quel type d'étude s'agissait-il?

Il s'agissait d'une « **étude de phase I** ». Le terme « phase I » signifie qu'on en était au tout début de l'évaluation du GDC-0134. De fait, c'était la première fois que des patients recevaient ce médicament.

Dans une partie de l'étude, les patients ont reçu plusieurs doses uniques, chacune séparée par quelques semaines. La dose initiale était faible, mais elle était ensuite augmentée par palier de façon continue. Chaque fois qu'un patient recevait une dose, il pouvait s'agir du GDC-0134 ou du placebo. C'est ce qu'on appelle une « **dose croissante unique** » (partie 1).

Dans une autre partie de l'étude, différents groupes de patients ont reçu de multiples doses (une dose par jour pendant environ 28 jours consécutifs). Le groupe recevant la dose la plus faible ont commencé les premiers à recevoir leur traitement. Une fois que la dose la plus faible se révélait sécuritaire, un autre groupe de patients recevait ensuite la dose du palier suivant. Dans chaque groupe, les patients pouvaient recevoir le GDC-0134 ou le placebo. C'est ce qu'on appelle des « **doses croissantes multiples** » (partie 2).

Dans la troisième partie de l'étude, les patients recevaient des doses multiples pendant une période de temps plus longue. La plus longue période pendant laquelle les patients ont reçu des doses était d'environ 48 semaines (un peu moins d'un an). Les doses ont changé durant cette période. Dans cette partie, tous les patients ont reçu le GDC-0134. C'est ce qu'on appelle une « **phase de prolongation ouverte évaluant l'innocuité** » (partie 3).

Les parties 1 et 2 étaient **contrôlées par placebo**, ce qui signifie que les chercheurs pouvaient comparer les résultats des patients ayant reçu le médicament à ceux des patients ayant reçu le placebo, c'est-à-dire une pilule sans aucun médicament.

L'étude était à « **répartition aléatoire** ». Cela signifie que c'était le hasard qui décidait de qui recevait le vrai médicament et de qui recevait le placebo dans la partie 2. Le fait de choisir au hasard de cette façon augmente la probabilité que les types de participants dans les deux groupes (par exemple, selon l'âge ou la race) soient équilibrés. Dans la partie 1, tous les patients étaient répartis aléatoirement chaque fois qu'ils recevaient une nouvelle dose, de sorte que le même patient pouvait recevoir le GDC-0134 et le placebo à différentes occasions.

Les parties 1 et 2 de l'étude étaient menées à « **double insu** », c'est-à-dire que les patients et leurs médecins ne savaient pas qui recevait le médicament et qui recevait le placebo. L'insu du traitement est un moyen de réduire tout biais dans les rapports des patients et des médecins au sujet du traitement.

Quand et où l'étude a-t-elle eu lieu?

L'étude a commencé en mai 2016 et s'est terminée en mars 2020. Ce résumé a été rédigé après la fin de l'étude.

L'étude a eu lieu dans 10 centres d'étude situés dans 3 pays :

- Canada
- Pays-Bas
- États-Unis

2. Qui a participé à cette étude?

Un total de 49 patients uniques atteints de SLA ont participé à cette étude. Cette étude comportait 3 parties. Les patients pouvaient participer à plus d'une partie de l'étude. Les résultats sont rapportés pour les patients de chaque partie de l'étude :

Partie 1 17 patients	Partie 2 30 patients	Partie 3 32 patients
Hommes : 11 (65 %) Femmes : 5 (35 %)	Hommes : 18 (60 %) Femmes : 12 (40 %)	Hommes : 22 (69 %) Femmes : 10 (31 %)
Plage des âges : 37 à 74 ans	Plage des âges : 37 à 73 ans	Plage des âges : 38 à 76 ans

Les patients pouvaient participer à l'étude si :

- Ils avaient au moins 18 ans.
- Ils étaient atteints de SLA, peu importe leur sexe et peu importe leur type de diagnostic (SLA possible, probable ou certaine).
- Ils présentaient une certaine capacité (force musculaire) à respirer, c'est-à-dire une capacité vitale forcée en position verticale d'au moins 50 %.
- Ils étaient capables d'avaler les pilules ou de les prendre avec une compote de pommes.
- Ils étaient capables de rester à jeun (aucune ingestion de nourriture) pendant 8 heures avant la prise du médicament et 2 heures après celle-ci dans les parties 1 et 2 de l'étude.

Les patients ne pouvaient participer à l'étude dans les cas suivants :

- Ils ne pouvaient subir un test de la vue ou ils présentaient une autre affection médicale de l'œil.
- Ils étaient atteints de certaines autres maladies causées par la dégénérescence des nerfs.
- Ils présentaient certaines affections médicales particulières.
- Ils prenaient d'autres médicaments expérimentaux pour la SLA (les patients prenant des médicaments approuvés pour la SLA pouvaient continuer à prendre ceux-ci tant que leur dose était stable pendant une certaine période de temps avant le début de leur participation à cette étude).

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

On **exigeait certaines périodes de jeûne** pour la partie 1, de même que pour les jours 1 et 15 de la partie 2. Les patients prenaient leurs traitements sous forme de capsule (GDC-0134 ou placebo) après un jeûne de 8 heures durant la nuit. Ils n'étaient pas autorisés à manger pendant 2 heures après la prise du médicament.

Les autres jours de la partie 2, et tout au long de la partie 3, les patients pouvaient prendre leurs traitements sans égard à la nourriture.

Partie 1

Les patients étaient inclus dans l'un des deux groupes (A et B). Dans chaque groupe, le même patient recevait son traitement à une certaine dose donnée, puis après au moins 2 semaines, il recevait une dose plus élevée. Ils pouvaient recevoir soit le GDC-0134 soit le placebo à chaque nouveau palier de dose. Ceci était répété comme suit :

Groupe A : 20 mg → 40 mg → 80 mg → 160 mg

Groupe B : 320 mg → 640 mg

Placebo : À chaque palier de dose, deux patients du même groupe étaient répartis aléatoirement pour recevoir le placebo, pendant que le restant du groupe recevait le GDC-0134.

Partie 2

Les patients étaient inclus dans différents groupes posologiques et étaient traités pendant 28 jours. Les traitements (placebo ou GDC-0134) étaient attribués de manière aléatoire à chaque patient, au moyen d'un programme informatique. Les groupes posologiques sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Partie 3

Tous les participants recevaient le GDC-0134 et en étaient informés (c'est ce qu'on appelle un traitement « **en mode ouvert** ») Cette partie de l'étude était réalisée pour déterminer à quel point le médicament à l'étude était sécuritaire lorsqu'il était administré à long terme, soit jusqu'à 48 semaines. Les traitements étaient administrés une ou deux fois par jour (600 mg x 2). Les patients pouvaient recevoir différentes doses à différents moments.

Autres détails des différentes parties de l'étude :

<p>Partie 1</p> <p>Traitement à dose croissante unique</p> <p>N^{bre} total de patients = 17</p>	<p>Partie 2</p> <p>Traitement à doses croissantes multiples</p> <p>N^{bre} total de patients = 30</p>	<p>Partie 3</p> <p>Phase de prolongation ouverte évaluant l'innocuité</p> <p>N^{bre} total de patients = 32</p>
<p>Groupe A – 9 patients Doses : 20 mg, 40 mg, 80 mg et 160 mg (GDC-0134 ou placebo)</p> <p>Groupe B – 8 patients Doses : 320 mg et 640 mg (GDC-0134 ou placebo)</p>	<p>100 mg - 8 patients ont reçu le GDC-0134, 2 patients ont reçu le placebo</p> <p>200 mg - 4 patients ont reçu le GDC-0134, 1 patient a reçu le placebo</p> <p>400 mg - 4 patients ont reçu le GDC-0134, 1 patient a reçu le placebo</p> <p>800 mg - 4 patients ont reçu le GDC-0134, 1 patient a reçu le placebo</p> <p>1200 mg - 4 patients ont reçu le GDC-0134, 1 patient a reçu le placebo</p>	<p>Les doses attribuées pouvaient varier chez le même sujet au cours de la période de traitement de 48 semaines.</p> <p>Il y avait 4 paliers de dose.</p> <p>La dose la plus faible attribuée était de 400 mg à prendre une fois par jour.</p> <p>La dose la plus élevée attribuée était de 1200 mg à prendre une fois par jour ou 600 mg à prendre deux fois par jour.</p>

Les patients étaient examinés et subissaient des tests médicaux tout au long de l'étude. Ils étaient traités pour leurs effets secondaires lorsque cela était nécessaire. Des échantillons de sang étaient prélevés à plusieurs moments différents avant et après les traitements. À la fin de l'étude, on demandait aux patients de revenir à leur centre d'étude pour subir d'autres tests visant à vérifier leur état de santé général.

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

Question 1 : Dans quelle mesure était-il sécuritaire pour les patients atteints de SLA de recevoir le GDC-0134?

Les effets secondaires sont apparus au cours de la partie 3.

L'effet secondaire le plus fréquent était une sensation inhabituelle ou douloureuse. Cela comprenait une sensation de brûlure ou une sensation de picotements/engourdissements dans le corps. Certains patients dans la partie 3 de l'étude ont cessé de prendre le GDC-0134, l'ont interrompu ou ont changé de dose (réduction) en raison d'effets secondaires.

Dans la partie 3, des effets secondaires graves sont survenus chez 3 patients, que l'on a reliés au GDC-0134. L'un de ces effets secondaires graves, des lésions touchant le nerf de l'œil (neuropathie optique ischémique), a causé une cécité (perte de la vue) permanente. D'autres effets secondaires graves et non graves ont été observés et sont décrits ci-dessous.

Les chercheurs ont décidé que les effets secondaires du GDC-0134 faisaient en sorte qu'il était dangereux de continuer à évaluer ce médicament à l'étude chez les patients atteints de SLA.

Question 2 : Qu'advient-il du GDC-0134 dans le corps?

Le GDC-0134 est rapidement absorbé dans le corps après son administration sous forme de capsule. La concentration dans le corps montrait une augmentation avec l'augmentation de la dose de la capsule.

Cette section montre uniquement les principaux résultats de cette étude. Vous pouvez trouver des renseignements sur tous les autres résultats sur les sites Web indiqués à la fin de ce résumé (voir la section 8).

5. Quels ont été les effets secondaires?

Les effets secondaires sont des problèmes médicaux (comme les étourdissements) qui sont survenus pendant l'étude.

- Ils sont décrits dans ce résumé parce que le médecin de l'étude croit que les effets secondaires étaient liés aux traitements utilisés dans l'étude.
- Tous les patients de cette étude n'ont pas présenté tous les effets secondaires.
- Les effets secondaires peuvent être légers à très graves et peuvent varier d'une personne à l'autre.
- Il est important de souligner que les effets secondaires signalés ici proviennent de cette seule étude. Par conséquent, les effets secondaires présentés ici peuvent différer de ceux observés dans d'autres études ou de ceux qui apparaissent dans le feuillet du médicament.
- Les effets secondaires graves et courants sont énumérés dans les sections suivantes.

Effets secondaires graves

Un effet secondaire est considéré comme « grave » s'il met la vie en danger, exige une hospitalisation ou cause des problèmes persistants.

Nombres et types des **effets secondaires graves** que l'on croit être causés par le médicament à l'étude :

	Partie 1	Partie 2	Partie 3
Patients présentant des effets secondaires graves	Aucun	Aucun	3 patients (9 %)
Liste des effets secondaires graves			Lésions au nerf de l'œil entraînant la cécité (neuropathie optique ischémique) Sensation inconfortable dans le corps (dysesthésie) Éruption cutanée et résultats anormaux aux analyses sanguines (éruption érythémateuse, protéinurie et thrombocytopenie)

Personne n'est décédé en raison d'un effet secondaire grave causé par le médicament à l'étude.

Parmi les 3 patients qui ont présenté des effets secondaires graves, 2 ont arrêté leur traitement.

Effets secondaires les plus courants

Certains patients ont présenté des effets secondaires qui n'étaient pas graves, mais qui ont été considérés comme étant causés par le médicament à l'étude.

Dans la partie 1, aucun des effets secondaires n'est survenu chez plus d'une personne; il n'y a donc eu aucun « effet secondaire (le plus) fréquent ». Dans la partie 2, 3 des 11 patients ayant signalé des effets secondaires « reliés » au traitement recevaient le placebo lorsque leur effet secondaire est survenu.

Effets secondaires les plus fréquents (observés chez 3 patients ou plus) :

	Partie 1	Partie 2	Partie 3
Patients présentant des effets secondaires	4 patients (24 %)	11 patients (37 %)	20 patients (63 %)
N ^{bre} d'effets secondaires	8	25	87
Effets secondaires les plus fréquemment signalés globalement (survenant chez 3 patients ou plus)		Sensation de fatigue (4 patients, 13 %)	Constipation (5 patients, 16 %) Étourdissements (5 patients, 16 %) Sensation de fatigue (5 patients, 16 %) Sensation de brûlure (4 patients, 13 %) Problème oculaire (trouble de la rétine) (3 patients, 9 %) Éruption cutanée (3 patients, 9 %) Bourdonnements dans les oreilles (acouphènes) (3 patients, 9 %) Somnolence (3 patients, 9 %) Picotements (paresthésie) (3 patients, 9 %)
Patients ayant arrêté le traitement en raison de tout effet secondaire	2 patients (4 %)	1 patient (3 %)	9 patients (28 %)

Autres effets secondaires

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

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

Les renseignements présentés ici proviennent d'une seule étude menée auprès de 49 patients atteints de SLA. Ces résultats ont aidé les chercheurs à en apprendre davantage sur la SLA et le GDC-0134.

Les chercheurs ont décidé que les effets secondaires du GDC-0134 faisaient en sorte qu'il était dangereux de continuer à évaluer ce médicament à l'étude dans d'autres études chez les patients atteints de SLA.

Aucune étude unique ne peut nous faire connaître tout sur les risques et les avantages d'un médicament. Il faut de nombreuses études avec beaucoup de personnes pour découvrir tout ce que nous devons savoir.

- **Cela signifie que vous ne devriez pas prendre de décisions en fonction de ce seul résumé.**
- **Consultez toujours votre médecin avant de prendre des décisions concernant votre traitement.**

7. Y a-t-il d'autres études prévues?

Au moment de la rédaction de ce résumé, aucune autre étude évaluant le GDC-0134 n'était prévue.

8. Où puis-je trouver plus de renseignements?

Vous trouverez plus de renseignements sur cette étude sur les sites Web indiqués ci-dessous :

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02655614>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/als/a-study-of-gdc-0134-to-determine-initial-safety--tolerability--a.html>

Avec qui puis-je communiquer si j'ai des questions au sujet de cette étude?

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

- Rendez-vous sur la plateforme ForPatients et remplissez le formulaire de contact à l'adresse <https://forpatients.roche.com/en/About.html>
- Communiquez avec un représentant de votre bureau local de Roche.

Si vous avez participé à cette étude et avez des questions sur les résultats :

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

Si vous avez des questions au sujet de votre propre traitement :

- Parlez-en au 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 à Bâle, en Suisse.

Titre complet de l'étude et autres renseignements d'identification

Le titre complet de cette étude est le suivant :

Étude de phase I multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, à dose unique et à doses multiples croissantes, visant à déterminer l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique initiales du GDC-0134 chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique

- Le numéro de protocole de cette étude est **GN29823**.
- L'identifiant ClinicalTrials.gov pour cette étude est **NCT02655614**.
- Le numéro EudraCT pour cette étude est **2017-002931-41**.